

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 9, № 1, 2019

Vol. 9, No. 1, 2019

16+

[HTTP://SURGONCO.RU](http://SURGONCO.RU)

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 9, № 1, 2019

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Главный редактор

Павлов Валентин Николаевич,
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор,
ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член президиума
РОО «Российское общество урологов», председатель
Башкортостанского отделения РОО «Российское общество
урологов», член Европейской ассоциации урологов

Заместители главного редактора

Ганцев Шамиль Ханафиевич,
член-корреспондент АН РБ, доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ

Плечев Владимир Вячеславович

член-корреспондент АН РБ, доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ

Ответственный секретарь

Ишметов Владимир Шамильевич,
д.м.н., проректор по воспитательной и социальной работе
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, профессор кафедры
госпитальной хирургии

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа)
В.А. Вишневецкий — д.м.н., профессор (Москва)
М.И. Коган — д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)
В.А. Кубышкин — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
И.С. Липатов — д.м.н., профессор (Самара)
О.Н. Липатов — д.м.н., профессор (Уфа)
О.Б. Лоран — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Ф.В. Моисеенко — д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.Р. Рахматуллина — д.м.н., профессор (Уфа)
В.Ф. Семиглазов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
(Санкт-Петербург)
А.А. Фокин — д.м.н., профессор (Челябинск)
Е.Л. Чойнзонов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — д.м.н., профессор
(Регенсбург, Германия)
Казуо Умегава (Kazuo Umezawa) — профессор
(Нагакуте, Япония)
Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — д.м.н., профессор
(Гейдельберг, Германия)
Сергей А. Леонтьев (Sergey A. Leontyev) — д.м.н., профессор
(Лейпциг, Германия)

Редакция

Зав. редакцией Н.Р. Кобзева

Ответственный за выпуск А.В. Самородов

Перевод Ю.К. Ксенофонтова

Секретарь Н.В. Понкратова

Дизайн и верстка О.А. Юнина

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Башкирский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Адрес редакции и издателя:

450008, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98, оф. 625
тел./факс: +7 (347) 273-56 -97
<http://surgonco.ru>
e-mail: csurgonco@mail.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-69907 от 29.05.2017

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, 2009

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Volume 9, No. 1, 2019

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector of Bashkir State Medical University, Member of the Board of the Russian Society of Urology, Member of the European Association of Urology

Deputy Chief Editor

Shamil Kh. Gantsev,

Doctor of Medical Sciences, Professor, President of the Oncologists Association of the Republic of Bashkortostan, Corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of the Scientific Research Institute of Oncology of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Oncology with IAPE oncology and pathologic anatomy course of Bashkir State Medical University

Vladimir V. Plechev,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, member of the Presidium of the Association of Surgeons of the Republic of Bashkortostan, Head of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University

Executive Editor

Vladimir Sh. Ishmetov,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Educational and Social Work of Bashkir State Medical University, Prof. at the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University

Editorial Board

Anvar A. Bakirov — Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa, Russia)

Vladimir A. Vishnevsky — Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russia)

Mikhail I. Kogan — Doctor of Medical Sciences, Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Valery A. Kubyshev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russia)

Igor S. Lipatov — Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara, Russia)

Oleg N. Lipatov — Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa, Russia)

Oleg B. Loran — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russia)

Fedor V. Moiseenko — Doctor of Medical Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Irina R. Rakhmatullina — Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa, Russia)

Vladimir F. Semiglasov — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Aleksey A. Fokin — Doctor of Medical Sciences, Professor (Chelyabinsk, Russia)

Evgeny L. Choinzonov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Tomsk, Russia)

Wolf F. Wieland — Doctor med., Professor (Regensburg, Germany)

Kazuo Umezava — Professor (Nakagute, Japan)

Lucas M. Wessel — Doctor med., Professor (Heidelberg, Germany)

Sergey A. Leontyev — Doctor med., Professor (Leipzig, Germany)

Editorial office

Managing editor Natalya R. Kobzeva

Issuing editor Aleksandr V. Samorodov

Translator Yuliana K. Ksenofontova

Secretary Natalya V. Ponkratova

Design and Artwork Olga A. Yunina

Founder of the journal

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Postal address of the editorial office

96/98 Pushkin St., of. 625, Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan
Tel./fax: +7 (347) 273-56-97
<http://surgonco.ru>
e-mail: csurgonco@mail.ru

The journal is registered by the Federal service for supervision in the sphere of communication, information technologies and mass communications on May 29, 2017 (Certificate of registration PI No. FS 77-69907 from 29.05.2017 — print edition)

© Bashkir State Medical University
Ufa, 2009

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 9, № 1, 2019

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.Ю. Яницкая, И.А. Турабов

Роль гидроэзоколонографии в диагностике инвагинации кишечника на фоне неопластического процесса у детей 5

Ш.В. Тимербулатов, В.М. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов, Д.И. Мехдиев, Р.М. Сахаутдинов

Острый аппендицит: клиничко-лабораторные, лапароскопические, патоморфологические параллели 13

И.А. Криворучко, Н.Н. Гончарова

Инфицированные псевдокисты поджелудочной железы: хирургическое лечение 18

С.Н. Стяжкина, А.В. Леднева, Е.Л. Порываева

Оценка качества жизни пациентов с диффузным токсическим зобом после проведенной тиреоидэктомии 26

А.Р. Касьян, В.У. Сатаев, В.Г. Алянгин

Использование портативного диодного лазерного скальпеля для лечения вросшего ногтя у детей 31

Ф.В. Бландинский, В.В. Нестеров, С.В. Соколов, З.Н. Котова, А.Л. Анфиногенов

Хирургическое лечение мальчишков с грыжами пахового канала. Анализ пятилетнего опыта 37

М.М. Валеев, И.З. Гаратов, Э.М. Бикташева

Микрохирургические технологии при травматическом дефекте первого пальца кисти 44

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.А. Розенберг

Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы) 50

И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, В.Н. Павлов, Shiguang Zhao, Xin Chen, Zhixing Zheng, Chen Shen, Jinxian Sun

Наночастицы: новый подход в диагностике и терапии глиальных опухолей головного мозга 66

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфияров, Э.Р. Бакиров, М.А. Нуртдинов, А.В. Ибраев, Е.В. Евдокимов

Острая тонкокишечная непроходимость, вызванная эктопированным участком поджелудочной железы. Клинический случай 75

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.А. Бейлерли, А.Т. Бейлерли, И.Ф. Гареев

Экстракция малых РНК из биологических жидкостей человека для последующего секвенирования нового поколения 80

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Ш.Х. Ганцев, Казуо Умегава

Перспективы ингибирования NF-карра В внутрибрюшинным введением DHMEQ 87

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Contents

Volume 9, No. 1, 2019

ORIGINAL STUDIES

- Maria Yu. Yanitskaya, Ivan A. Turabov**
The Role of Hydrocolonic Sonography in Diagnostics of the Intussusceptions due to Neoplastic Process
5..... in Children
- Shamil V. Timerbulatov, Vil M. Timerbulatov, Ravil B. Sagitov, Djamal I. Mekhdiev, Rais M. Sakhautdinov**
13..... Acute Appendicitis: Clinical Laboratory, Laparoscopic, Pathomorphological Parallels
- Igor A. Kryvoruchko, Nataliya N. Goncharova**
18..... Infected Pancreatic Pseudocysts: Surgical Treatment
- Svetlana N. Styazhkina, Anna V. Ledneva, Ekaterina L. Poryvaeva**
26..... Assessing Quality of Life in Patients with Graves' Disease Following Thyroidectomy
- Armen R. Kasyan, Valeriy U. Sataev, Vladimir G. Alyangin**
31..... Portable Diode Laser Scalpel in Treatment of Ingrown Toenails in Children
- Valerii F. Blandinskii, Viktor V. Nesterov, Sergey V. Sokolov, Zoya N. Kotova, Aleksandr L. Anfinogenov**
37..... Surgical Treatment of Inguinal Canal Hernias in Boys: an Analysis of Five Years' Experience
- Marat M. Valeev, Il'nur Z. Garapov, Elina M. Biktasheva**
44..... Microsurgery Techniques for Patients with Traumatic Thumb Amputation

LITERATURE REVIEW

- Oleg A. Rosenberg**
Pulmonary Surfactant Preparations and Surfactant Therapy for ARDS in Surgical Intensive Care
50..... (a Literature Review)
- Il'giz F. Gareev, Ozal A. Beylerli, Valentin N. Pavlov, Shiguang Zhao, Xin Chen, Zhixing Zheng, Chen Shen, Jinxian Sun**
66..... Nanoparticles: a New Approach to the Diagnosis and Treatment of Cerebral Glial Tumours

CLINICAL CASE

- Anvar G. Khasanov, Ildar F. Sufiyarov, Eldar R. Bakirov, Marat A. Nurtdinov, Ayrat V. Ibraev, Evgeniy V. Evdokimov**
75..... Acute Small Intestinal Obstruction Caused by Ectopic Pancreas. A Clinical Case Report

LABORATORY AND EXPERIMENTAL INVESTIGATION

- Ozal A. Beylerli, Aferin T. Beylerli, Il'giz F. Gareev**
80..... Extracting Small RNAs from Human Biological Fluids for Subsequent Next-Generation Sequencing

BRIEF COMMUNICATIONS

- Shamil Kh. Gantsev, Kazuo Umezawa**
87..... Importance of Novel Intraperitoneal Therapy of NF-kappa B Inhibitor DHMEQ

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-5-12>



Роль гидроэхоколонографии в диагностике инвагинации кишечника на фоне неопластического процесса у детей

М.Ю. Яницкая, И.А. Турабов

Северный государственный медицинский университет, Россия, 16300, Архангельск, Троицкий пр-т, 57

Контакты: Яницкая Мария Юрьевна, e-mail: medmaria@mail.ru

Яницкая Мария Юрьевна —
к.м.н., доцент кафедры
детской хирургии,
e-mail: medmaria@mail.ru,
orcid.org/0000-0002-2971-1928

Турабов Иван
Александрович —
д.м.н., профессор, зав.
кафедрой детской хирургии,
e-mail: turaivan@yandex.ru,
orcid.org/0000-0003-4047-406x

Резюме

Введение. Предпочтительным методом лечения инвагинации кишечника является неоперативная дезинвагинация. Инвагинация на фоне неопластического процесса всегда требует оперативного лечения. В случае опухоли очень важно установить диагноз до выполнения операции. Метод гидроэхоколонографии (ГЭК) позволяет оценить структуру тканей и визуализировать просвет кишки.

Материалы и методы. Выполнена ретроспективная сравнительная оценка клинических проявлений и методов диагностики всех пролеченных инвагинаций ($n = 380$) в Архангельской детской клинической больнице в 1981–2018 гг. Проанализированы все случаи инвагинации на фоне неопластического (опухоль, полип) процесса. Данные сравнили с клиническими проявлениями инвагинации на фоне других причин (идиопатическая, мезаденит, дивертикул).

Результаты. Инвагинация на фоне неопластического процесса встречалась редко (2,3 %). Если причиной была опухоль, отмечалось сочетание: признаки заболеваний ЖКТ и потеря веса (8–12 %), течение хроническое (1–3 мес.). Тонко-тонкокишечная инвагинация на фоне полипов, казуистически редкая ситуация, которая дебютировала как острая кишечная непроходимость с длительным болевым абдоминальным синдромом в анамнезе или рецидивирующей инвагинацией. УЗИ и ГЭК позволили установить диагноз инвагинации и идентифицировать опухоль. Инвагинация на фоне неопухолевых причин всегда протекала остро, проявлялась «триадой» характерных симптомов (боли в животе, кровь из прямой кишки, пальпируемый инвагинат) в 1/3 случаев. Достоверно чаще ($p = 0,001$) заболевание проявлялось «диадой» симптомов (рвотой и болями).

Заключение. Клинические проявления инвагинации на фоне неопластического процесса имеют особенности. УЗИ брюшной полости в сочетании с ГЭК позволяют определить инвагинацию и идентифицировать опухоль, полип в структуре инвагината в 100 % случаев при первичном обращении пациента. Полученная информация оптимизирует тактику хирургического лечения.

Ключевые слова: инвагинация кишечника, опухоль, полипы, кишечная непроходимость, ультрасонография, вода, гидроэхоколонография, дети

Для цитирования: Яницкая М. Ю., Турабов И.А. Роль гидроэхоколонографии в диагностике инвагинации кишечника на фоне неопластического процесса у детей. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):5–12. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-5-12>

The Role of Hydrocolonic Sonography in Diagnostics of the Intussusceptions due to Neoplastic Process in Children

Yanitskaya Maria Yurevna —
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of the
Department of Pediatric
Surgery,
e-mail: medmaria@mail.ru,
orcid.org/0000-0002-2971-1928

Maria Yu. Yanitskaya, Ivan A. Turabov

Northern State Medical University, 51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation

Contacts: Yanitskaya Maria Yurevna, e-mail: medmaria@mail.ru

Turabov Ivan
Aleksandrovich —
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of the
Department of Pediatric
Surgery,
e-mail: turaiwan@yandex.ru,
orcid.org/0000-0003-4047-406x

Summary

Introduction. A nonsurgical reduction is the treatment of choice for intestinal intussusception. A neoplasm-associated intussusception always requires surgery. In case of a tumour it is very important to have the diagnosis determined prior to surgical treatment. The hydrocolonic sonography technique makes it possible to assess the tissue structure and to visualize the lumen of the intestine.

Materials and methods. The study presents a retrospective comparative analysis of clinical manifestations and diagnosis methods in all the patients with intussusception ($n = 380$) treated at the Arkhangelsk Children's Clinical Hospital in 1981–2018. This included all the neoplasm-associated intussusception cases (tumours and polyps). The data was compared to clinical manifestations of intussusception associated with other causes (idiopathic, mesenteric node hyperplasia, diverticulum).

Results. Neoplasm-associated intussusception is a rare occurrence (2.3%). If the cause of the intussusception is a tumour the typical recorded manifestations include the combination of the signs of gastrointestinal diseases and loss of weight (8–12%), and a chronic course of development (over one to three months). Polyp-associated small intestinal and ileocolic intussusception, a casuistically rare situation, first manifested as an acute intestinal obstruction with protracted abdominal pain syndrome in anamnesis, or recurrent intussusceptions. Traditional and hydrocolonic sonography made it possible to make the diagnosis of intussusception and to identify a tumour. Non-tumour-associated intussusception presented with an acute course of the disease in every case. It manifested with the typical triad of symptoms (abdominal colic pain, rectal haemorrhage, palpable intussusceptum mass) in every third case. The manifestation of the disease as the dyad of symptoms (vomiting and abdominal colic pain) was significantly more frequent ($p = 0.001$).

Conclusions. Clinical presentation of neoplasm-associated intussusception has certain unique qualities. The ultrasound of abdominal cavity and hydrocolonic sonography make it possible to find the intussusception and to identify the tumour or polyp in the structure of the intussusceptum in 100 % of cases at primary examination. The data obtained is used for the optimisation of the surgical treatment strategy.

Keywords: intussusception, tumour, polyps, intestinal obstruction, ultrasonography, water, hydrocolonic sonography, children

For citation: Yanitskaya M. Yu., Turabov I.A. The Role of Hydrocolonic Sonography in Diagnostics of the Intussusceptions due to Neoplastic Process in Children. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):5–12. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-5-12>

Введение

Наиболее частой причиной приобретенной непроходимости кишечника у детей считается инвагинация кишечника (ИК) [1, 2]. Этот вид непроходимости оптимально разрешить консервативно. Предпочтительными методами консервативного лечения считаются метод воздушной клизмы (под контролем рентгенологического экрана [3] или, реже, барием с ультразвуковым (УЗ) контролем) [4]. В последние годы ИК все чаще расправляют жидкостью под УЗ-контролем [5]. Описанные методы консервативного лечения ИК высокоэффективны. Ограничением консервативного лечения является опасность неопластического процесса как причины формирования инвагината (опухоль, полип). Опасность присутствия органической причины, в частности опухоли, особенно у детей старшего возраста, ограничивает хирургов в выполнении консервативного лечения кишечной инвагинации.

Гидростатическая дезинвагинация, под контролем УЗИ, обладает рядом преимуществ: позволяет видеть структуру тканей и оценивать кровоток. Данный вид дезинвагинации имеет два названия: метод гидроэхоколонографии (-скопии) (ГЭК) [6] и дезинвагинация под УЗ-контролем [7–9].

На сегодняшний день в научной литературе мало сообщений об особенностях диагностики инвагинации на фоне неопластического процесса. В основном исследование касается диагностики и лечения ИК на фоне других, не связанных с опухолью причин [10–12]. В тех случаях, когда причиной инвагинации явилась опухоль, ребенок рассматривается как онкологический, проводится анализ хирургических проблем у онкологического больного [13]. При этом на практике наиболее часто с ИК на фоне опухоли первично сталкиваются общие хирурги, операция выполняется экстренно, часто без учета требований, принятых у онкологического больного, а диагноз опухоли может быть не установлен [6].

В Архангельской областной детской клинической больнице в течение последних 20 лет для диагностики заболеваний толстой кишки используется метод ГЭК. Данное исследование позволяет оценить просвет кишки, структуру кишечной стенки и содержимое толстой кишки в режиме реального времени. К достоинствам метода относится возможность контролировать функцию кишки и ее кровоснабжение.

С 2005 г. в клинике практикуется дезинвагинация методом гидроэхоколонографии.

Цель исследования. Определить возможности гидроэхоколонографии в диагностике инвагинации на фоне неопластического процесса у детей.

Материалы и методы

Проведено контролируемое нерандомизированное ретроспективное исследование клинических проявлений ИК, которая развилась на фоне неопластического процесса у детей.

Изучили частоту, возрастные аспекты и клинические особенности инвагинации у этих детей в сравнении

с теми, у кого имелись другие причины для формирования инвагинации, определили критерии диагностики инвагинации на фоне неопластического процесса.

Критерии включения. Все пациенты с ИК, пролеченные в исследуемый период.

Критерии исключения. Пациенты с тонкокишечной транзитной инвагинацией.

Исследование выполнено на базе ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (Архангельск).

С января 1981 г. по июль 2018 г.

В изучаемый период в клинике использовались различные методы диагностики и лечения кишечной инвагинации.

Диагноз ИК устанавливался по клиническим проявлениям, осмотру живота в медикаментозном сне, обзорной рентгенографии брюшной полости, пневмоирригоскопии (ПИС), УЗИ брюшной полости с оценкой кровоснабжения кишки методом цветового доплеровского картирования (ЦДК), в сомнительных случаях выполнялась гидроэхоколонография (ГЭК) для лучшего контрастирования кишки и идентификации инвагината.

Методы лечения ИК: неоперативная дезинвагинация методами ПИС и ГЭК, открытая операция (лапаротомия), эндоскопическая операция (лапароскопия).

Основной исход исследования. Возможность ранней диагностики инвагинации на фоне неопластического процесса с учетом клинической картины и различных методов диагностики, особенностей клинического течения ИК на фоне неопластического процесса, в отличие от других причин инвагинации. Определены возможности УЗИ и ГЭК в идентификации причины формирования инвагинации.

Выделена группа больных, пролеченных в 1981–2011 гг., в которой изучены возрастные аспекты, клинические проявления, особенности клинического течения ИК на фоне неопухолевых причин. Весь период разделен на три, в зависимости от изменений в методах диагностики (начало использования УЗИ) и методов лечения (для дезинвагинации начали использовать ГЭК). Из данной группы исключены все дети с ИК на фоне неопластического процесса. В основе клинического диагноза лежала опухоль классической «триады» характерных для ИК симптомов: приступообразные периодические боли в животе, выделение крови из прямой кишки, пальпация инвагината в брюшной полости. Проведен анализ частоты выявления различных клинических симптомов.

Регистрация исходов исследования осуществлялась и обрабатывалась авторами данной статьи. Причина инвагинации устанавливалась по клиническим проявлениям (записи лечащих врачей в медицинских картах пациентов), результатам различных методов обследования, операции, данным гистологического исследования резецированной кишки, опухоли и/или лимфатических узлов.

Исследование и использование метода гидроэхоколонографии для обследования толстой кишки одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «СГМУ» № 07/09 от 07.10.2009, акт внедрения ГЭК в практику Архангельской областной детской клинической больницы от 1998 г.

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Математическая обработка данных проведена с использованием статистических компьютерных программ Excel MX 2002, SPSS 17,0 for Windows. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, а также 95 % доверительного интервала для пропорций. Критерий χ^2 Пирсона применялся для изучения взаимосвязи между двумя независимыми категориальными (или номинальными) переменными. Если таблица сопряженности имела четыре поля и ожидаемое число наблюдений при справедливой нулевой гипотезе < 5 , то сравнение проводили с помощью точного критерия Фишера. При условии нормального распределения признака для изучения двух независимых выборок использовался t-критерий Стьюдента, в рамках вне нормального — критерий Манна — Уитни. Критический уровень статистической значимости для оценки справедливости нулевой гипотезы составил $< 0,001$.

Результаты

За исследуемый период (37 лет) с инвагинацией в клинике пролечено 370 детей, 119 (32,1 %) девочек, 251 (67,9 %) мальчик (1:2,1), у которых с учетом рецидивов было диагностировано 385 инвагинаций. Возраст манифестации заболевания от 1,5 до 180 месяцев.

Из всех пролеченных у 9 (2,3 %) детей инвагинация сформировалась на фоне неопластического процесса — полипов или опухолей (табл. 1).

Анализ клинической картины каждого случая ИК на фоне неопластического процесса выявил определенные особенности. Инвагинация на фоне злокачественной опухоли отличалась по клиническому течению от ИК, когда причиной явился полип (табл. 2). Злокачественная опухоль во всех случаях была представлена неходжкинской лимфомой (НХЛ). В одном случае выявленная опухоль была воспалительного генеза.

Были прицельно изучены клинические проявления у всех пациентов.

Пациент 1. Мальчик 5 лет, был болен в течение трех месяцев. Периодически схваткообразные боли в животе, беспокойный сон, снижение аппетита, неустойчивый стул со слизью. Дважды находился на обследовании в инфекционном отделении с подозрением на острую кишечную инфекцию. Получал «Фестал», «Но-шпу», «Интестопан», «Бисептол», вяжущие травы. Неоднократно осматривался хирургом. Выполнялась обзорная рентгенография брюшной полости, патологии не выявлено. Рентгеноскопия желудка: патологии не выявлено. Изменена топография желудка: в боковой проекции смещен кпереди. Ректороманоскопия: признаки катарального проктита, эрозивного сфинктерита. Потеря веса за 3 месяца 3 кг. Лапароскопия не была информативной. Инвагинат выявлен при ирригоскопии. Выполнена плановая операция, резекция кишки с опухолью, формирование анастомоза.

Пациент 2. Мальчик 9 лет, был болен в течение двух месяцев. Периодически боли в животе, жидкий стул, рвота. Потеря веса 5 кг. В районной больнице оперирован с подозрением на аппендикулярный инфильтрат. Выявлено плотное образование в области восходящей кишки. Рана ушита. Экскреторная урография на фоне ретроперитонеум не информативна. Релапаротомия, резекция кишки с опухолью, формирование анастомоза.

Пациент 3. Девочка 14 лет, была больна в течение двух месяцев. Боли, чувство тяжести в животе, рвота, отрыжка с каловым запахом. Потеря веса 10 кг. Выполнялась обзорная рентгенография брюшной полости, ректороманоскопия. Инвагинат выявлен при ирригоскопии. Выполнена плановая операция, резекция кишки с опухолью, формирование анастомоза.

Пациент 4. Мальчик 12 лет, был болен в течение 1 месяца. Боли в животе, снижение аппетита, сухость и горечь во рту. Потеря веса 5 кг. Не исключался острый пиелонефрит. Хронический гастрит со сниженной секрецией. Проводилась обзорная рентгенография брюшной полости. Инвагинат выявлен при УЗИ брюшной полости, в его структуре не исключалась опухоль. Выполнена ГЭК. Выявлена ИК и опухоль в структуре инвагината.

Причина	Тип кишечного внедрения	n
Ювенильный полип	Тонко-тонкокишечная	1
Полипоз на фоне иерсиниоза	Подвздошно-ободочная	1
Воспалительная опухоль	Подвздошно-ободочная	1
Злокачественная опухоль	Подвздошно-ободочная	6
Всего	9	

Таблица 1. Пациенты с формированием инвагинации на фоне неопластического процесса, n = 9
Table 1. Patients with neoplasm-associated intussusception being formed, n = 9

№ пациента	Возраст (лет)	Год	Диагноз	Причина инвагинации	Клиническое течение
1	5	1985	НХЛ	Опухоль	Хроническое
2	9	1985	НХЛ	Опухоль	Хроническое
3	14	1992	НХЛ	Опухоль	Хроническое
4	12	1994	НХЛ	Опухоль	Хроническое
5	3	2005	Иерсиниоз	Полипоз	Рецидивирующее, острое
6	9	2007	НХЛ	Опухоль	Хроническое
7	12	2013	НХЛ	Опухоль	Хроническое
8	6	2016	Воспалительная опухоль	Опухоль	Хроническое
9	15	2018	Ювенильный полип	Полип	Острое

Таблица 2. Особенности клинического течения инвагинации на фоне неопластического процесса в зависимости от причины
Table 2. Neoplasm-associated intussusception. Disease development course characteristics by cause

При ЦДК кровотока в опухоли был усилен. Инвагинация подтверждена также при лапароскопии. Выполнена плановая операция, резекция кишки с опухолью, формирование анастомоза.

Пациент 5. Девочка 3 года 8 мес., поступила с рецидивом инвагинации кишечника. Первый эпизод подвздошно-ободочной инвагинации в 1 год 10 мес. Инвагинация была расправлена консервативно методом гидроэхоколонографии. Клинические проявления были типичные (периодические боли в животе, пальпируемый инвагинат, кровь из прямой кишки). При первом эпизоде ИК обращало на себя внимание большое количество увеличенных лимфатических узлов в структуре инвагината и в брыжейке кишки после дезинвагинации (признаки мезаденита). Настоящий эпизод с признаками типичной подвздошной ободочной инвагинации. Инвагинат расправлен методом ГЭК. Расправился легко, но на фоне заполненной жидкостью толстой кишки в слепой и подвздошной кишке визуализировались полиповидные пристеночные разрастания. Кроме того, подвздошная кишка легко вновь инвагинировала, что хорошо было видно на экране монитора аппарата УЗИ в режиме реального времени. Выполнена лапаротомия. Выявлено, что имеются множественные полиповидные разрастания терминального отдела подвздошной и слепой кишки, выраженный мезаденит. Проведена резекция измененной кишки, выполнен анастомоз. В анамнезе рецидивов инвагинации или полипов не было.

Пациент 6. Мальчик 9 лет, был болен в течение трех месяцев. Боли в животе, снижение аппетита. Потеря веса 8 кг. При первичном обращении по данным УЗИ брюшной полости выявлен инвагинат с опухолью в его структуре. Выполнена ГЭК с ЦДК, опухоль в структуре инвагината подтверждена. По данным ирригографии — инвагинация на уровне поперечной ободочной кишки. Выполнена плановая операция, резекция кишки с опухолью, формирование анастомоза.

Пациент 7. Мальчик 12 лет, был болен в течение 1 месяца. Боли в животе, периодическая рвота, жидкий стул, задержки стула, вздутие живота. Потеря веса 7 кг. При первичном обращении к хирургу выполнена обзорная рентгенография брюшной полости, выявлены признаки кишечной непроходимости. Оперирован по экстренным показаниям. Выявлена подвздошно-ободочная инвагинация, которую расправить не удалось. Выполнена резекция илеоцекального угла с инвагинатом. Послеоперационное течение без осложнений, был выписан. Повторное поступление через 1 месяц с диссеминацией опухоли (по данным гистологического исследования — НХЛ). Опухоль не была выявлена на операции в связи с тем, что не вскрывался просвет кишки.

Пациент 8. Мальчик 6 лет, был болен в течение двух месяцев. Боли в животе, задержки стула, вздутие живота. Потеря веса 2 кг. При первичном обращении к хирургу проведено УЗИ брюшной полости, выявлен инвагинат с опухолью в его структуре. Выполнена ГЭК с ЦДК, опухоль в структуре инвагината подтверждена. Диагноз подтвержден данными КТ с контрастным усилением.

Оперирован планово. Выявлена подвздошно-ободочная инвагинация, причиной которой явилась опухоль в просвете кишки. Проведена резекция кишки с формированием анастомоза. По результатам гистологического исследования — воспалительная опухоль. В анамнезе рецидива опухоли или инвагинации не было.

Пациент 9. Мальчик 9 лет, был болен в течение трех дней: боли в животе, задержка стула, вздутие живота. До этого в анамнезе в течение года периодические вздутия живота, боли в животе. При первичном обращении к хирургу выполнена обзорная рентгенография брюшной полости, выявлены признаки непроходимости: чаши Клойбера, обеднение газами нижних отделов брюшной полости. Оперирован по экстренным показаниям. Выявлена тонко-тонкокишечная протяженная инвагинация, расправить которую удалось только частично. Выполнена резекция примерно 1 метра тонкой кишки с инвагинатом. Причиной инвагината был полип в просвете тонкой кишки. По результатам гистологического исследования — ювенильный полип. В анамнезе рецидива инвагинации не было. Другие полипы не выявлены.

Изучение особенностей и клинических проявлений каждого случая инвагинации на фоне неопластического процесса показало, что есть достаточно четкие закономерности течения инвагинации на фоне опухоли. Во всех случаях инвагинация на фоне опухоли имела хроническое течение. Инвагинация протекала под масками другой патологии, чаще гастрита и гастроэнтерита. У детей наблюдалось вздутие живота, задержки стула, которые сменялись поносами. Выполняемые эндоскопические обследования верхних и нижних отделов ЖКТ не устанавливали диагноз и направляли врача по ложному пути. В случаях, когда операция выполнялась экстренно, объем ее не был соответствующим (пациент 1 и 2) или диагноз не был установлен на операции (пациент 7). Наиболее типичным сочетанием при инвагинации, причиной формирования которой явилась опухоль, были: патологические симптомы со стороны ЖКТ (рвота, вздутие живота, жидкий стул, задержки стула) и значимое снижение массы тела (от 8 до 12 %) за короткий период времени (1–3 мес.). Данное сочетание встретилось в 100 %. Не отмечено ни одного случая клинического течения по типу острой кишечной непроходимости или рецидивирующей инвагинации.

Инвагинация на фоне полипоза иерсиниозной этиологии (пациент 5) проявилась остро, полипоз выявлен при рецидиве инвагинации. Полипозные разрастания были видны отчетливо даже при не заполненной жидкостью кишке (рис. 2) и особенно явно определялись на фоне проведения ГЭК после контрастирования просвета кишки жидкостью.

Тонко-тонкокишечная ИК на фоне ювенильного полипа (пациент 9) встретилась казуистически редко (1 раз за 37 лет). Она также развивалась остро, как и у пациента 5, и проявилась клиникой кишечной непроходимости. Следует отметить, что у ребенка в анамнезе отмечены периодические боли в животе и вздутие живота в течение года.

Наиболее информативным и быстрым исследованием для выявления патологии со стороны брюшной полости была обзорная эхография, дополненная гидроэхоколонографией с оценкой кровотока выявленного образования. Данный объем обследования позволял констатировать наличие опухоли, полипов, определить причину инвагинации (рис. 1, 2).

Выполнение операции по экстренным показаниям при хроническом течении инвагинации явилось ошибочным и не позволило установить диагноз (пациенты 1, 2, 7). В одном случае оперативное лечение без достаточного обследования до операции способствовало прогрессированию процесса (пациент 7).

Обзорная рентгенография брюшной полости, ректороманоскопия, рентгенография желудка с барием, лапароскопия давали мало полезных данных о размерах

опухоли и метастазах, так как отсутствовала информация о структуре тканей и особенностях кровотока. Ирригография позволяла определить локализацию головки инвагината и его размеры, но не давала информации о структуре инвагината и, следовательно, возможности убедительно идентифицировать опухоль.

При формировании инвагинации на фоне неопухолевых причин заболевание носило острое течение в 100 % случаев. Максимальное время с момента заболевания до начала лечения составило 125 часов, 72,6 % пациентов поступило в стационар с давностью заболевания до суток. При поздней диагностике (более 24 часов) быстро прогрессировали явления кишечной непроходимости, в запущенных ситуациях с развитием перитонита.

Приступообразные периодические боли отмечались у абсолютного большинства пациентов. Выделение крови из прямой кишки и пальпация инвагината статистически достоверно чаще встречались в первом периоде. Вторым по частоте симптомом ИК явилась рвота. Типичная «триада» симптомов выявлялась статистически значимо реже во втором и третьем периодах по сравнению с первым. Гораздо чаще в указанные периоды выявлялось сочетание двух симптомов: приступообразные периодические боли в животе и рвота, то есть «диада» симптомов (табл. 3).

Применение УЗИ позволило диагностировать инвагинацию в 100 % случаев. Возможно было оценить кровоток в брыжейке кишки, образующей инвагинат. После начала использования УЗИ для диагностики инвагинации было отмечено, что довольно часто между цилиндрами инвагината выявлялись увеличенные ЛУ, количество и размеры которых не зависели от давности заболевания. При формировании ИК на фоне дивертикула, вовлечения аппендикса в структуру инвагината можно было визуализировать дополнительные включения.

В разные периоды выявлено, что статистически достоверно увеличилась доля мезаденита, на фоне которого



Рисунок 1. Инвагинат в проекции поперечной ободочной кишки: опухоль в структуре инвагината, которую более отчетливо видно при заполнении кишки жидкостью (гидроэхоколонография)

Figure 1. Intussusceptum in the transverse colon view; a tumour in the structure of the intussusceptum mass visualised more clearly when the colon is filled with fluid (hydrocolonic sonography)

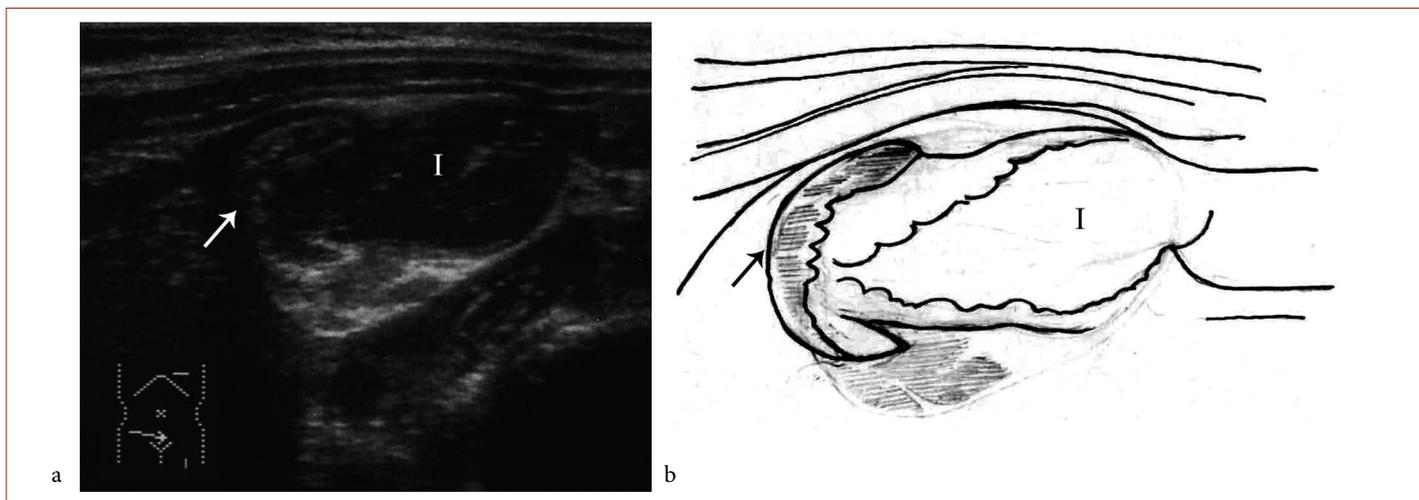


Рисунок 2. Эхограмма терминального отдела подвздошной кишки (I) в продольном срезе у девочки 3 г. 8 мес. с рецидивирующей инвагинацией (а — эхограмма, б — схема). Симптом «кокарды» (стрелка), который определялся без заполнения кишки жидкостью

Figure 2. Echogram of terminal ileum (I) in a longitudinal section in a 3y8m-old girl with recurrent intussusception (a — echogram, b — diagram). The cockade phenomenon (marked with arrow) visualized without filling the colon with fluid

развилась инвагинация во втором и в третьем периодах, по сравнению с первым, и снизилась доля инвагинаций с неясной причиной ($p < 0,001$). Частота дивертикула как причина ИК оставалась одинаковой во всех периодах ($p = 0,124$). Дивертикул встречался с одинаковой частотой у детей до года и старше года. Ни в одном случае не было отмечено осложнений вследствие гидроэзоколонографии как метода диагностики и лечения инвагинации.

Обсуждение результатов

Инвагинация, причиной которой явился неопластический процесс, имела отличительные клинические признаки.

В случае опухоли, как злокачественной НХЛ, так и воспалительной, ИК протекала хронически, с патологическими симптомами со стороны ЖКТ, потерей массы тела, отсутствием признаков острой кишечной непроходимости. Ни в одном случае ИК на фоне злокачественной опухоли не была рецидивирующей. Тот факт, что в начале заболевания НХЛ скрываются под «масками» различных соматических, инфекционных, хирургических болезней и подозрение на опухолевый процесс возникает лишь при достижении опухолевыми узлами достаточно больших размеров или при быстром нарушении функций органов и систем, отмечен и другими исследователями. Нетипичные проявления часто приводят к поздней диагностике онкологического заболевания [6].

Хроническое течение инвагинации на фоне опухоли не требует экстренной операции. Операция должна быть выполнена после проведения комплекса обследований, который выявляет распространенность опухолевого процесса и устанавливает факт наличия опухоли как таковой в структуре инвагината.

Тонко-тонкокишечная инвагинация на фоне полипа встретила казуистически редко, 1 раз за 37 лет. Она развилась как острая кишечная непроходимость, но в анамнезе в течение года отмечены периодические боли в животе. Данная ситуация характерна для детей старшего возраста и взрослых [14].

Подвздошно-ободочная инвагинация на фоне полипа имела рецидивирующее течение.

УЗИ брюшной полости в сочетании с ГЭК идентифицировали опухоль и полипы в структуре инвагината во всех случаях, когда использовались. Остальные методы, в том числе и операция, не всегда позволяли поставить правильный диагноз и установить причину редкой формы инвагинации.

Анализ использования различных методов диагностики и лечения ИК по периодам показал преимущества дезинвагинации методом ГЭК, которые заключались в том, что врач видит просвет кишки и структуру ее стенки. Данное знание способствует выявлению опухолевой и других причин инвагинации [15, 16]. Патологические включения в структуре инвагината возможно было оценить еще до заполнения толстой кишки жидкостью. Следовательно, до начала лечения

Симптомы	Период наблюдения			p-уровень
	первый n = 114	второй (начали применять УЗИ) n = 61	третий (ГЭК для лечения) n = 84	
- кровь из прямой кишки	80,7 (72,5–86,9)	54,1 (41,7–66,0)	44,0 (33,9–54,7)	1 < 0,001 2 < 0,001 3 = 0,232
- пальпация инвагината	90,4 (83,5–94,5)	68,9 (56,4–79,1)	66,7 (56,0–75,8)	1 < 0,001 2 < 0,001 3 = 0,781
- периодические боли в животе	96,5 (91,3–98,6)	98,4 (91,3–99,7)	79,9 (86,8–97,4)	1 = 0,817 2 = 0,631 3 = 0,387
- рвота	75,4 (66,8–82,4)	85,2 (74,3–92,0)	60,7 (50,0–70,5)	1 = 0,130 2 = 0,027 3 = 0,001
- «триада» симптомов	71,1 (62,1–78,6)	32,8 (22,3–45,3)	34,5 (25,2–45,2)	1 < 0,001 2 < 0,001 3 = 0,827
- «диада» симптомов	75,4 (66,8–82,4)	85,2 (74,3–92,0)	60,7 (50,0–70,5)	1 = 0,130 2 = 0,027 3 = 0,001

Примечание: p рассчитывалось с помощью критерия χ^2 Пирсона; критический уровень значимости при попарном сравнении — $p < 0,017$, где 1 различие рассматривалось между 1 и 2 периодами, 2 — между 1 и 3 периодами, 3 — между 2 и 3 периодами.

Таблица 3. Частота типичных симптомов для инвагинации на фоне неопухолевых причин у детей в разные периоды наблюдения, % (95 % ДИ)

Table 3. Incidence of symptoms typical for non-neoplasm-associated intussusception in children at different times of observation, % (95% confidence interval)

можно предположить причину ИК и выбрать оптимальную тактику лечения. Операция, выполненная по экстренным показаниям не гарантирует идентификацию опухоли, как причину инвагинации, что показало наше исследование [6].

Гидроэзоколонография — уникальный метод, который визуализирует структуру стенки кишки, ее просвет и функцию в режиме реального времени. Изучение структуры инвагината исключает или подтверждает неопластический компонент.

Единственным фактором, ограничивающим использование ГЭК для диагностики ИК на фоне опухоли, является отсутствие компетентного специалиста ультразвуковой диагностики.

Заключение

УЗИ брюшной полости в сочетании с ГЭК позволяют определить инвагинацию и идентифицировать опухоль, полип в структуре инвагината в 100 % случаев при первичном обращении пациента. Полученная информация оптимизирует тактику хирургического лечения. Операция при хронической инвагинации на фоне опухоли не экстренная.

Информация о конфликте интересов.
Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.
Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Бондаренко Н.С., Кagan A.B., Немилова Т.К. Инвагинация кишечника у детей: выбор тактики лечения. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2015; 22(3):35–6.
- 2 Charles T., Penninga L., Reurings J.C., Berry M.C.J. Intussusception in children: A clinical review. *Acta Chir Belg.* 2015;115(5):327–33. DOI: 10.1080/00015458.2015.11681124
- 3 Морозов Д.А., Городков С.Ю. Инвагинация кишечника у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2014;(4)1:103–10.
- 4 Bartocci M., Fabrizi G., Valente I. Intussusceptions in childhood: role of sonography on diagnosis and treatment. *J Ultrasound.* 2015;18(3):205–11 DOI:10.1007/s40477-014-0110-9
- 5 Tripalo-Batoš A., Grmoya T., Roić G. Ultrasound guided of ileocolic intussusception in children. *Paediatrics Today.* 2016;12(1):149–59. DOI: 10.5457/p2005-114.151
- 6 Яницкая М.Ю., Турабов И.А., Турובה Т.В. Оценка особенностей клинической симптоматики и диагностики инвагинации кишечника на фоне злокачественной опухоли у детей: результаты нерандомизированного ретроспективного контролируемого исследования. *Онкопедиатрия.* 2018;5(1): 41–9. DOI: 10.15690/onco.v5i1.1865
- 7 Khorana J., Singhavejsakul J., Ukarapol N., Laohapensang M., Wakhanrittee J., Patumanond J. Enema reduction of intussusception: the success rate hydrostatic and pneumatic reduction. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1837–42. DOI:10.2147/TCRM.S92169
- 8 Caruso A.M., Pane A., Scanu A., Muscas A., Garau R., Caddeo F. et al. Intussusception in children: not only surgical treatment. *J Ped Neonat Invidid Med.* 2017;6(1):e060135-e060135. DOI:10.7363/060135
- 9 John M., Siji C.R. A clinical study of children with intussusception. *Int J Contemp Pediatr.* 2016; 3(3):1083–88. DOI:10.18203/2349-3291.ijcp20162395
- 10 Usang U.E., Inyang G.B., Ekabua A.T. Intussusception in children: comparison between ultrasound diagnosis and operation findings in a tropical developing country. *Pediatrics.* 2013; 10(2):87–90. DOI:10.4103/0189-6725.115029
- 11 Mehendale S., Kumar C.P., Vencatasubramanian S., Prasanna T. Intussusception in children aged less than five years. *Indian J Pediatr.* 2016;83(10):1087–92. DOI: 10.1007/s12098-016-2152-9
- 12 Lim K.J., Lee K., Yoon D.Y., Moon J.H., Lee H., Kim M.-J. et al. The role of US in finding of intussusception and alternative diagnosis: a report of 100 pediatric cases. *Acta Radiol.* 2015;56(2):228–33. DOI:10.1177/0284185114524088
- 13 Van Houwelingen L.T., Seims A.D., Ortega-Laureano L., Coleman J.L., McCarville M.B., Davidovv A.M. et al. Use of ultrasound in diagnosing postoperative small-bowel intussusception in pediatric surgical oncology patients: a single-center retrospective review. *Pediatr Radiol.* 2018;48(2):204–9. DOI: 10.1007/s00247-017-4018-3
- 14 Yu J., Jiang W. Acute intussusception with polyp with malignant transformation in Peutz — Jeghers syndrome: a case report. *Oncol Lett.* 2015;10(2):1008–10. DOI: 10.3892/ol.2015.3330
- 15 Sharma P., Al-Sani F., Saini S., Sao Pedro T., Wong P., Etoom Y. Point-of-care in pediatric diagnostic dilemmas: two atypical presentations of intussusception. *Pediatr Emerg Care.* 2019;35(1): 72–4. DOI:10.1097/PEC.0000000000001712
- 16 Xie X., Wu Y., Wang Q., Zhao Y., Xiang B. Risk factors for recurrence of intussusception in pediatric patients: A retrospective study. *J Paediatr Surg.* 2018;53(11):2307–11. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.03.023

References

- 1 Bondarenko N.S., Kagan A.V., Nemilova T.K. Intussusception in children: choice of treatment tactics. *The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University.* 2015;22(3):35–6 (In Russ.). DOI:10.24884/1607-4181-2015-22-3-35-36
- 2 Charles T., Penninga L., Reurings J.C., Berry M.C.J. Intussusception in children: A clinical review. *Acta Chir Belg.* 2015;115(5):327–33. DOI: 10.1080/00015458.2015.11681124
- 3 Morozov D.A., Gorodkov S.Y., Rozinov V.M. Intussusception in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2014;4(1):103–10 (In Russ.).
- 4 Bartocci M., Fabrizi G., Valente I. Intussusceptions in childhood: role of sonography on diagnosis and treatment. *J Ultrasound.* 2015;18(3):205–11 DOI:10.1007/s40477-014-0110-9
- 5 Tripalo-Batoš A., Grmoya T., Roić G. Ultrasound guided of ileocolic intussusception in children. *Paediatrics Today.* 2016;12(1):149–159. DOI: 10.5457/p2005-114.151
- 6 Yanitskaya M.Y., Turabov I.A., Turובה T.V. Assessment of clinical symptomatology and diagnostic features of intestinal intussusception associated with malignant tumor in children: results of the retrospective non-randomized controlled study. *Oncopediatrics.* 2018;5(1):41–9 (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v5i1.1865
- 7 Khorana J., Singhavejsakul J., Ukarapol N., Laohapensang M., Wakhanrittee J., Patumanond J. Enema reduction of intussusception: the success rate hydrostatic and pneumatic reduction. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1837–42 DOI:10.2147/TCRM.S92169
- 8 Caruso A.M., Pane A., Scanu A., Muscas A., Garau R., Caddeo F. et al. Intussusception in children: not only surgical treatment. *J Ped Neonat Invidid Med.* 2017;6(1):e060135-e060135. DOI:10.7363/060135
- 9 John M., Siji C.R. A clinical study of children with intussusception. *Int J Contemp Pediatr.* 2016; 3(3):1083–88. DOI:10.18203/2349-3291.ijcp20162395
- 10 Usang U.E., Inyang G.B., Ekabua A.T. Intussusception in children: comparison between ultrasound diagnosis and operation findings in a tropical developing country. *Pediatrics.* 2013; 10(2):87–90. DOI:10.4103/0189-6725.115029
- 11 Mehendale S., Kumar C.P., Vencatasubramanian S., Prasanna T. Intussusception in children aged less than five years. *Indian J Pediatr.* 2016;83(10):1087–1092. DOI: 10.1007/s12098-016-2152-9
- 12 Lim K.J., Lee K., Yoon D.Y., Moon J.H., Lee H., Kim M.-J. et al. The role of US in finding of intussusception and alternative diagnosis: a report of 100 pediatric cases. *Acta Radiol.* 2015;56 (2):228–33. DOI:10.1177/0284185114524088
- 13 Van Houwelingen L.T., Seims A.D., Ortega-Laureano L., Coleman J.L., McCarville M.B., Davidovv A.M. et al. Use of ultrasound in diagnosing postoperative small-bowel intussusception in pediatric surgical oncology patients: a single-center retrospective review. *Pediatr Radiol.* 2018;48(2):204–9. DOI: 10.1007/s00247-017-4018-3
- 14 Yu J., Jiang W. Acute intussusception with polyp with malignant transformation in Peutz-Jeghers syndrome: a case report. *Oncol Lett.* 2015;10(2):1008–10. DOI: 10.3892/ol.2015.3330
- 15 Sharma P., Al-Sani F., Saini S., Sao Pedro T., Wong P., Etoom Y. Point-of-care in pediatric diagnostic dilemmas: two atypical presentations of intussusception. *Pediatr Emerg Care.* 2019;35(1): 72–4. DOI:10.1097/PEC.0000000000001712
- 16 Xie X., Wu Y., Wang Q., Zhao Y., Xiang B. Risk factors for recurrence of intussusception in pediatric patients: a retrospective study. *J Paediatr Surg.* 2018;53(11):2307–11. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.03.023

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-13-17>



Острый аппендицит: клинико-лабораторные, лапароскопические, патоморфологические параллели

Ш.В. Тимербулатов¹, В.М. Тимербулатов¹, Р.Б. Сагитов¹, Д.И. Мехдиев¹, Р.М. Сахаутдинов²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

² Больница скорой медицинской помощи, Россия, 450106, Уфа, ул. Батырская, 39/2

Контакты: Тимербулатов Виль Мамилович, тел.: 8-917-357-75-44, e-mail: timervil@yandex.ru

Резюме

Введение. Острый аппендицит занимает 1-е место в структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Многие вопросы диагностики и лечебной тактики при данном заболевании хорошо разработаны, но в то же время диагностика при остром аппендиците преимущественно и первично остается клинической. В принятых национальных клинических рекомендациях по острому аппендициту дополнительные методы также рекомендованы в перечисленных ситуациях, в них включена оценка по шкале Alvarado. Основной целью настоящего исследования является анализ результатов применения шкалы Alvarado в диагностике острого аппендицита и сопоставление их с данными лапароскопического и патоморфологического исследований.

Материалы и методы. Дизайн исследования — нерандомизированное проспективное исследование. Проанализированы результаты обследования и лечения 4941 больного с острым аппендицитом за два периода — с 2006 по 2010 и 2011–2015 гг.: до и после введения в протоколе обследования балльной системы оценки по шкале Alvarado. Вероятность наличия острого аппендицита по шкале Alvarado оценивается следующим образом: при сумме баллов 1–4 — аппендицит маловероятен; при 5–6 — возможен, необходимо динамическое наблюдение; при 7–10 баллах — наиболее вероятен.

Результаты и обсуждение. Общая чувствительность балльной оценки составила >90 %, хотя она не привела к сокращению числа диагностической лапароскопии.

Заключение. Положительными сторонами шкалы Alvarado авторы считают повышение уточненной диагностики, снижение доли катарального аппендицита (до 0,1 %), гангренозных форм (с 14,6 до 8,9 %) за счет сокращения периода наблюдения. Недостижение запланированного результата объясняют издержками финансирования медицинских услуг, стремлением к уточненной диагностике.

Ключевые слова: острый аппендицит, лапароскопия, шкала Alvarado, ультрасонография, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов В.М., Сагитов Р.Б., Мехдиев Д.И., Сахаутдинов Р.М. Острый аппендицит: клинико-лабораторные, лапароскопические, патоморфологические параллели. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):13–17. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-13-17>

Тимербулатов Шамиль Вилевич — д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО

Тимербулатов Виль Мамилович — д.м.н., зав. кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, тел.: 8-917-357-75-44, e-mail: timervil@yandex.ru, orcid.org/0000-0003-1696-3146

Сагитов Равиль Борисович — д.м.н., доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0001-7459-388X

Мехдиев Джамал Исаевич — д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО

Сахаутдинов Раис Маратович — ординатор-хирург II хирургического отделения

Acute Appendicitis: Clinical Laboratory, Laparoscopic, Pathomorphological Parallels

Timerbulatov Shamil Vilevich —
Doctor of Medical Sciences,
Professor of the Department
of Surgery with the Course
of Endoscopy in the Institute
of Additional Professional
Education

Timerbulatov Vil Mamilovich —
Doctor of Medical Sciences,
Head of the Department of
Surgery with the Course of
Endoscopy in the Institute
of Additional Professional
Education,
tel.: 8 917 357 75 44,
e-mail: timervil@yandex.ru,
orcid.org/0000-0003-1696-3146

Sagitov Ravil Borisovich —
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of the
Department of Surgery with
the Course of Endoscopy in the
Institute of Additional Profes-
sional Education,
orcid.org/0000-0001-7459-388X

Mekhdiev Djamal Isaevich —
Doctor of Medical Sciences,
Professor of the Department
of Surgery with the Course
of Endoscopy in the Institute
of Additional Professional
Education

Sakhautdinov Rais Maratovich —
Resident of the Surgery Depart-
ment No.2

Shamil V. Timerbulatov¹, Vil M. Timerbulatov¹, Ravil B. Sagitov¹, Djamal I. Mekhdiev¹, Rais M. Sakhautdinov²

¹ Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

² Emergency Medical Care Hospital, 39/2 Batyrskaya str., Ufa, 450106, Russian Federation

Contacts: Timerbulatov Vil Mamilovich, tel.: 8 917 357 75 44, e-mail: timervil@yandex.ru

Summary

Introduction. Acute appendicitis takes the first place in incidence among acute surgical disorders of the abdominal cavity organs. While many issues of the diagnosis and treatment strategy of this disease have been studied in detail, the diagnosis of acute appendicitis remains primarily a matter of clinical presentation. National guidelines on acute appendicitis also recommend additional methods for a number of stipulated situations; these methods include the Alvarado score. The key goal of this study is to analyse the results of using the Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis and juxtaposing these results with the laparoscopic and pathomorphological data.

Materials and methods. This non-randomised prospective study presents the analysis of examination and treatment of 4,941 patients with acute appendicitis from the two periods — from 2006 to 2010 and from 2011 to 2015 — which is before and after the Alvarado score was introduced into the examination protocol. The likelihood of acute appendicitis according to the Alvarado score is evaluated as follows. A score of one to four is interpreted as appendicitis is unlikely; a score of five or six — acute appendicitis is possible, further dynamic observation is required; a score of seven to ten indicates a most probable acute appendicitis.

Results and discussion. The total sensitivity of the scoring system exceeded 90%; however, it did not result in a reduction of the number of diagnostic laparoscopies.

Conclusion. The authors see as the upsides of the use of the Alvarado score the improvement of the diagnostic precision and the reduced incidence of catarrhal appendicitis (down to 0.1%) and gangrenous forms of appendicitis (from 14.6% to 8.9%) due to a shorter observation period. The authors explain the failure to achieve the result planned by the healthcare funding costs and the drive to obtain a more precise diagnosis.

Keyword: acute appendicitis, laparoscopy, Alvarado score, ultrasonography, differential diagnosis

For citation: Timerbulatov Sh.V., Timerbulatov V.M., Sagitov R.B., Mekhdiev D.I., Sakhautdinov R.M. Acute appendicitis: clinical laboratory, laparoscopic, pathomorphological parallels. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):13–17. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-13-17>

Введение

Острый аппендицит занимает 1-е место в структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [1, 2].

Многие вопросы диагностики и лечебной тактики при данном заболевании хорошо разработаны, но в то же время диагностика при остром аппендиците преимущественно и первично остается клинической. К дополнительным методам прибегают при сложных случаях, атипичном течении, аномальном или атипичном расположении червеобразного отростка, осложненных формах, у больных с тяжелой коморбидной патологией, при приеме глюкокортикоидов, иммуносупрессоров, беременности и др. В принятых национальных клинических рекомендациях по острому аппендициту дополнительные методы также рекомендованы в перечисленных ситуациях, в них включена оценка по шкале Alvarado, некоторые клиничко-лабораторные данные для первичной диагностики.

В диагностике и лечении острого аппендицита за последние 10–15 лет получены заметные положительные результаты, хотя, по данным литературы, трудности в диагностике и лечении возникают в 10–38 % [3–6].

За последние годы также были апробированы различные системы оценки клинических, лабораторных исследований, в частности в западных странах, в последнее время и в РФ [7, 8] используется система А. Alvarado, предложенная в 1986 году [9] и включающая ряд анамнестических, клинических, лабораторных признаков [10].

Цель исследования — проанализировать результаты применения шкалы Alvarado в диагностике острого аппендицита, сопоставляя их с данными лапароскопического и патоморфологического исследований.

Материалы и методы

Дизайн исследования — нерандомизированное проспективное исследование.

Проанализированы результаты обследования и лечения 4941 больного с острым аппендицитом за два периода — с 2006 по 2010 г. и 2011–2015 гг.: до и после введения в протоколе обследования балльной системы оценки по шкале Alvarado [9], представленной в таблице 1.

Вероятность наличия острого аппендицита по шкале Alvarado оценивается следующим образом: при сумме баллов 1–4 — аппендицит маловероятен; при 5–6 — возможен, необходимо динамическое наблюдение; при 7–10 баллах — наиболее вероятен.

В указанном периоде анализировали диагностическую ценность клиничко-лабораторных данных по шкале, их подтверждение по макроскопической картине во время аппендэктомии открытым и лапароскопическим способами и результаты патогистологических исследований операционных образцов. В диагностически сложных ситуациях использовали ультразвуковое исследование червеобразного отростка.

Результаты

Частота выполнения диагностических лапароскопий (ДЛС) увеличилась во второй период исследова-

Симптомы	Баллы
Миграция боли в правую подвздошную область	1
Анорексия	1
Тошнота, рвота	1
Напряжение в правой подвздошной области	2
Симптом Щеткина — Блюмберга	1
Температура 37,3	1
Лейкоцитоз более 10 тыс.	2
Сдвиг лейкоцитарной формулы влево	1

Таблица 1. Система балльной оценки по А. Alvarado (1986)
Table 1. A. Alvarado score system (1986)

ния (2011–2015 гг., после внедрения балльной оценки по шкале Alvarado) на 37,5 % по сравнению с I периодом (2006–2010 гг., до внедрения балльной оценки), хотя предполагали сокращение ДЛС (рис. 1).

По системе оплаты ОМС по законченному случаю (КСГ) при лечении больных с аппендикулярной коликой до 4 суток стоимость составляет 19 тыс. руб., более 4 суток — 6 тыс. руб., а при проведении лапароскопии — 28 тыс. руб. В целом в I период при ДЛС диагноз подтвержден в 58 %, во II период — 59,01 % (ОШ — 0,959; 95 % ДИ: 0,850–1,083), острый мезентериальный лимфаденит в I период — в 30,29 %, во II — 37,06 % (ОШ — 0,738; 95 % ДИ: 0,650–0,838), патологии не выявлено в I период в 11,69 %, во II — 3,91 % (ОШ — 3,248; 95 % ДИ: 2,542–4,150). Отмечено практически трехкратное снижение числа ДЛС без нахождения патологии органов брюшной полости, увеличение доли уточнения диагноза (острый мезентериальный лимфаденит) до 37 % больных с неясными болями в животе, требующих в последующем длительной патогенетической терапии. В то же время следует отметить достаточно высокую частоту



Рисунок 1. Диагностическая лапароскопия (1 — всего лапароскопий за I период; 2 — всего лапароскопий за II период; 3 — постановка диагноза острый аппендицит за I период; 4 — постановка диагноза острый аппендицит за II период; 5 — постановка диагноза острый мезентериальный лимфаденит за I период; 6 — постановка диагноза острый мезентериальный лимфаденит за II период; 7 — патологии не найдено за (I период); 8 — патологии не найдено (II период)

Figure 1. Laparoscopic diagnoses (1 — total number of laparoscopies in period I; 2 — total number of laparoscopies in period II; 3 — acute appendicitis in period I; 4 — acute appendicitis in period II; 5 — acute mesenteric lymphadenitis in period I; 6 — acute mesenteric lymphadenitis in period II; 7 — no disorder found (period I); 8 — no disorder found (period II)

необоснованных показаний к ДЛС при вероятном диагнозе острого аппендицита при оценке по шкале Alvarado (финансовые соображения, перестраховка хирургов). Оправданием выставлению показаний к лапароскопии являются случаи с баллами по шкале Alvarado >6 при планировании лапароскопической аппендэктомии. Значительная часть больных, подвергнутых ДЛС, нуждались в динамическом наблюдении, но хирурги, как правило, руководствовались протоколами, клиническими рекомендациями, ограничивающими время установления клинического диагноза. Частота лапароскопической аппендэктомии в группах больных, которым выполнялась ДЛС, по нашим данным составляла 17,7–22,3 %, а к числу случаев установленного аппендицита — 31,6 % в первый период, 26,24 % — во II период исследования.

Из данных таблицы следует отметить сокращение гангренозных, гангренозно-перфоративных форм, резкое (до 0,1 %) сокращение катарального аппендицита, небольшое увеличение доли лапароскопической аппендэктомии в двух периодах исследования (12,5 и 14,01 % соответственно, ОШ — 0,859; 95 % ДИ:0,736–1,004).

Обсуждение

Традиционно диагностическая лапароскопия считается наиболее информативным методом исследования при остром аппендиците [11–13]. Если до внедрения ДЛС число расхождений интраоперационных и патоморфологических диагнозов достигало 25 %, то после снизилось в 2 раза, что позволило снизить и число необоснованных аппендэктомий [14, 15].

Деструктивные формы аппендицита характеризуются типичной макроскопической картиной. Так, при ДЛС они в 80,7 % подтверждаются при гистологическом исследовании. В то же время ряд зарубежных исследователей утверждает, что интраоперационная визуальная диагностика ненадежна, в 33 % визуально не измененных отростков при гистологическом исследовании находят воспалительные изменения, поэтому всем больным рекомендуется аппендэктомия [16, 17].

По результатам нашего исследования, макроскопическая картина острого аппендицита во время ДЛС и открытой аппендэктомии подтверждена патогистологическим исследованием в 90,28 %, и по шкале Alvarado у этих больных в 80,38 % было 8–10 баллов, 19,6 % — 5–7 баллов. В целом общая чувствительность симптомов

по шкале Alvarado для установления точного диагноза составила 90,3 %. При выполнении лапароскопической аппендэктомии сумма баллов по шкале Alvarado в среднем составляла 6–7 баллов, во всех случаях отмечено совпадение макроскопической картины и патогистологического заключения. УЗИ проводилось у 14,47 % больных, поступавших с диагнозом «острый аппендицит», из общего числа в 35,8 % диагноз подтвержден, 56,7 % выявлены косвенные признаки аппендицита (чувствительность метода — 92,5 %).

Достоверность УЗИ в диагностике острого аппендицита оценивается на уровне 50–60 % [18], по другим авторам — до 98,8 % [18–21]. Благодаря УЗИ диагностике удалось в два раза снизить число напрасных аппендэктомий. Наше исследование показало, что при гангренозном аппендиците сумма баллов по шкале Alvarado во всех случаях составила 8–10 баллов, при катаральном аппендиците — 7–8 баллов. Ввиду ограниченного числа больных (2 человека) невозможно сделать какие-либо выводы. Общая чувствительность оценки симптомов по шкале Alvarado для установления верного диагноза составила 78,8 %, прогностическая ценность положительного результата — 94,2 %, прогностическая ценность положительного результата по отсутствию острого аппендицита составила 52,5 % [7].

Заключение

Следует отметить, что внедрение в протокол обследования больных с острым аппендицитом оценки по шкале Alvarado в настоящее время не достигло запланированного результата. Из положительных моментов следует отметить существенное сокращение катарального аппендицита (до 0,1 %), повышение точности при исключении острого аппендицита, сокращение сроков клинического наблюдения. Рост частоты ДЛС объясняется стремлением к уточнению диагноза, перестраховкой хирургов «пропустить» аппендицит, уже сложившимися традициями, стремлением к расширению выполнения лапароскопической аппендэктомии. Большое значение имеют причины, связанные с издержками финансирования, большой разницей в оплате медицинских услуг. В то же время оценка и диагностика острого аппендицита с помощью балльной системы шкалы Alvarado высокоэффективна, чувствительность достигает более 90 %.

Период исследования	Острый аппендицит, установленный при ДЛС					Лапароскопическая аппендэктомия	Аппендэктомия классическая	Всего оперировано
	ОГПА	ОГА	ОКА	ОФА	ВСЕГО			
I	108	154	16	819	1053	333	2322	2655
	10,2 %	14,6 %	1,5 %	77,7 %		12,5 %	87,5 %	
II	103	145	2	1377	1627	427	2619	3046
	6,3 %	8,9 %	0,1 %	84,6 %		14,01 %	85,9 %	
Всего	211	299	18	2196	2680	760	4941	5701

Примечание: ОГПА — острый гангренозно-перфоративный аппендицит, ОГА — острый гангренозный аппендицит, ОКА — острый катаральный аппендицит, ОФА — острый флегмонозный аппендицит.

Таблица 2. Диагнозы, установленные при ДЛС, и способы аппендэктомии
Table 2. Laparoscopic diagnoses and appendectomy procedure types

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Совцов С.А. Острый аппендицит: что изменилось в начале нового века? Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013;(7):37–41.
- 2 Бутырский А.Г., Хакимов М.Д., Хилько С.С., Фомочкин И.И., Скоромный А.Н. Актуальные проблемы острого аппендицита (по материалам клиники). Таврический медико-биологический вестник. 2018;21(1):28–35.
- 3 Ермолов А.С., Самсонов В.Т., Гуляев А.А., Абдуламитов Х.К., Титова Г.П., Тлибекова М. и др. Видеолaparоскопические и морфологические параллели в диагностике различных форм острого аппендицита. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016;(2):19–23. DOI: 10.17116/hirurgia2016219-23
- 4 Xingye W., Yuqiang L., Rong W., Hongyu Z. Evaluation of diagnostic scores for acute appendicitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2018;28(2):110–4. DOI: 10.29271/jcpsp.2018.02.110
- 5 Kim J., Kim K., Kim J., Yoo J., Jeong W., Cho S., et al. The learning curve in diagnosing acute appendicitis with emergency sonography among novice emergency medicine residents. J Clin Ultrasound. 2018;46(5):305–10. DOI: 10.1002/jcu.22577
- 6 Mannil M., Polysopoulos C., Weishaupt D., Hansmann A. Clinical-radiological scoring system for enhanced diagnosis of acute appendicitis. Eur J Radiol. 2018;98:174–8. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.11.020
- 7 Белобородов В.А., Кельчевская Е.А. Оптимизация диагностики острого аппендицита. Сибирский медицинский журнал. 2014;126(3):99–101.
- 8 Шатобалов В.К., Рамазанов Р.Р. Диагностическая система Alvarado при остром аппендиците. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012;4:36–42.
- 9 Alvarado A.A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. Ann Emerg. Med. 1986;15:557–64. PMID: 3963537
- 10 Yesiltas M., Karakas D.O., Gokcek B., Hot S., Egin S. Can Alvarado and Appendicitis Inflammatory Response scores evaluate the severity of acute appendicitis? Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2018;24(6):557–62. DOI: 10.5505/tjtes.2018.72318
- 11 Arroyo-Rangel C., Limon I.O., Vera A.G., Guardiola P.M., Sanchez-Valdivieso E.A. Sensitivity, specificity and reliability of the RIPASA Score for diagnosis of acute appendicitis in relation to the Alvarado Score. Cir Esp. 2018;96(3):149–54. DOI: 10.1016/j.ciresp.2017.11.013
- 12 Wagner M., Tubre D.J., Asensio J.A. Evolution and current trends in the management of acute appendicitis. Surg Clin North Am. 2018;98(5):1005–23. DOI: 10.1016/j.suc.2018.05.006
- 13 Akturk Y., Gunes S.O., Hekimoglu B. The correlation between laboratory markers and computed tomography severity index in acute appendicitis. Ann Ital Chir. 2018;89:56–61. PMID: 29629887
- 14 Самсонов В.Т., Гуляев А.А., Роголь М.Л., Ярцев П.А., Абдуламитов Х.К., Левитский В.Д. Видеолaparоскопия в диагностике и лечении абдоминальной патологии с клиническими проявлениями острого аппендицита. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2017;(1):34–40.
- 15 Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Ягин М.В. Современные тенденции в диагностике и лечении деструктивного аппендицита. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2017;176(3):67–73.
- 16 Dincel O., Goksu M., Turk B.A., Pehlivanoglu B., Isler S. Unexpected findings in the routine histopathological examinations of appendectomy specimens A retrospective analysis of 1,970 patients. Ann Ital Chir. 2017;88:519–25. PMID: 29339597
- 17 Slotboom T., Hamminga J.T., Hofker H.S., Heineman E., Haveman J.W., et al. Intraoperative motive for performing a laparoscopic appendectomy on a postoperative histological proven normal appendix. Scand J Surg. 2014;103(4):245–8. DOI: 10.1177/1457496913519771
- 18 Baskiran A., Ince V., Cicek E., Sahin T., Dirican A., Balikli Cicek I., et al. Efficacy of laboratory tests and ultrasonography in the diagnosis of acute appendicitis in gravid patients according to the stages of pregnancy. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2018;24(4):333–6. DOI: 10.5505/tjtes.2017.23693
- 19 Alzahrani H., Maghdoori B., Islam S., Maghdoori S., Atri M. Imaging approach to the diagnosis of acute appendicitis in a group of teaching hospitals with 24/7 in-house availability of ultrasound technologist: effect of timing of request on imaging modality. Can Assoc Radiol J. 2018;69(3):311–5. DOI: 10.1016/j.carj.2018.03.002
- 20 Maghrebi H., Maghraoui H., Makni A., Sebei A., Fredj S.B., Mrabet A., et al. Role of the Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis. Pan Afr Med J. 2018;29:56. DOI: 10.11604/pamj.2018.29.56.14011
- 21 Corson-Knowles D., Russell F.M. Clinical ultrasound is safe and highly specific for acute appendicitis in moderate to high pre-test probability

patients. West J Emerg Med. 2018;19(3):460–4. DOI: 10.5811/westjem.2018.1.36891

References

- 1 Sovtsov S.A. The acute appendicitis: what has changed since the beginning of the new century? Pirogov Russian Journal of Surgery. 2013;(7):37–41 (In Russ.).
- 2 Butyrskii A.G., Khakimov M.D., Khil'ko S.S., Fomochkin I.I., Skoromnyi A.N. Actual problems of diagnostics and management of acute appendicitis (based on clinical data). Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2018;21(1):28–35 (In Russ.).
- 3 Ermolov A.S., Samsonov V.T., Guliaev A.A., Abdulamitov Kh.K., Titova G.P., Tlibekova M., et al. Videolaparoscopic and morphological parallels in diagnosis of different forms of acute appendicitis. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2016;(2):19–23 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2016219-23
- 4 Xingye W., Yuqiang L., Rong W., Hongyu Z. Evaluation of diagnostic scores for acute appendicitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2018;28(2):110–4. DOI: 10.29271/jcpsp.2018.02.110
- 5 Kim J., Kim K., Kim J., Yoo J., Jeong W., Cho S., et al. The learning curve in diagnosing acute appendicitis with emergency sonography among novice emergency medicine residents. J Clin Ultrasound. 2018;46(5):305–10. DOI: 10.1002/jcu.22577
- 6 Mannil M., Polysopoulos C., Weishaupt D., Hansmann A. Clinical-radiological scoring system for enhanced diagnosis of acute appendicitis. Eur J Radiol. 2018;98:174–8. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.11.020
- 7 Beloborodov V.A., Kelchevskaya E.A. Optimization of diagnostics of acute appendicitis. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2014;126(3):99–101 (In Russ.).
- 8 Shatobalov V.K., Ramazanov R.R. The acute appendicitis' diagnostic Alvarado's system. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2012;4:36–42 (In Russ.).
- 9 Alvarado A.A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. Ann Emerg. Med. 1986;15:557–64. PMID: 3963537
- 10 Yesiltas M., Karakas D.O., Gokcek B., Hot S., Egin S. Can Alvarado and Appendicitis Inflammatory Response scores evaluate the severity of acute appendicitis? Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2018;24(6):557–62. DOI: 10.5505/tjtes.2018.72318
- 11 Arroyo-Rangel C., Limon I.O., Vera A.G., Guardiola P.M., Sanchez-Valdivieso E.A. Sensitivity, specificity and reliability of the RIPASA Score for diagnosis of acute appendicitis in relation to the Alvarado Score. Cir Esp. 2018;96(3):149–54. DOI: 10.1016/j.ciresp.2017.11.013
- 12 Wagner M., Tubre D.J., Asensio J.A. Evolution and current trends in the management of acute appendicitis. Surg Clin North Am. 2018;98(5):1005–23. DOI: 10.1016/j.suc.2018.05.006
- 13 Akturk Y., Gunes S.O., Hekimoglu B. The correlation between laboratory markers and computed tomography severity index in acute appendicitis. Ann Ital Chir. 2018;89:56–61. PMID: 29629887
- 14 Samsonov V.T., Gulyaev A.A., Yartsev P.A., Abdulamitov Kh.K., Rogal M.L., Levitsky V.D. Videolaparoscopy in diagnosis and treatment of abdominal pathology with clinical manifestations of acute appendicitis. Bulletin of surgical gastroenterology. 2017;(1):34–40 (In Russ.).
- 15 Maistrenko N.A., Romashchenko P.N., Yagin M.V. Modern tendencies in diagnostics and treatment of destructive appendicitis. Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova. 2017;176(3):67–73 (In Russ.).
- 16 Dincel O., Goksu M., Turk B.A., Pehlivanoglu B., Isler S. Unexpected findings in the routine histopathological examinations of appendectomy specimens A retrospective analysis of 1,970 patients. Ann Ital Chir. 2017;88:519–25. PMID: 29339597
- 17 Slotboom T., Hamminga J.T., Hofker H.S., Heineman E., Haveman J.W., et al. Intraoperative motive for performing a laparoscopic appendectomy on a postoperative histological proven normal appendix. Scand J Surg. 2014;103(4):245–8. DOI: 10.1177/1457496913519771
- 18 Baskiran A., Ince V., Cicek E., Sahin T., Dirican A., Balikli Cicek I., et al. Efficacy of laboratory tests and ultrasonography in the diagnosis of acute appendicitis in gravid patients according to the stages of pregnancy. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2018;24(4):333–6. DOI: 10.5505/tjtes.2017.23693
- 19 Alzahrani H., Maghdoori B., Islam S., Maghdoori S., Atri M. Imaging approach to the diagnosis of acute appendicitis in a group of teaching hospitals with 24/7 in-house availability of ultrasound technologist: effect of timing of request on imaging modality. Can Assoc Radiol J. 2018;69(3):311–5. DOI: 10.1016/j.carj.2018.03.002
- 20 Maghrebi H., Maghraoui H., Makni A., Sebei A., Fredj S.B., Mrabet A., et al. Role of the Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis. Pan Afr Med J. 2018;29:56. DOI: 10.11604/pamj.2018.29.56.14011
- 21 Corson-Knowles D., Russell F.M. Clinical ultrasound is safe and highly specific for acute appendicitis in moderate to high pre-test probability patients. West J Emerg Med. 2018;19(3):460–4. DOI: 10.5811/westjem.2018.1.36891



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-18-25>

Инфицированные псевдокисты поджелудочной железы: хирургическое лечение

Криворучко Игорь Андреевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии № 2, e-mail: ikryvoruchko@mail.ru

Гончарова Наталья Николаевна — к.м.н., доцент кафедры хирургии № 2, e-mail: nata_infiz@mail.ru, orcid.org/0000-0002-3000-9044

И.А. Криворучко, Н.Н. Гончарова

Харьковский национальный медицинский университет, Украина, 461022, Харьков, проспект Науки, 4
Контакты: Гончарова Наталья Николаевна, e-mail: nata_infiz@mail.ru

Резюме

Введение. Частота псевдокист (ПК) поджелудочной железы (ПЖ) составляет 0,5–1 случай на 100 000 взрослого населения в год. В общей структуре заболеваемости поджелудочной железы они составляют 1,6–4,5 %. Индивидуализация и разработка лечебной программы с применением мини-инвазивных методик с целью обеспечения больного длительным лечебным эффектом с минимальной хирургической травмой является актуальной проблемой современной хирургии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ оперативных вмешательств у 101 пациента с инфицированными ПК ПЖ, получавших лечение в хирургических отделениях Коммунального учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицины и медицины катастроф» (г. Харьков, Украина) и отделении хирургии поджелудочной железы и реконструктивной хирургии желчевыводящих протоков Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова АМН Украины (г. Киев, Украина) в период с 2000 по 2015 г. Из них мужчин — 74 (73,3 %), женщин — 27 (26,7 %), в возрасте от 21 до 79 лет, в среднем $43,3 \pm 1,2$ года.

Результаты. Больным с инфицированными ПК ПЖ первого типа при развитии полиорганной недостаточности, чрескожное дренирование выполнялось с целью «выжидательной» тактики, для облегчения общего состояния больного и течения сепсиса. Больным с инфицированными ПК ПЖ второго и третьего типов в 80 % случаев чрескожные пункции были окончательным этапом в их лечении. Выполнение радикальных оперативных вмешательств зависело от тяжести состояния пациентов, распространенности панкреонекроза или хронического панкреатита (ХП), локализации ПК, состояния протоковой системы, а также наличия осложнений со стороны смежных органов.

Заключение. При лечении больных инфицированными ПК ПЖ необходимо применять индивидуализированную лечебную тактику, которая базируется на современных мини-инвазивных методах лечения. При лечении инфицированных ПК ПЖ мини-инвазивные и традиционные «открытые» вмешательства необходимо рассценивать как взаимодополняющие, с широким диапазоном диагностических и лечебных возможностей.

Ключевые слова: псевдокиста поджелудочной железы, сепсис, панкреонекроз, чрескожная пункция, чрескожное дренирование, лапаротомия, ультразвук

Для цитирования: Криворучко И.А., Гончарова Н.Н. Инфицированные псевдокисты поджелудочной железы: хирургическое лечение. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):18–25. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-18-25>

Infected Pancreatic Pseudocysts: Surgical Treatment

Igor A. Kryvoruchko, Nataliya N. Goncharova

Kharkov National Medical University, 4 Science Ave., Kharkov, 461022, Ukraine

Contacts: Goncharova Nataliya Nikolaevna, e-mail: nata_infiz@mail.ru

Kryvoruchko Igor
Andreevich —
Doctor of Medical Science,
Professor, Head of the
Department of Surgery No. 2,
e-mail: ikryvoruchko@mail.ru

Goncharova Nataliya
Nikolaevna —
Candidate of Medical Science,
Associate Professor of the
Department of Surgery No. 2,
e-mail: nata_infiz@mail.ru,
orcid.org/0000-0002-3000-9044

Summary

Introduction. The incidence of pancreatic pseudocysts (PPC) amounts to 0.5–1 per 100,000 adults per year. In all the pancreatic disorders the incidence of PPC amounts to 1.6–4.5%. Designing an individually tailored treatment programme using minimally invasive techniques to ensure the longest lasting treatment effect combined with the reduction of surgical trauma is an important issue of today's surgery.

Materials and methods. This paper presents a retrospective analysis of surgeries performed on 101 patients with infected PPC treated in the period from 2000 to 2015 at surgical wards of the Centre for Emergency and Disaster Medicine of the Regional Teaching Hospital, Kharkiv, Ukraine and the Department of Pancreatic and Bile Duct Surgery of A. A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv, Ukraine. Of these, 74 patients (73.3%) were male and 27 (26.7%) — female, aged 21 to 79, average age of patients was 43.3 ± 1.2 years.

Results. Percutaneous drainage was administered to patients with type I infected PPC with the onset of multiple organ failure in order to make the wait-and-see strategy possible and to alleviate the patient's general condition and improve the course of sepsis. For patients with type II and III infected PPC percutaneous punctures were the final stage of treatment in 80% of cases. Whether radical surgical procedures were performed depended on the severity of the patient's condition, degree of pancreatic necrosis or chronic pancreatitis spread, PC localisation, duct system condition and complications involving neighbouring organs.

Conclusion. When treating patients with PPC one has to use an individually tailored treatment strategy based on state of the art minimally invasive treatment techniques. When treating infected PPC both minimally invasive and traditional open access procedures have to be considered as mutually complementing, presenting a broad range of diagnostic and treatment options.

Keywords: pancreatic pseudocyst, sepsis, pancreatic necrosis, percutaneous puncture, percutaneous drainage, laparotomy, ultrasonics

For citation: Kryvoruchko I.A., Goncharova N.N. Infected Pancreatic Pseudocysts: Surgical Treatment. Creative Surgery and Oncology. 2019;9(1):18–25. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-18-25>

Введение

В последние два десятилетия все больший интерес для исследований представляет проблема хирургического лечения псевдокист (ПК) поджелудочной железы (ПЖ), которая напрямую связана со значительным увеличением количества больных с этой патологией [1, 2], а также носит социально-экономический аспект, так как пациентами являются преимущественно люди трудоспособного возраста [3]. Заболеваемость ПК ПЖ составляет 0,5–1 случай на 100 000 взрослого населения в год. В общей структуре заболеваемости ПК составляют 1,6–4,5%.

Способность к самопроизвольной резольюции ПК заставляет многих хирургов прибегать к «выжидательной» тактике в лечении ПК. Так, ранее считалось, что ПК с плотной капсулой, просуществовавшие более 6 недель, не способны к спонтанной резольюции и в связи с высоким риском осложнений должны быть дренированы вне зависимости от клинической картины [4]. Однако некоторые авторы указывают на то, что многие хронические ПК диаметром 4 см и менее, имеющие постоянное соустье с протоковой системой ПЖ, могут спонтанно разрешаться в сроки до 12 месяцев с момента своего возникновения. Именно в эти сроки и возникают опасные для жизни осложнения: нагноения ПК, перфорации, разрывы ПК, кровотечения из аррозивных сосудов, компрессии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), механические желтухи, образование панкреатических свищей, которые зачастую приводят к летальным исходам, составляя в структуре общей летальности 14 %, а при таких осложнениях, как сепсис, кровотечение, перфорация в брюшную полость, достигают 40–60 % [5, 6].

Хирургическое лечение ПК ПЖ в большинстве случаев предполагает выполнение наружного или внутреннего дренирования, способы осуществления которых в основном зависят от предпочтений и навыков хирургов, а также от технического оснащения клиники [7–9]. В настоящее время преимуществом в лечении ПК ПЖ является широкое внедрение и использование мини-инвазивных методов (ультразвуковых и эндоскопических), которые позволяют отложить «открытое» оперативное вмешательство, а в большинстве случаев являются окончательным способом лечения ПК [10–14]. Применение «открытых» методик операций приводит к длительному пребыванию больных в стационаре, к развитию ряда послеоперационных осложнений, неудовлетворительному качеству жизни в позднем послеоперационном периоде, длительной реабилитации таких пациентов, что в современных условиях является экономически невыгодным. Поэтому лапаротомия становится операцией «выбора», применение которой должно быть обусловлено рядом показаний [15–19]. Индивидуализация и разработка лечебной программы с применением мини-инвазивных методик с целью обеспечения больного длительным лечебным эффектом с минимальной хирургической травмой является актуальной проблемой современной хирургии.

Цель работы: оптимизация методов хирургического лечения больных с инфицированными ПК ПЖ с преимущественным использованием мини-инвазивных методов лечения с целью обеспечения больного длительным лечебным эффектом с минимальной операционной травмой.

Материалы и методы

Проанализированы результаты оперативных вмешательств у 101 больного с инфицированными ПК ПЖ, которые находились на лечении в хирургических отделениях Коммунального учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицины и медицины катастроф», г. Харьков, Украина, и отделе хирургии поджелудочной железы и реконструктивной хирургии желчевыводящих протоков Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова АМН Украины, г. Киев, за период с 2000 по 2015 г. Из них мужчин — 74 (73,3 %), женщин — 27 (26,7 %), в возрасте от 21 до 79 лет, в среднем $43,3 \pm 1,2$ года.

Всем пациентам выполняли общеклинические методы исследования крови и мочи, биохимические исследования крови, также использовали инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральную компьютерную томографию (СКТ) (с/без контрастирования), эндоскопическую фиброгастродуоденоскопию (ЭФГДС), эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), ультразвуковую эндосонографию, морфологические методы исследования (бактериологические, цитологические, гистологические, гистохимические и иммуногистохимические).

Все ПК ПЖ были распределены согласно этиопатогенетической классификации, предложенной А. D'Egidio и М. Schein. К ПК первого типа относили постнекротические кисты, которые возникали после эпизода острого панкреатита (ОП). К ПК второго типа относили постнекротические кисты, которые развивались после эпизодов обострений хронического панкреатита (ХП). ПК третьего типа являлись ретенционными кистами, возникшими на фоне ХП как следствие стриктур протоков ПЖ.

При выборе способа оперативного вмешательства обращали внимание на пол, возраст пациента, время с момента последнего приступа ОП, локализацию ПК, осложнения со стороны других органов и систем, а также для больных с ПК первого типа — проводили оценку состояния больного по шкале APACHE II и оценку степени дисфункции органа SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Так, при SOFA до 3 дисфункции органа не отмечалось. При SOFA от 3 до 8 (прогнозируемая летальность — 22,5 %) дисфункцию органа считали умеренной, тогда как при показателях SOFA 8 или больше дисфункцию органа считали тяжелой.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета StatSoft Statistica 6.0. Все сравнения проводились при выбранной доверительной вероятности 95 %, следовательно

но, при вычисленном уровне значимости $p < 0,05$ различие между группами признавалось значимым.

Результаты и обсуждение

Диагноз ОП устанавливали на основании особенностей клинического течения (боли в верхних отделах живота, левом подреберье, которые периодически усиливались после употребления пищи; наличие диспепсических явлений — тошноты, рвоты; изменения биохимических показателей — гиперамилаземия), по шкале Ranson ³³ или по шкале АРАСНЕ II ³⁸. Диагноз ПК первого типа устанавливали на основании дополнительных методов обследования, в том числе УЗИ и СКТ, при наличии жидкостного скопления в паренхиме ПЖ, окруженного хорошо отграниченной стенкой, связанной с панкреатическим паренхиматозным некрозом, существующим не менее чем 4 недели от провоцирующего эпизода ОП. Псевдокисты первого типа отмечались у 34 (33,7 %) больных.

Диагноз ХП устанавливали на основании следующих синдромов: наличие болей в верхних или средних отделах живота, рецидивирующего или постоянного характера, иррадиирующих в спину, иногда принимающих опоясывающий характер; наличие клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ: снижение массы тела, нарушения стула, признаки стеатореи, креатореи; наличие клинических проявлений внутрисекреторной недостаточности — сахарный диабет, режес — гипогликемический синдром; наличие синдрома билиарной гипертензии с его клиническими проявлениями (печеночная колика, зуд, желтуха, ахолия, симптом Курвуазье), а также с характерной лабораторной картиной; нарушение проходимости двенадцатиперстной кишки (ДПК); сегментарная портальная гипертензия с ее клиническими проявлениями (асцит, гепатомегалия, гиперспленизм); симптомы поражения ЦНС.

Диагноз ПК второго и третьего типа устанавливали на основании дополнительных методов обследования, в том числе УЗИ и СКТ. При трансабдоминальном УЗИ ПК ПЖ представляли собой округлое полое образование с гладкой четкой стенкой и дистальным акустическим усилением, с наличием экзогенных секвестров в полости при постнекротических ПК. На СКТ ПК представляли собой гиподенсное округлое жидкостное образование с хорошо выраженной плотной стенкой, которое прилежит к ПЖ или располагается в ее паренхиме. СКТ предоставляло подробную информацию об анатомических соотношениях кистозного образования с окружающими органами и сосудами, а также о сопутствующих патологических изменениях: расширении и кальцификации основного панкреатического протока, расширении общего желчного протока, наличии артериальных псевдоаневризм, прилежащих к стенке ПК. К ПК второго типа относились постнекротические кисты, которые развивались после эпизодов обострений ХП, с момента возникновения которых прошло более 6 недель, что знаменовалось формированием плотной стенки кисты. ПК второго типа отмечались у 32 (31,7 %) больных. ПК третьего типа являлись ретенционными

кистами, возникшими на фоне ХП как следствие стриктур протоков ПЖ (35 (34,6 %) больных).

Эхоструктура ПК становилась более комплексной при нагноении ее содержимого, а также при кровотечении в полость кисты. Наличие инфицирования ПК ПЖ также подтверждалось бактериологическим исследованием культуры, которую брали во время хирургического вмешательства или при чрескожном дренировании при пункции кисты под контролем УЗИ.

Течение инфицированных ПК ПЖ первого типа осложнялось у 2 пациентов кровотечением в полость ПК, у 1 пациента — перфорацией ПК в желудок с образованием свищевого хода, у 1 больного — разрывом ПК с развитием общего перитонита, у 4 пациентов — острым гнойным перитонитом. Течение инфицированных ПК второго типа осложнялось у 5 больных вирусно-голитиазом, у 2 пациентов — кровотечением в полость ПК, у 3 больных — компрессией органов ЖКТ (желудка и/или ДПК), у 2 больных — механической желтухой, у 1 пациента — разрывом ПК с развитием общего перитонита. Течение инфицированных ПК третьего типа осложнялось у 4 больных — механической желтухой, у 3 пациентов — компрессией желудка и/или ДПК.

Для лечения больных с ПК первого типа нами был предложен следующий алгоритм. У больных с дисфункцией органа (SOFA > 8) с целью выжидательной тактики выполняли чрескожное или эндоскопическое дренирование ПК ПЖ. Этот подход был разработан для «управления» сепсисом или улучшения общего состояния пациента, необходимого для дальнейшего использования «открытых» вмешательств на ПЖ. Больным с ПК ПЖ без полиорганной недостаточности или с умеренной дисфункцией органа (SOFA от 3 до 8), а также пациентам, которые могли перенести хирургические риски, выполняли лапаротомию с хирургической обработкой полости кисты, а в дальнейшем, при сформировании стенок — формирование цистоэнтероанастомозов. Больным с ПК с тонкими стенками выполняли наружное дренирование их полостей с дополнительной тампонадой большим салником. Так, 16 пациентам с инфицированными ПК ПЖ выполняли их пункции под контролем УЗИ, из них 3 пациентам, при неэффективности пункций, выполняли наружное дренирование под контролем УЗИ с установкой дренажа в их полость по типу pig tail.

У 7 пациентов с ограниченным панкреонекрозом и наличием инфицированной ПК ПЖ операция включала наружное дренирование ПК с последующим ушиванием брюшной полости, в том числе у 2 больных дренирование сопровождалось тампонадой полости ПК большим салником по методике клиники (Патент Украины на полезную модель № 95264 от 10.12.2014 «Способ хирургического лечения псевдокист поджелудочной железы, осложненных нагноением»). Методика выполнялась при инфицированных ПК с тонкими стенками, с вероятностью несостоятельности цистодигестивного анастомоза (рис. 1, 2, 3).

При наличии у больного ПК ПЖ при подозрении ее инфицирования предварительно выполняли пункцию

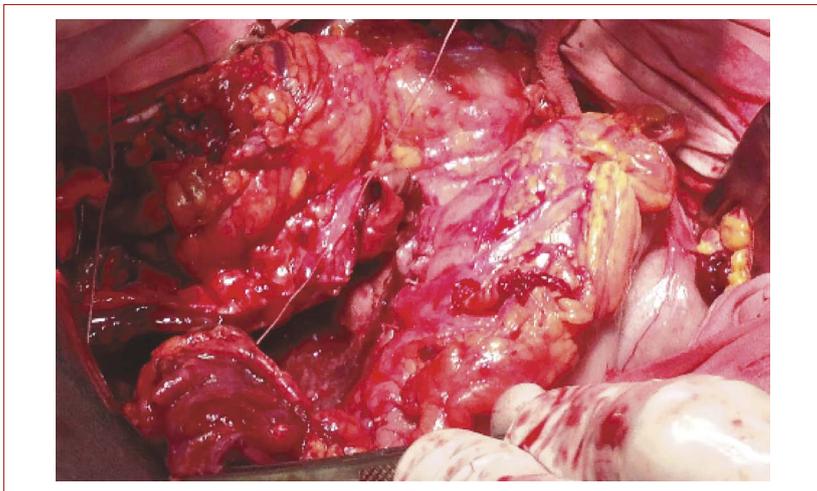


Рисунок 1. Инфицированная псевдокиста головки ПЖ
Figure 1. Infected pseudocyst in pancreatic head

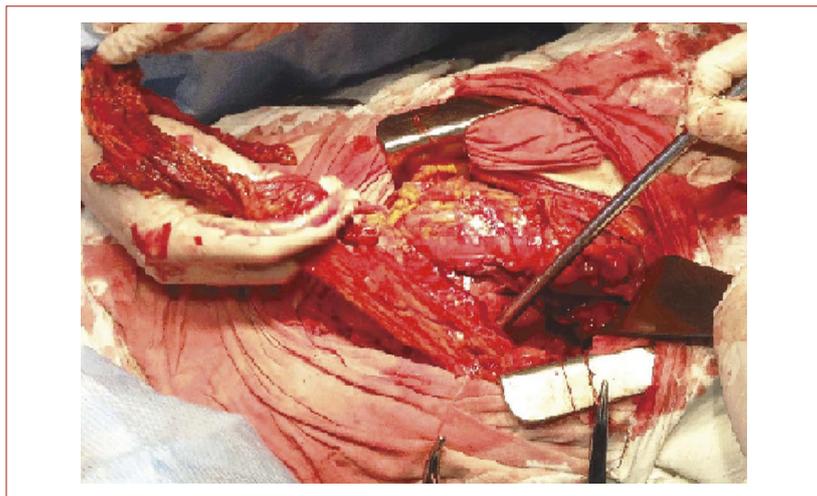


Рисунок 2. «Выкроенная» прядь большого сальника
Figure 2. "Exsected" flap of greater omentum

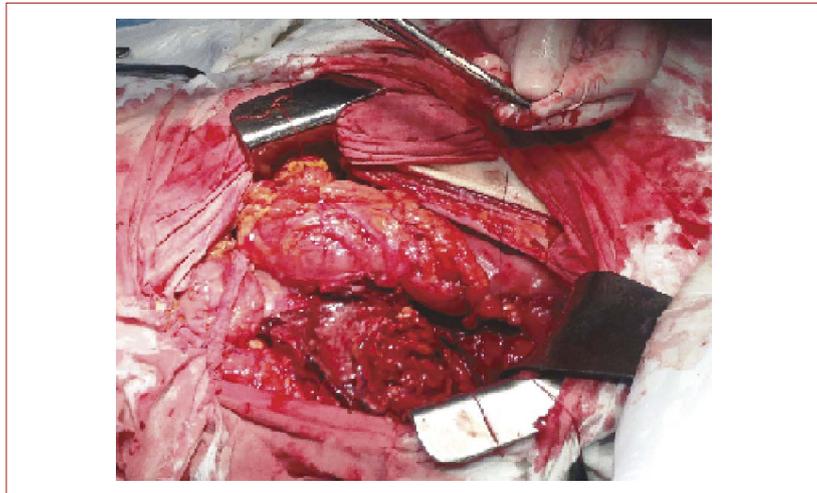


Рисунок 3. Тампонирующая полость ПК прядью большого сальника
Figure 3. PC tamponade with greater omentum flap

под контролем УЗИ. При этом определяли характер жидкости, уровень амилазы и вид возбудителя. Наблюдали за общим состоянием больного и после его стабилизации выполняли верхнесрединную лапаротомию. После ревизии органов брюшной полости мобилизовали ДПК по Кохеру, раскрывали сальниковую сумку. Полость ПК пунктировали, рассекали вдоль иглы, проводили ее санацию и экспресс-биопсию участка кисты. При отсутствии признаков злокачественного новообразования прядь большого сальника заводили в полость ПК с ее тампонадой. Дополнительно в полость ПК подводили дренаж в виде U-образной дренажной трубки и над ним — резиновую перчатку, а рассеченные стенки ПК подшивали к париетальной брюшине. Трубку и перчатку выводили через отдельную контрапертуру и фиксировали к коже, брюшную полость ушивали наглухо. Перчатку убирали на 4-е сутки, а трубку — после момента прекращения поступления по ней выделений. При этом повышение эффективности хирургического лечения ПК первого типа достигалось за счет биологической облитерации полости ПК прядью большого сальника, что, в свою очередь, снижало вероятность возникновения аррозивного кровотечения, абсцидирования или панкреатического свища.

У 10 больных с острым тотальным панкреонекрозом и инфицированной ПК ПЖ выполнены лапаротомии с последующими панкреатонекрэквестрэктомиями и наружными дренированиями ПК и брюшной полости. У 5 из них операция завершена формированием оментобурсостомы (рис. 4, 5).

У 1 пациента с острым инфицированным (распространенным) панкреонекрозом, инфицированной ПК ПЖ, осложненной кровотечением в полость кисты, распространенным серозно-фибринозным перитонитом, абдоминальным сепсисом выполнена некрэквестрэктомия с формированием оментобурсостомы с применением VAC — методики при помощи набора повязок NPWT Dressing Kit, Англия (рис. 6, 7, 8).

При лечении ПК второго и третьего типов руководствовались следующими принципами. Так, при больших ПК ПЖ выбор метода лечения определялся видом кисты, ее локализацией и размерами. В качестве первого этапа лечения больным для уменьшения напряжения стенок кист выполняли их чрескожные дренирования и пункции под контролем УЗИ с обязательным биохимическим, бактериологическим и цитологическим исследованием пункционного материала. При инфицированных ПК, осложненных перитонитом, сепсисом, больным выполнялось наружное дренирование кист. При инфицированных ПК, расположенных в головке-теле ПЖ, пациентам было показано наложение цистоеюно- или цистопанкреатоеюноанастомозов. Показаниями к выполнению операции Ch.F. Frey являлись глубокое залегание протоков и ПК в увеличенной головке ПЖ без вовлечения соседних органов, а также при наличии стриктур по ходу протока корпкоаудального отдела, при которых операция завершалась наложением продольного панкреатоеюноанастомоза. Радикальные операции — резекции пораженного участка

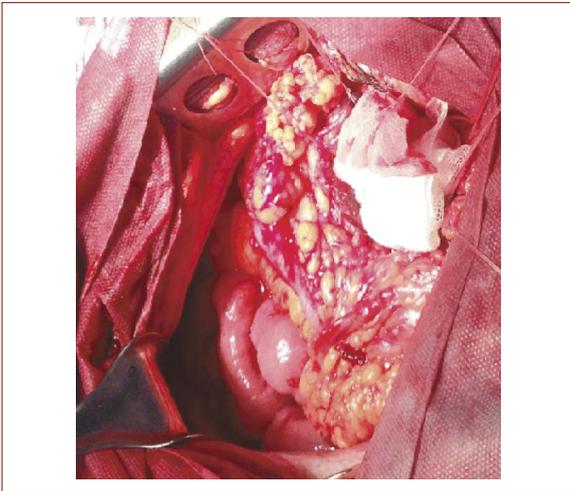


Рисунок 4. Тампонированная полость ПК ПЖ
Figure 4. PPC tamponade

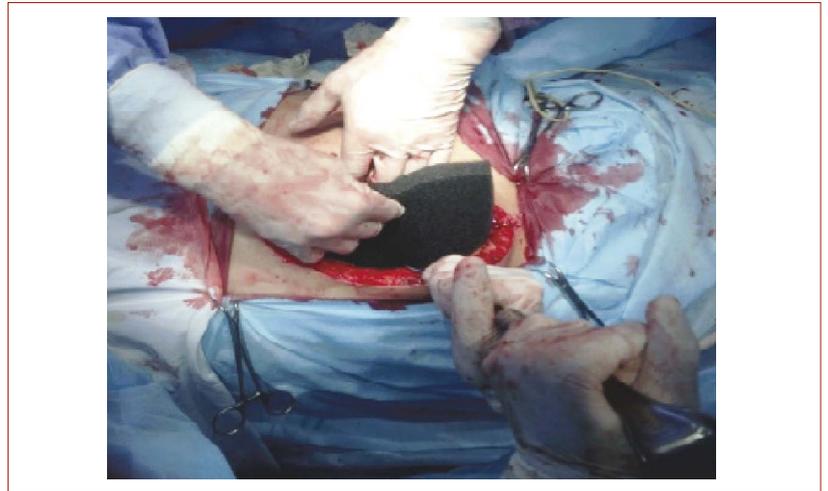


Рисунок 6. Формирование оментобурсостомы при помощи набора повязок NPWT Dressing Kit, Англия
Figure 6. Forming omental bursa stoma with NPWT Dressing Kit (UK)



Рисунок 5. Сформированная оментобурсостома
Figure 5. Omental bursa stoma established



Рисунок 7. Оментобурсостома с применением VAC-методики
Figure 7. Omental bursa stoma with VAC technique

ПЖ или экстирпация кисты — были возможны лишь при небольших ПК, локализованных в основном в дистальных отделах ПЖ, с плотными стенками. Так, больным с ПК второго типа были выполнены следующие вмешательства. Чрескожные пункции под контролем УЗИ в качестве первого этапа были выполнены 12 пациентам, из них у 4 больных при неэффективности пункций выполняли наружное дренирование под контролем УЗИ с установкой дренажа в их полость по типу pig tail, 1 пациенту с хроническим фиброзно-дегенеративным панкреатитом, вирусно-холангитом, инфицированной ПК головки ПЖ произведена операция Ch.F. Frey, 1 больному с инфицированной ПК, которая вызывала компрессию желудка, выполнено наложение цистоеюностомии по Ру. В 1 случае пациенту с инфицированной ПК выполнена лапаротомия с наружным дренированием кисты, что было обусловлено тяжестью его состояния. В 1 случае наружное дренирование ПК под контролем УЗИ с установкой дренажа по типу pig tail



Рисунок 8. Активная аспирация содержимого ПК при помощи VAC-методики
Figure 8. PC active aspiration with VAC technique

было неэффективно, пациенту выполнена лапаротомия, дистальная резекция хвоста ПЖ со спленэктомией. Эндосонографические пункции выполнены 2 пациентам с инфицированными ПК ПЖ. Обязательным условием для их проведения было наличие толстых стенок ПК и непосредственная близость ПК к желудку или ДПК. Наружное дренирование ПК ПЖ выполнено у 7 пациентов, в том числе у 2 из них инфицированная ПК была осложнена кровотечением в ее полость. У 1 больного с разрывом инфицированной ПК, развитием общего перитонита операция завершена санацией и дренированием брюшной полости.

При инфицированных ПК, расположенных в головке-теле ПЖ, 8 пациентам были наложены цистоеюно- или цистопанкреатоюноанастомозы, в том числе 1 — лапароскопическим способом. Дистальные резекции выполнены у 2 пациентов с локализацией ПК в хвосте ПЖ.

У больных с инфицированными ПК третьего типа выполнены следующие вмешательства. Чрескожные пункции под контролем УЗИ в качестве первого этапа были выполнены 18 пациентам, из них у 3 больных при неэффективности пункций выполняли наружное дренирование под контролем УЗИ с установкой дренажа в их полость по типу pig tail. У 7 больных выполнены внутренние дренирования ПК путем наложения продольного цистопанкреатоюноанастомоза (3), цистоеюностомии по Ру (3), цистоеюностомии по Брауну (1). Операция Ch.F. Frey произведена 4 пациентам, у которых хронический фиброзно-дегенеративный панкреатит был осложнен вируснолитиазом, вирусногектазией, механической желтухой (2). Наружные дренирования инфицированных ПК ПЖ выполнены у 6 больных.

Длительность пункционного лечения ПК составляла от 5 до 12 суток, в среднем $7,6 \pm 3,3$ суток. Длительность лечения пациентов с дренированием по типу pig tail составила от 10 до 25 суток, в среднем $17,8 \pm 5,3$ суток. Летальность составила 1,9 %. К летальному исходу привели тяжелое течение сепсиса и развитие синдрома полиорганной недостаточности, а также рецидив кровотечения из аррозивных сосудов ПЖ.

Заключение

При лечении больных инфицированными ПК ПЖ необходимо применять индивидуализированную лечебную тактику, которая базируется на современных мини-инвазивных методах лечения. Больным с инфицированными ПК ПЖ первого типа при развитии полиорганной недостаточности чрескожное дренирование выполнялось с целью «выжидательной» тактики для облегчения общего состояния больного и течения сепсиса. Больным с инфицированными ПК ПЖ второго и третьего типов в 80 % случаев чрескожные пункции были окончательным этапом в их лечении. Выполнение радикальных оперативных вмешательств зависело от тяжести состояния пациентов, распространенности панкреонекроза или ХП, локализации ПК, состояния протоковой системы, а также наличия осложнений со стороны смежных органов. Таким образом, при лечении инфицированных ПК ПЖ мини-инвазивные и тра-

диционные «открытые» вмешательства необходимо расценивать как взаимодополняющие, с широким диапазоном диагностических и лечебных возможностей.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Banks P.A., Bollen T.A., Dervenis Ch., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., et al. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- 2 Pasin F., Tanzi G., Grassia R. Abdominal wall pseudocyst fluid collection: the unexpected presentation of pancreatic pseudocyst. *Intern Emerg Med*. 2018;13(5):801–3. DOI: 10.1007/s11739-018-1830-1
- 3 Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. М.: ИНФРА-М; 2019. DOI: 10.12737/monography_5bac927d4a2f73.37500387
- 4 Rosenberg A., Steensma E.A., Napolitano L.M. Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(1):1–13. DOI: 10.1089/sur.2014.123
- 5 Алиев С.А., Байрамов Н.Ю., Алиев Э.С. Инфицированный панкреонекроз: состояние проблемы и альтернативные подходы к хирургическому лечению. Обзор литературы. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2015;(1–2):75–83.
- 6 da Costa D.W., Boerma D., van Santvoort H.C. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2014;101(1):65–79. DOI: 10.1002/bjs.9346
- 7 Rasch S., Notzel B., Phillip V., Lahmer T., Schmid R.M., Algul H. Management of pancreatic pseudocysts—A retrospective analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184374. DOI: 10.1371/journal.pone.0184374
- 8 Хацко В.В., Зенин О.К., Потапов В.В. Хирургическая тактика при псевдокистах поджелудочной железы. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2015;(3):127–34.
- 9 Yao Y., Zhang D., Guo J., Qi K., Li F., Zhu J., et al. A novel self-expanding biflanged metal stent vs tubular metal stent for EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocyst: A retrospective, cohort study. *Medicine*. 2019;98(3):e14179. DOI: 10.1097/MD.00000000000014179
- 10 Ребров А.А., Семенов Д.Ю., Васильев В.В., Гуля З.А., Мельников В.В., Ваганов А.А. Чрескожные вмешательства в лечении больных псевдокистами поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017;22(1):49–54. DOI: 10.16931/1995-5464.2017149-54
- 11 Zhu H., Jiang F., Zhu J., Du Y., Jin Z., Li Z. Assessment of morbidity and mortality associated with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc*. 2017;29(6):667–75. DOI: 10.1111/den.12851
- 12 Brugge W.R. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol*. 2015; 6(4): 375–88. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.057
- 13 Udeshika W.A.E., Herath H.M.M.T.B., Dassanayake S.U.B., Pahalagamage S.P., Kulatunga A. A case report of giant pancreatic pseudocyst following acute pancreatitis: experience with endoscopic internal drainage. *BMC Research Notes*. 2018;11(1):262. DOI: 10.1186/s13104-018-3375-9
- 14 Быкова Ю.Ф., Соловьёв М.М., Фатюшина О.А., Руденко Т.О. Оценка методов оперативного лечения псевдокист поджелудочной железы. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;124(1):53–7.
- 15 Dumonceau J.M., Andriulli A., Elmunzer B.J., Mariani A., Meister T., Deviere J., 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
- 16 Shah A.P., Mourad M.M., Bramhall S.R. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res*. 2018;11:77–85. DOI: 10.2147/JIR.S135751
- 17 Lee H.C., Tse K.H. Pancreatic pseudocyst rupture into the portal vein diagnosed by magnetic resonance imaging. *Hong Kong Medical Journal*. 2018;24(2):206.e1–2. DOI: 10.12809/hkmj164980
- 18 Kim H.J., Jun C.H., Park C.H., Cho C.K. Intrahepatic pancreatic pseudocyst complicated by pancreatitis: a case report. *Korean J Gastroenterol*. 2017;70(4):202–7. DOI: 10.4166/kjg.2017.70.4.202

19 Nesvaderani M., Eslick G.D., Faraj S., Vagg D., Cox M.R. Study of the early management of acute pancreatitis. *ANZ J Surg.* 2017;87(10):805–9. DOI: 10.1111/ans.13330

References

- 1 Banks P.A., Bollen T.A., Dervenis Ch., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., et al. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- 2 Pasin F., Tanzi G., Grassia R. Abdominal wall pseudocyst fluid collection: the unexpected presentation of pancreatic pseudocyst. *Intern Emerg Med.* 2018;13(5):801–3. DOI: 10.1007/s11739-018-1830-1
- 3 Pugaev A.V., Achkasov E.E. Acute pancreatitis. Moscow: INFRA-M; 2019 (In Russ.) DOI: 10.12737/monography_5bac927d4a2f73.37500387
- 4 Rosenberg A., Steensma E.A., Napolitano L.M. Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management. *Surg Infect (Larchmt).* 2015;16(1):1–13. DOI: 10.1089/sur.2014.123
- 5 Aliev S.A., Bayramov N.Yu., Aliev E.S. Infected pancreatic necrosis: state of the problem and alternative approaches for surgical treatment. Literature review. *Herald of surgical gastroenterology.* 2015;(1–2):75–83 (In Russ.).
- 6 da Costa D.W., Boerma D., van Santvoort H.C. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 2014;101(1):65–79. DOI: 10.1002/bjs.9346
- 7 Rasch S., Notzel B., Phillip V., Lahmer T., Schmid R.M., Algul H. Management of pancreatic pseudocysts—A retrospective analysis. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184374. DOI: 10.1371/journal.pone.0184374
- 8 Khatsko V.V., Zenin O.K., Potapov V.V. Surgical tactics in cases of pancreatic pseudocysts. University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2015;(3):127–34 (In Russ.).
- 9 Yao Y., Zhang D., Guo J., Qi K., Li F., Zhu J., et al. A novel self-expanding biflanged metal stent vs tubular metal stent for EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocyst: A retrospective, cohort study. *Medicine.* 2019;98(3):e14179. DOI: 10.1097/MD.00000000000014179
- 10 Rebrov A.A., Semenov D.Y., Vasiliyev V.V., Gunya Z.A., Mel'nikov V.V., Vaganov A.A. Percutaneous interventions in patients with pancreatic pseudocysts. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2017;22(1):49–54 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2017149-54
- 11 Zhu H., Jiang F., Zhu J., Du Y., Jin Z., Li Z. Assessment of morbidity and mortality associated with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc.* 2017;29(6):667–75. DOI: 10.1111/den.12851
- 12 Brugge W.R. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol.* 2015; 6(4): 375–88. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.057
- 13 Udeshika W.A.E., Herath H.M.M.T.B., Dassanayake S.U.B., Pahalagama S.P., Kulatunga A. A case report of giant pancreatic pseudocyst following acute pancreatitis: experience with endoscopic internal drainage. *BMC Research Notes.* 2018;11(1):262. DOI: 10.1186/s13104-018-3375-9
- 14 Bykova Y.F., Solovov M.M., Fatyshina O.A., Rudenko T.O. Assessment of tactics of operative treatment of pancreatic pseudocyst. *Siberian Medical Journal.* 2014;124(1):53–7 (In Russ.).
- 15 Dumonceau J.M., Andriulli A., Elmunzer B.J., Mariani A., Meister T., Deviere J., 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
- 16 Shah A.P., Mourad M.M., Bramhall S.R. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res.* 2018;11:77–85. DOI: 10.2147/JIR.S135751
- 17 Lee H.C., Tse K.H. Pancreatic pseudocyst rupture into the portal vein diagnosed by magnetic resonance imaging. *Hong Kong Medical Journal.* 2018;24(2):206.e1–2. DOI: 10.12809/hkmj164980
- 18 Kim H.J., Jun C.H., Park C.H., Cho C.K. Intrahepatic pancreatic pseudocyst complicated by pancreatitis: a case report. *Korean J Gastroenterol.* 2017;70(4):202–7. DOI: 10.4166/kjg.2017.70.4.202
- 19 Nesvaderani M., Eslick G.D., Faraj S., Vagg D., Cox M.R. Study of the early management of acute pancreatitis. *ANZ J Surg.* 2017;87(10):805–9. DOI: 10.1111/ans.13330



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-26-30>

Оценка качества жизни пациентов с диффузным токсическим зобом после проведенной тиреоидэктомии

Стяжкина Светлана Николаевна — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии, orcid.org/0000-0001-5787-8269

Леднева Анна Викторовна — к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии, тел.: 89127616151, e-mail: AnnaVLed@ya.ru, orcid.org/0000-0003-3871-6197

Порываева Екатерина Леонидовна — аспирант кафедры факультетской хирургии, врач-хирург, тел.: 89127628636, e-mail: asu@rkb1.udm.ru, orcid.org/0000-0002-0650-5064a

С.Н. Стяжкина¹, А.В. Леднева¹, Е.Л. Порываева^{1,2}

¹ Ижевская государственная медицинская академия, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

² Первая республиканская клиническая больница, Россия, 426000, Ижевск, Воткинское шоссе, 57

Контакты: Порываева Екатерина Леонидовна, тел.: 89127628636; e-mail: asu@rkb1.udm.ru

Резюме

Введение. Диффузный токсический зоб — заболевание, сопровождающееся гиперпродукцией гормонов щитовидной железы и изменением в связи с этим функционального состояния различных органов и систем. По распространенности среди заболеваний щитовидной железы занимает второе место после эндемического зоба. До настоящего времени нет общего мнения по поводу единой тактики лечения заболеваний щитовидной железы. В этой связи основной целью настоящего исследования является оценка влияния оперативного лечения диффузного токсического зоба на качество жизни пациентов и возможность его улучшения путем сочетания хирургического лечения с послеоперационной заместительной гормональной терапией.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 70 историй болезни оперированных пациентов с диффузным токсическим зобом в БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница» МЗ УР, г. Ижевск, за период с 2008 по 2014 г. Стадии заболевания: 2-я стадия — 20 %, 3-я стадия — 70 %, 4-я стадия — 10 %. Им были произведены резекция доли — 3 %, резекция обеих долей — 1 %, гемитиреоидэктомия — 18 ± 4,6 %, субтотальная резекция — 8 %, тиреоидэктомия — 70 ± 5,5 %.

Результаты. Процент заболевших послеоперационным гипотиреозом: тяжелая степень — 66 %, средняя степень — 29 %, легкая степень — 5 %, рецидивов ДТЗ не было. Жалобы после тиреоидэктомии: прибавка веса — 79,1 % ± 4,8, зябкость конечностей — 83,3 ± 4,4 %, перебои в работе сердца — 85,2 ± 4,2 %, отеки — 84,3 ± 4,3 %, сонливость, вялость — 67,1 ± 5,6 %, нарушение аппетита — 21 ± 4,8 %, бледность кожных покровов — 47,6 ± 5,9 %, ломкость ногтей, выпадение волос — 51,2 ± 5,9 %, боли в суставах — 31,2 ± 5,53 %.

Заключение. В результате проведенной тиреоидэктомии всегда возникает гипотиреоз, который требует постоянной заместительной гормональной терапии препаратами L-тироксина. В случае постоянного приема препаратов, индивидуально подобранной дозировки качество жизни не страдает.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, тиреоидэктомия, качество жизни, гипотиреоз, тироксин, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Стяжкина С.Н., Леднева А.В., Порываева Е.Л. Оценка качества жизни пациентов с диффузным токсическим зобом после проведенной тиреоидэктомии. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):26–30. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-26-30>

Assessing Quality of Life in Patients with Graves' Disease Following Thyroidectomy

Svetlana N. Styazhkina¹, Anna V. Ledneva¹, Ekaterina L. Poryvaeva^{1,2}

¹ Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov srt., Izhevsk, 426034, Russian Federation

² First Republican Clinical Hospital, 57 Votkinskoye Highway, Izhevsk, 426000, Russian Federation

Contacts: Poryvaeva Ekaterina Leonidovna, tel.: 89127628636, e-mail: asu@rkb1.udm.ru

Styazhkina Svetlana Nikolaevna —
Doctor of Medical Sciences,
Professor of the Department of
Departmental Surgery,
orcid.org/0000-0001-5787-8269

Ledneva Anna Viktorovna —
Candidate of Medical Sciences,
Assistant lecturer of the
Department of Departmental
Surgery,
tel.: 89127616151,
e-mail: AnnaVLed@ya.ru,
orcid.org/0000-0003-3871-6197

Poryvaeva Ekaterina Leonidovna —
Post-graduate student of the
Department of Departmental
Surgery, Surgeon,
tel.: 89127628636,
e-mail: asu@rkb1.udm.ru,
orcid.org/0000-0002-0650-5064a

Summary

Introduction. Graves' disease is a disorder associated with thyroid gland producing excessive amounts of hormones which causes changes in the functional status of various organs and systems. Among thyroid disorders it takes the second place (after endemic goitre) in prevalence. Until now, there is no consensus on a single strategy for the treatment of disorders of the thyroid gland. This is why this paper aims to assess the impact of surgical treatment of Graves' disease on patients' quality of life and whether it would be possible to improve it by following the surgery with hormone replacement therapy.

Materials and methods. This paper presents a retrospective analysis of 70 case histories of patients who received surgical treatment for diffuse toxic goitre at the BIH UR "First Republican Teaching Hospital" MH UR, Izhevsk, in the period from 2008 to 2014. Percentages of the disease by stage were as follows: stage II — 20%, stage III — 70%, stage 4 — 10%. One lobe resection was performed in 3% of patients, two lobe resection — in 1%, hemithyroidectomy — in 18±4.6%, subtotal resection — in 8%, thyroidectomy — in 70±5.5%.

Results. Percentages of patients with various degrees of severity of postoperative hypothyroidism were as follows: severe — 66%, medium — 29%, light — 5%; there were no Graves' disease recurrences. Patients' complaints following thyroidectomy included body weight gain — 79.1±4.8%, cold in extremities — 83.3±4.4%, cardiac arrhythmia — 85.2±4.2%, oedemas — 84.3±4.3%, drowsiness, atonia — 67.1±5.6%, changes in appetite — 21±4.8%, skin pallor — 47.6±5.9%, brittle nails, hair loss — 51.2±5.9%, joint pain — 31.2±5.53%.

Conclusion. Hypothyroidism always follows thyroidectomy and requires ongoing hormone replacement therapy with L-thyroxine. The quality of life does not have to suffer if an individual dosage is established and followed on a permanent basis.

Keywords: Graves' disease, thyroidectomy, quality of life, hypothyroidism, thyroxine, postoperative complications

For citation: Styazhkina S.N., Ledneva A.V., Poryvaeva E.L. Assessing Quality of Life in Patients with Graves' Disease Following Thyroidectomy. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):26–30. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-26-30>

Введение

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — заболевание, сопровождающееся гиперпродукцией гормонов щитовидной железы и изменением в связи с этим функционального состояния различных органов и систем [1, 2]. По распространенности среди заболеваний щитовидной железы занимает второе место после эндемического зоба [3]. До настоящего времени нет единого мнения по поводу единой тактики лечения заболеваний щитовидной железы. Существуют сторонники как радикальных, так и органосохраняющих операций. В связи с этим возникает проблема выбора объема оперативного вмешательства при диффузном токсическом зобе [4–6]. При этом особенно важно, учитывая пол, возраст пациента, степень тяжести заболевания, произвести оперативное лечение в должном объеме с последующей заместительной гормональной терапией с целью предотвращения в дальнейшем возможных рецидивов диффузного токсического зоба и улучшения качества жизни пациента.

Цель исследования. Определить влияние оперативного лечения диффузного токсического зоба на качество жизни пациентов и возможность его улучшения путем сочетания хирургического лечения с послеоперационной заместительной гормональной терапией.

Материалы и методы

Для объективного анализа данной проблемы нами было изучено 70 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в хирургическом отделении в БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница» МЗ УР, г. Ижевск, за период с 2008 по 2014 год с диагнозом «диффузный токсический зоб».

Статистическая обработка проведена с использованием Microsoft Excel (7,0), Statistica 6,0 с применением стандартных параметрических методов оценки ($M \pm \delta$), а также критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Оперативные вмешательства проводились в возрастных группах от 26 до 71 года:

- 25–40 лет — 30,0 ± 5,5 %,
- 41–56 лет — 36,8 ± 5,7 %,
- от 57 и старше — 33,2 ± 5,6 % (рис. 1).

Из общего числа оперированных больных женщины составляли 86,7 %, а мужчины — 13,3 %.

Терапия на ранних стадиях диффузного токсического зоба заключается в приеме анти тиреоидных препаратов — тиамазола и пропилтиоурацила [6]. Они могут накапливаться в щитовидной железе и подавлять выработку тиреоидных гормонов [7, 8]. В случаях неэффективности консервативной терапии, аллергических реакций на назначенные препараты, стойком снижении уровня лейкоцитов крови при консервативном лечении, зоба большого размера (выше III степени), сердечно-сосудистых нарушениях, наличии выраженного зобогенного эффекта от мерказолила прибегают к хирургическому лечению [9].

Из процентного соотношения проведенных операций видно, что тиреоидэктомия занимает первое место из вышеперечисленных методов хирургического лечения, на что есть свои показания (табл. 1).

Ранее, до того как был выяснен патогенез болезни Грейвса, идеология хирургического лечения этого заболевания выглядела следующим образом: у пациента с тиреотоксикозом чаще всего выявлялось увеличение размера щитовидной железы, и для того чтобы нормализовать уровень тиреоидных гормонов, удаляли часть органа. Наиболее распространенной операцией была и остается до сих пор субтотальная резекция щитовидной железы по О.В. Николаеву. В дальнейшем стало очевидно, что болезнь Грейвса — это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), и оставление при субтотальной резекции части щитовидной железы — это оставление в организме мишени для стимулирующих антител, что приводит к рецидиву тиреотоксикоза [10]. Следовательно, единственным прогнозируемым исходом и целью оперативного лечения болезни Грейвса является удаление всей щитовидной железы. По современным представлениям, гипотиреоз перестал рассматриваться как осложнение оперативного вмешательства при болезни Грейвса и стал фактически целью лечения [11].

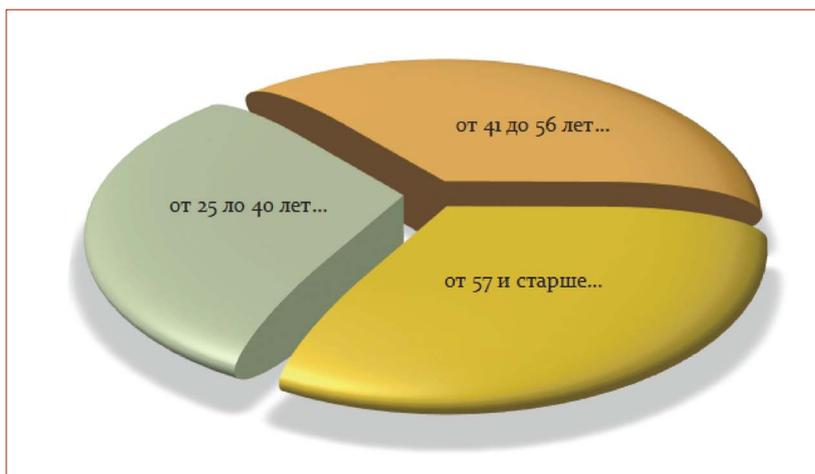


Рисунок 1. Распределение по возрасту оперированных больных по поводу диффузного токсического зоба

Figure 1. Patients with Graves' disease treated surgically, by age

Виды проведенных операций	Абс.	%
Резекция доли	2	3
Резекция обеих долей	1	1
Гемитиреоидэктомия	13	18
Субтотальная резекция	5	8
Тиреоидэктомия	49	70

Таблица 1. Виды проведенных оперативных вмешательств пациентам с диагнозом «диффузный токсический зоб»

Table 1. Surgical procedure types in patients with diagnosis of Graves' disease

По данным литературы последних лет, проведение субтотальных резекций щитовидной железы по поводу болезни Грейвса логически (исходя из патогенеза заболевания) и практически не обосновано. В большинстве зарубежных клиник при болезни Грейвса операцией выбора стала тиреоидэктомия [12–14]. При выполнении операций в специализированных хирургических клиниках риск развития специфических осложнений при тиреоидэктомии не многим превышает таковой при субтотальной резекции.

И поскольку на настоящий момент наибольшее предпочтение среди оперативных вмешательств на щитовидной железе отдается тиреоидэктомии, важно уделить особое внимание последствиям операции и возможности их коррекции (в особенности гипотиреозу).

Процент заболевших первичным (послеоперационным) гипотиреозом после проведенной тиреоидэктомии составляет 100 %. Выделяют следующие степени: тяжелая степень — 66 %, средняя степень — 29 %, легкая степень — 5 %, рецидив диффузного токсического зоба — 0 % (рис. 2).

При заболевании послеоперационным гипотиреозом лечение сводится только к заместительной терапии аналогами гормонов щитовидной железы [15, 16]. Изобретение такого препарата, как L-тироксин, сделало процесс приема лекарственных препаратов необременительным для пациентов после удаления железы. По своей структуре этот препарат мало чем отличается от гормона тироксина, продуцируемого человеком. Преимущества такой терапии заключаются в следующем:

- Прием тироксина полностью восстанавливает функцию щитовидной железы.
- Выработка тироксина железой в течение дня имеет постоянный ритм, в связи с чем однократного приема L-тироксина в одно и то же время бывает достаточно.
- Подобранный доза препарата редко меняется в количестве, за исключением периода беременности, изменения массы тела и приема других медикаментов.
- Препарат по стоимости является доступным большинству больных.
- Качество жизни пациентов после операции не имеет отличий от ритма жизни до операции (при условии приема препарата).
- Препарат имеет высокий процент биологической доступности при приеме внутрь.
- Эффект после приема наступает через 24–48 часов, а сам препарат находится в плазме на протяжении 7 суток после отмены препарата. Это позволяет пациентам чувствовать себя удовлетворительно, даже если в течение суток больной забыл принять лекарство.
- При анализе крови на тиреотропный гормон в течение 2–3 месяцев непрерывного приема наблюдается необходимое его количество для здоровья.

Таким образом, послеоперационный гипотиреоз хорошо корректируется с помощью аналогов тиреотропного гормона, что позволяет пациентам полностью устранить все синдромы и симптомы этого заболевания.

Заключение

В процессе данного исследования было выявлено изменение приоритета в выборе вида оперативного вмешательства при диффузном токсическом зобе на настоящий момент. Стало отдаваться большее предпочтение тиреоидэктомии относительно других видов оперативного лечения, что связано с тем, что только при данном виде оперативного вмешательства полностью исключается возможность рецидива диффузного токсического зоба. Но в результате проведенной тиреоидэктомии всегда возникает гипотиреоз, который требует постоянной заместительной гормональной терапии препаратами L-тироксина. В случае постоянного приема препаратов, индивидуально подобранной дозировки качество жизни не страдает.

Информация о конфликте интересов.
Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.
Данная работа не финансировалась.



Рисунок 2. Процент больных, заболевших первичным гипотиреозом после тиреоидэктомии
Figure 2. Percentage of patients who developed primary hypothyroidism following thyroidectomy

Жалобы пациентов после проведенной тиреоидэктомии	Абс.	%
Прибавка в весе	55	79,1 ± 4,8
Зябкость конечностей	58	83,3 ± 4,4
Перебои в работе сердца	60	85,2 ± 4,2
Отеки	59	84,3 ± 4,3
Сонливость, вялость	47	67,1 ± 5,6
Нарушение аппетита	15	22,0 ± 4,8
Бледность кожных покровов	33	47,6 ± 5,9
Ломкость ногтей, выпадение волос	36	51,2 ± 5,9
Боли в суставах	22	32,2 ± 5,53

Таблица 2. Жалобы пациентов после тиреоидэктомии
Table 2. Patients' complaints following thyroidectomy

Список литературы

- Vital D, Morand G.B., Meerwein C., Laske R.D., Steinert H.C., Schmid C., et al. Early timing of thyroidectomy for hyperthyroidism in Graves' disease improves biochemical recovery. *World J Surg.* 2017;41(10):2545–50. DOI: 10.1007/s00268-017-4052-1
- Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Диффузный токсический зоб. *Клиническая медицина.* 2017;95(9):780–8. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-9-780-788
- Ушаков А.В. Классификации доброкачественных состояний щитовидной железы. *Клинический диагноз.* М.; 2016. 235 с.
- Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Вилков А.В., Голубев А.Г., Ключев В.И., Кечайкин А.Н. Хирургическая тактика при доброкачественных новообразованиях щитовидной железы. *Научный альманах.* 2015;(9):969–73. DOI: 10.17117/na.2015.09.969
- Стяжкина С.Н., Чернышева Т.Е., Леднева А.В., Порываева Е.Л., Баутдинова Г.Р., Шабалина Ю.Н. Послеоперационный гипотиреоз. *Научный медицинский вестник.* 2015;(2):35–43. DOI: 10.17117/nm.2015.02.035
- Вачев А.Н., Фролова Е.В., Сахипов Д.Р., Морковских Н.В. Выбор объема операции у больных диффузным токсическим зобом (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016;(8):13–7. DOI: 10.17116/hirurgia2016813-17
- Wang W, Xia F, Meng C, Zhang Z, Bai N, Li X. Prediction of permanent hypoparathyroidism by parathyroid hormone and serum calcium 24h after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol.* 2018;39(6):746–50. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.08.005
- Reinhart H.A., Snyder S.K., Stafford S.V., Wagner V.E., Graham C.W., Bortz M.D., et al. Same day discharge after thyroidectomy is safe and effective. *Surgery.* 2018;164(4):887–94. DOI: 10.1016/j.surg.2018.06.019
- Smith T.J., Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552–65. DOI: 10.1056/NEJMra1510030
- Whalen G., Sullivan M., Maranda L., Quinlan R., Larkin A. Randomized trial of a short course of preoperative potassium iodide in patients undergoing thyroidectomy for Graves' disease. *Am J Surg.* 2017;213(4):805–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.07.015
- Margolick J., Chen W., Wiseman S.M. Systematic review and meta-analysis of unplanned reoperations, emergency department visits and hospital readmission after thyroidectomy. *Thyroid.* 2018;28(5):624–38. DOI: 10.1089/thy.2017.0543
- Bojic T., Paunovic I., Diklic A., Zivaljevic V., Zoric G., Kalezic N., et al. Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves' disease — analysis of 1432 patients. *BMC Surgery.* 2015;15:39. DOI: 10.1186/s12893-015-0023-3
- Barbuscia M., Querci A., Tonante A., Paparo D., Taranto F., Ilacqua A., et al. Total thyroidectomy in Basedow-Graves' disease treatment: our experience. *G Chir.* 2015;36(3):117–21. PMID: 26188756
- Elfenbein D.M., Katz M., Schneider D.F., Chen H., Sippel R.S. Thyroidectomy for Graves' disease in children: Indications and complications. *J Pediatr Surg.* 2016;51(10):1680–3. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.03.009
- Долидзе Д.Д., Мумладзе Р.Б., Мельник К.В., Варданян А.В., Лебединский И.Н., Багателая З.А., и др. Современные возможности профилактики послеоперационного гипопаратиреоза. *Московский хирургический журнал.* 2016;(4):55–9.
- Kus L.H., Hopman W.M., Witterick I.J., Freeman J.L. Quality-of-life outcomes in Graves disease patients after total thyroidectomy. *Ear Nose Throat J.* 2017;96(4-5):E8–15. PMID: 28489238

References

- Vital D, Morand G.B., Meerwein C., Laske R.D., Steinert H.C., Schmid C., et al. Early timing of thyroidectomy for hyperthyroidism in Graves' disease improves biochemical recovery. *World J Surg.* 2017;41(10):2545–50. DOI: 10.1007/s00268-017-4052-1
- Pashentseva A.V., Verbovoy A.F. Diffuse toxic goiter. *Clinical medicine.* 2017;95(9):780–8 (In Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-9-780-788
- Ushakov A.V. Classification of thyroid benign states. *Clinical diagnosis.* Moscow; 2016. 235 p. (In Russ.).
- Piksin I.N., Davydkin V.I., Vilkov A.V., Golubev A.G., Klyuev V.I., Kechaykin A.N. Surgical tactics at good-quality new growths of a thyroid gland. *Science almanac.* 2015;(9):969–73 (In Russ.). DOI: 10.17117/na.2015.09.969
- Styazhkina S.N., Chernyshova T.E., Ledneva A.V., Poryvaeva E.L., Bautdinova G.R., Shabalina Yu.N. Postoperative hypothyroidism. *Scientific medical bulletin.* 2015;(2):35–43 (In Russ.). DOI: 10.17117/nm.2015.02.035
- Vachev A.N., Frolova E.V., Sakhpov D.R., Morkovskikh N.V. The choice of surgery in patients with diffuse toxic goiter. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016;(8):13–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2016813-17
- Wang W, Xia F, Meng C, Zhang Z, Bai N, Li X. Prediction of permanent hypoparathyroidism by parathyroid hormone and serum calcium 24h after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol.* 2018;39(6):746–50. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.08.005
- Reinhart H.A., Snyder S.K., Stafford S.V., Wagner V.E., Graham C.W., Bortz M.D., et al. Same day discharge after thyroidectomy is safe and effective. *Surgery.* 2018;164(4):887–94. DOI: 10.1016/j.surg.2018.06.019
- Smith T.J., Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552–65. DOI: 10.1056/NEJMra1510030
- Whalen G., Sullivan M., Maranda L., Quinlan R., Larkin A. Randomized trial of a short course of preoperative potassium iodide in patients undergoing thyroidectomy for Graves' disease. *Am J Surg.* 2017;213(4):805–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.07.015
- Margolick J., Chen W., Wiseman S.M. Systematic review and meta-analysis of unplanned reoperations, emergency department visits and hospital readmission after thyroidectomy. *Thyroid.* 2018;28(5):624–38. DOI: 10.1089/thy.2017.0543
- Bojic T., Paunovic I., Diklic A., Zivaljevic V., Zoric G., Kalezic N., et al. Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves' disease — analysis of 1432 patients. *BMC Surgery.* 2015;15:39. DOI: 10.1186/s12893-015-0023-3
- Barbuscia M., Querci A., Tonante A., Paparo D., Taranto F., Ilacqua A., et al. Total thyroidectomy in Basedow-Graves' disease treatment: our experience. *G Chir.* 2015;36(3):117–21. PMID: 26188756
- Elfenbein D.M., Katz M., Schneider D.F., Chen H., Sippel R.S. Thyroidectomy for Graves' disease in children: Indications and complications. *J Pediatr Surg.* 2016;51(10):1680–3. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.03.009
- Dolidze D.D., Mumladze R.B., Mel'nik K.V., Vardanyan A.V., Lebedinskiy I.N., Bagatela Z.A., et al. Modern features prophylactics of postoperative hypoparathyreosis. *Moscow Surgical Journal.* 2016;(4):55–9 (In Russ.).
- Kus L.H., Hopman W.M., Witterick I.J., Freeman J.L. Quality-of-life outcomes in Graves disease patients after total thyroidectomy. *Ear Nose Throat J.* 2017;96(4-5):E8–15. PMID: 28489238

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-31-36>



Использование портативного диодного лазерного скальпеля для лечения вросшего ногтя у детей

А.Р. Касьян^{1,2}, В.У. Сатаев¹, В.Г. Алянгин¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

² Лениногорская центральная республиканская больница, Россия, 423250, Лениногорск, ул. Садриева, 20

Контакты: Касьян Армен Рафаэлович, e-mail: arneh123@mail.ru, тел.: 8 917 907 52 38

Касьян Армен Рафаэлович — аспирант кафедры детской хирургии с курсом ИДПО, врач — детский хирург, e-mail: arneh123@mail.ru, тел.: 8 917 907 52 38

Сатаев Валерий Уралович — д.м.н., профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0001-8641-7875

Алянгин Владимир Григорьевич — д.м.н., доцент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО

Резюме

Введение. Вросший ноготь (онихокриптоз) — заболевание, которое часто встречается как у детей, так и среди взрослого населения. Несмотря на большое количество способов лечения онихокриптоза, остается довольно большой процент рецидивов болезни. В настоящее время классические методы лечения часто дополняются химической матриксэктомией, криодеструкцией, электрокоагуляцией или лазерной деструкцией зоны роста удаляемой части ногтевой пластинки. Все эти способы лечения направлены на снижение рецидивов болезни. Целью данного исследования было изучить возможности использования портативного диодного лазерного скальпеля для лечения вросшего ногтя у детей.

Материалы и методы. Проведено сравнение результатов лечения пациентов с вросшим ногтем (онихокриптозом), которым были выполнены операция краевой резекции ногтевой пластинки по методике А.М. Винограда с механической деструкцией ростковой зоны удаляемой части ногтевой пластинки (30 пациентов) и аналогичная операция, дополненная лазерной деструкцией зоны роста удаляемой части ногтевой пластинки, иссечением грануляций и измененной воспалительной ткани бокового ногтевого валика лазером (50 пациентов).

Результаты и обсуждение. У пациентов основной группы (50 человек) был 1 случай рецидива болезни, что составляет 2 %, а в контрольной группе (30 человек) 2 случая — 6,7 %. Период заживления послеоперационной раны в основной группе $17,3 \pm 2,05$ суток, в контрольной группе $12,25 \pm 1,24$ суток. Интенсивность боли по шкале VAS в первые послеоперационные сутки в основной группе составила $6,2 \pm 1,24$, а в контрольной $5,8 \pm 0,816$ балла. Воспалительный процесс в основной группе сохранялся $15,3 \pm 2,05$ дня, а в контрольной $10,3 \pm 1,24$ дня. Местный инфекционный процесс при вросшем ногте представлен в большинстве случаев *Staphylococcus aureus*.

Заключение. Проведенное исследование показывает, что применение предлагаемого способа снижает риск развития рецидива болезни с 6,7 до 2 %, но увеличивает время заживления послеоперационной раны с $12,25 \pm 1,24$ до $17,3 \pm 2,05$ дня. Поэтому применение предлагаемого способа целесообразно у пациентов:

- с третьей степенью вросшего ногтя;
- с выраженным местным инфекционным процессом;
- с рецидивом вросшего ногтя.

Ключевые слова: вросший ноготь, онихокриптоз, лазер, лазерная терапия, операция Винограда

Для цитирования: Касьян А.Р., Сатаев В.У., Алянгин В.Г. Использование портативного диодного лазерного скальпеля для лечения вросшего ногтя у детей. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):31–36. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-31-36>

Portable Diode Laser Scalpel in Treatment of Ingrown Toenails in Children

Kasyan Armen Rafaelovich —
Post-graduate student of
the Department of Pediatric
Surgery with the Course
of Additional Professional
Education, Pediatric Surgeon,
e-mail: apmeh123@mail.ru,
men.: 8 917 907 52 38

Sataev Valeriy Uralovich —
Doctor of Medical Sciences,
Professor of the Department
of Pediatric Surgery with
the Course of Additional
Professional Education,
orcid.org/0000-0001-8641-7875

Alyangin Vladimir
Grigorievich —
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of the
Department of Pediatric
Surgery with the Course of
Additional Professional

Armen R. Kasyan^{1,2}, Valeriy U. Sataev¹, Vladimir G. Alyangin¹

¹ Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

² Leninogorsk Central Republican Hospital, 20 Sadriev str., Leninogorsk, 423250, Russian Federation

Contacts: Kasyan Armen Rafaelovich, e-mail: apmeh123@mail.ru, tel.: 8 917 907 52 38

Summary

Introduction. The ingrown nail (onychocryptosis) is a disease that is common both among children and in adult population. Despite the fact that there is a large number of methods available for the treatment of ingrown nails, a large percentage of recurrence of the disease remains unconquered. Traditional methods of treatment today are often complemented by chemical matrixectomy, cryodestruction, electrocoagulation or laser destruction of the growth zone of the nail plate piece being removed. The purpose of all of these methods of treatment is the reduction of the recurrence of the disease. This study aims to examine the possibilities of using a portable diode laser scalpel for the treatment of ingrown nails in children.

Materials and methods. In this study the authors compared treatment outcomes in patients with ingrown toenails treated with the original Winograd procedure (30 patients) with those treated with the same procedure complemented by the laser destruction of the growth zone (50 patients).

Results and discussion. There was one relapse case in the study group (n=50, 2%), and two — in the control group (n=30, 6.7 %). The healing period of the postoperative wound amounted to 17.3±2.05 days in the study group and to 12.25±1.24 days in control. Pain VAS scores on the first day following the surgery were 6.2±1.24 in the study group, and 5.8±0.816 in control. *Staphylococcus aureus* was the pathogen responsible for the local infection process in most patients with ingrown nails.

Conclusion. This study demonstrates that using the method proposed results in the reduction of the risk of recurrence of the disease from 6.7% down to 2%, increasing, however, the healing time of the postoperative wound from 12.25±1.24 to 17.3±2.05 days. This makes the use of the method proposed advisable in patients with:

- a stage III ingrown nail;
- an apparent local infectious process;
- a recurrent ingrown nail.

Keywords: ingrown toenail, onychocryptosis, laser, laser therapy, Winograd procedure

For citation: Kasyan A.R., Sataev V.U., Alyangin V.G. Portable Diode Laser Scalpel in Treatment of Ingrown Toenails in Children. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):31–36. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-31-36>

Введение

Вросший ноготь (онихокриптоз) — заболевание, которое часто встречается как у детей, так и среди взрослого населения. Частота его возникновения, по данным разных авторов, варьирует от 1,3 до 10 % в популяции [1]. Так, по обращаемости к хирургам в амбулаторных условиях это заболевание занимает лидирующие позиции от 0,5 до 10 % больных [2]. Внешних причин, которые приводят к этому заболеванию, много. Однако наиболее часто пациенты связывают возникновение вросшего ногтя с неправильной гигиенической обработкой ног, когда край ногтевой пластинки при стрижке сильно закручивается и (или) травмируется боковой ногтевой валик пальца. Это может запустить воспалительную реакцию и привести к врастанию ногтевой пластинки в этот валик. Помимо этого, развитию онихокриптоза способствуют и травма стопы, и ношение тесной обуви. Среди внутренних (генетических) факторов выделяют наследственную предрасположенность к формированию вросшего ногтя, связанную с анатомическим ростом ногтей [3, 4].

Следует отметить, что не существует единого механизма возникновения вросшего ногтя. Но одним из основных предрасполагающих факторов является врожденное или приобретенное расширение полосы герминативного матрикса [5], т. е. росткового слоя ногтевой пластинки, который располагается за задним ногтевым валиком. Широкая ростковая зона ведет к формированию широкой ногтевой пластинки. Если такая пластинка в процессе роста закручивается по бокам перпендикулярно оси роста, то может возникнуть конфликт между краями ногтевой пластинки и боковыми ногтевыми валиками. Этот конфликт приводит к возникновению хронической, длительно незаживающей раны с присоединением к ней бактериальной инфекции. При отсутствии своевременного лечения в боковых ногтевых валиках разрастается грануляционная ткань, которая, нависая над ногтевой пластинкой, деформирует палец. Этот процесс сопровождается болевым синдромом, который препятствует свободному передвижению пациентов, снижая качество их жизни.

В настоящее время существует много способов хирургического лечения вросшего ногтя. Каждый из этих способов имеет свои преимущества и недостатки. Одним из основных недостатков, в той или иной степени присущим большинству способов оперативного лечения вросшего ногтя, является рецидив болезни. В связи с чем современные способы оперативных вмешательств дополняются химической абляцией зоны роста врастающего кончика ногтевой пластинки [4, 6, 7], ее электрокоагуляцией [5], ультразвуковой [1], крио- [8] или лазерной деструкцией [2, 9, 10, 11, 12].

Цель исследования: изучить возможности использования портативного диодного лазерного скальпеля для лечения вросшего ногтя у детей. Исследование проведено на кафедре детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, на базе ГБУЗ Республики Башкортостан «Республиканская детская

клиническая больница», ГАУЗ Республики Татарстан «Ленинградская центральная районная больница».

Материалы и методы

Нами проведена сравнительная оценка результатов лечения пациентов с вросшим ногтем с октября 2017 г. по февраль 2019-го, которые имели 2-ю и 3-ю стадии вросшего ногтя. Пациентам (80 человек) были выполнены операция краевой резекции ногтевой пластинки по методике А.М. Винограда [13, 14] с механической деструкцией ростковой зоны удаляемой части ногтевой пластинки (30 пациентов) и аналогичная операция, дополненная лазерной деструкцией зоны роста удаляемой части ногтевой пластинки, иссечением грануляций и измененной воспалительной ткани бокового ногтевого валика лазером (50 пациентов).

Авторы в работе пользовались классификацией вросшего ногтя по Heifetz [12, 15], где выделено 3 стадии врастания ногтя:

стадия 1: незначительная эритема и отек бокового ногтевого валика при врастании края ногтевой пластинки; стадия 2: наличие острой инфекции и нагноение; стадия 3: хроническая инфекция, образование грануляционной ткани, окружающей ноготь, и гипертрофия окружающих тканей.

Клинический пример. Больная Б., 15 лет (история болезни № 130), поступила в хирургическое отделение детского стационара Ленинградской ЦРБ с диагнозом «вросший ноготь первых пальцев обеих стоп 3-й степени по Heifetz». Пациентке было проведено оперативное лечение следующим образом. После 3-кратной обработки операционного поля р-ром антисептика на палец у основания наложили резиновый жгут и провели местную анестезию 2 % р-ром новокаина по Лукашевичу — Оберсту (рис. 1).

Затем выполнили разрез заднего ногтевого валика I пальца левой стопы с двух сторон длиной 1 см (рис. 2). Ногтевую пластинку, с помощью зажима типа «москит», аккуратно вывихнули в рану (рис. 3). Затем произвели



Рисунок 1. Наложение жгута
Figure 1. Tourniquet applied



Рисунок 2. Разрез заднего ногтевого валика
Figure 2. Rear nail wall incision



Рисунок 3. Вывихивание вросшего края ногтевой пластинки
Figure 3. Lifting ingrown nail edge



Рисунок 4. Краевая резекция ногтевой пластинки
Figure 4. Lateral nail plate resection



Рисунок 5. Лазерная деструкция зоны роста
Figure 5. Growth zone laser destruction

краевую резекцию ногтевой пластинки остроконечными ножницами, по линии, разделяющей вросшую и видимую часть ногтевой пластинки (рис. 4).

Далее лазером удалили прилегающий к резецированной ногтевой пластинке участок ростковой зоны ногтевой пластинки (рис. 5). Следом выполнили иссечение грануляций. Сформировавшийся струп удалили ложкой Фолькмана (рис. 6). Послеоперационные раны обработали 3 % раствором перекиси водорода и наложили тугую марлевую повязку с мазью Левомеколь. Аналогичную операцию выполнили на правой стопе. Перевязки проводились 1 раз в день. Срок заживления составил 11 дней. Контрольные осмотры проводили через 1, 3, 6, 12 месяцев после оперативного лечения (рис. 7).

Результаты и обсуждение

При сравнении клинических результатов в основной и контрольной группах отмечены следующие результаты: у пациентов основной группы (50 человек) был

1 случай рецидива болезни, что составляет 2 %, а в контрольной группе (30 человек) 2 случая — 6,7 %.

Период заживления послеоперационной раны в основной группе $17,3 \pm 2,05$ суток оказался длиннее, чем в контрольной группе $12,25 \pm 1,24$ суток. Выраженность болевого синдрома оценивалась пациентами по шкале VAS. По ней пациенты ежедневно отмечали интенсивность боли по десятибалльной шкале со значениями (отсутствие боли — 0, сильнейшая боль — 10 баллов). При этом, как правило, однократного обезболивания через несколько часов после операции было достаточно. Интенсивность боли по шкале VAS в первые послеоперационные сутки была в основной группе $6,2 \pm 1,24$, а в контрольной — $5,8 \pm 0,816$ балла.

Воспаление тканей бокового ногтевого валика и заднего ногтевого валика вокруг места разреза было больше выражено в основной группе и сохранялось $15,3 \pm 2,05$ дня, в контрольной $10,3 \pm 1,24$ дня.

Местный инфекционный процесс при вросшем ногте представлен в большинстве случаев *Staphylococcus aureus*.



Рисунок 6. Удаление грануляций ложкой Фолькмана
Figure 6. Granulation removal with a Volkmann curette



Рисунок 7. Внешний вид обеих стоп через 12 месяцев
Figure 7. Both feet at 12 months post op follow up

Заключение

Таким образом, применение лазерного скальпеля при лечении вросшего ногтя у детей снижает риск развития рецидива болезни с 6,7 до 2 %, но увеличивает время заживления послеоперационной раны с $12,25 \pm 1,24$ до $17,3 \pm 2,05$ суток. Поэтому применение предлагаемого способа целесообразно у пациентов с запущенным течением болезни (третья степень вросшего ногтя по Heifetz) и выраженным инфекционным процессом, а также с рецидивом вросшего ногтя.

Пациентам со II степенью вросшего ногтя достаточно выполнить краевую резекцию ногтевой пластинки в классическом виде, с качественным механическим кюретажем зоны роста.

Пациентам с I степенью вросшего ногтя мы рекомендуем консервативную терапию с изоляцией вросшего края ногтевой пластинки от бокового ногтевого валика ватной турундой, фиксированной цианакрилатным клеем [16, 17], или силиконовой трубкой, разрезанной вдоль и надетой на вросший край пластинки, также фиксированной цианакрилатным клеем [18]. Мы рекомендуем воздерживаться от клиновидной резекции видимой части ногтевой пластинки в месте ее врастания в боковой валик, так как это приводит лишь к временному облегчению симптомов болезни, а в дальнейшем способствует прогрессированию онихокриптоза.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Сонис А.Г., Столяров Е.А., Суслин С.А., Алексеев Д.Г., Безрукова М.А. Вросший ноготь — история вопроса, актуальность и современные подходы к лечению. Наука и инновации в медицине. 2018;(3):64–72.
- 2 Листратенков К.В. Отдаленные результаты лазерохирургического лечения вросшего ногтя с применением озонотерапии и интерактивных повязок. Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. 2015;(3–4):72–6.
- 3 Shin W.J., Chang B.K., Shim J.W., Park J.S., Kwon H.J., Kim G.L. Nail plate and bed reconstruction for pincer nail deformity. Clin Orthop Surg. 2018;10(3):385–88. DOI: 10.4055/cios.2018.10.3.385
- 4 Romero-Pérez D., Betloch-Mas I., Encabo-Durán B. Onychocryptosis: a long-term retrospective and comparative follow-up study of surgical and phenol chemical matricectomy in 520 procedures. Int J Dermatol. 2017;56(2):221–4. DOI: 10.1111/ijd.13406
- 5 Acar E. Winograd method versus winograd method with electrocoagulation in the treatment of ingrown toenails. J Foot Ankle Surg. 2017;56(3):474–77. DOI: 10.1053/j.jfas.2017.01.010
- 6 Andre M., Caucanas M., Andre J., Richert B. Treatment of ingrowing toenails with phenol 88 % or trichloroacetic acid 100 %: a comparative, prospective, randomized, double-blind study. Dermatol Surg. 2018;44(5):645–50. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001499
- 7 Akkus A., Demirseren D.D., Demirseren M.E., Aktas A. The treatment of ingrown nail: Chemical matricectomy with NaOH versus wedge resection. Dermatol Ther. 2018;31(5):e12677. DOI: 10.1111/dth.12677
- 8 Слонимский В.В. Использование криодеструкции в лечении вросшего ногтя в условиях поликлиники. Современные технологии в медицине. 2012;(2):122–4
- 9 Пантелеев В.С., Заварухин В.А., Баязитова Г.Р. Хирургическое лечение с применением лазера при вросшем ногте первого пальца стопы, осложненного гнойным воспалением. Медицинский вестник Башкортостана. 2015;10(4):86–8.
- 10 Листратенков К.В., Леянов А.Д. Анализ результатов лазерного хирургического лечения вросшего ногтя. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013;(7):33–6.
- 11 Cocunubo-Blanco H.A., González-Sixto B., Pérez-Paredes G., Rodríguez-Prieto M.A. Partial nail matricectomy with carbon dioxide laser. Actas Dermosifiliogr. 2014;105(4):418–9. DOI: 10.1016/j.ad.2013.11.008
- 12 Ince B., Dadaci M., Altuntas Z. Knot technique: a new treatment of ingrown nails. Dermatol Surg. 2015;41(2):250–4. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000271
- 13 Camurcu Y., Sofu H., Issin A., Kockara N., Saygili H. Operative treatment of the ingrown toenail with a less-invasive technique: flashback to the original winograd technique. Foot Ankle Spec. 2018;11(2):138–141. DOI: 10.1177/1938640017713615
- 14 Córdoba-Fernández A., Montaña-Jiménez P., Coheña-Jiménez M. Relationship between the presence of abnormal hallux interphalangeal angle and risk of ingrown hallux nail: a case control study. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:301. DOI: 10.1186/s12891-015-0749-1
- 15 Heifetz C.J. Ingrown toe-nail: a clinical study. Am J Surg. 1937;38:298–315. DOI: 10.1016/S0002-9610(37)90439-2
- 16 D'Almeida L.F., Nakamura R. Onychocryptosis treatment pearls: the "Rolled Cotton Padding" maneuver and the "Artificial Resin Nail" technique. Dermatol Surg. 2016;42(3):434–6. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000616
- 17 Du J.F., Xi X.Y., Liu Z.H. Successful conservative treatment with cotton wisp for ingrown toenail with granulation. Dermatol Ther. 2016;29(6):486–87. DOI: 10.1111/dth.12392

18 Taheri A., Mansoori P., Alinia H., Lewallen R., Feldman S.R. A conservative method to gutter splint ingrown toenails. *JAMA Dermatol.* 2014;150(12):1359–60. DOI:10.1001/jamadermatol.2014.1757

References

- 1 Sonis A.G., Stolyarov E.A., Suslin S.A., Alekseev D.G., Bezrukova M.A. Ingrown toenail — historical background, actuality and modern approaches to treatment. *Science and Innovations in Medicine.* 2018;(3):64–72 (In Russ.).
- 2 Listratenkov K.V. Remote results of laser surgical treatment of ingrown nail using ozone therapy and interactive dressing. *Ambulatory surgery: hospital-replacing technologies.* 2015;(3-4):72–6 (In Russ.).
- 3 Shin W.J., Chang B.K., Shim J.W., Park J.S., Kwon H.J., Kim G.L. Nail plate and bed reconstruction for pincer nail deformity. *Clin Orthop Surg.* 2018;10(3):385–88. DOI: 10.4055/cios.2018.10.3.385
- 4 Romero-Pérez D., Betloch-Mas I., Encabo-Durán B. Onychocryptosis: a long-term retrospective and comparative follow-up study of surgical and phenol chemical matricectomy in 520 procedures. *Int J Dermatol.* 2017;56(2):221–24. DOI: 10.1111/ijd.13406
- 5 Acar E. Winograd method versus winograd method with electrocoagulation in the treatment of ingrown toenails. *J Foot Ankle Surg.* 2017;56(3):474–77. DOI: 10.1053/j.jfas.2017.01.010
- 6 Andre M., Caucanas M., Andre J., Richert B. Treatment of ingrowing toenails with phenol 88 % or trichloroacetic acid 100 %: a comparative, prospective, randomized, double-blind study. *Dermatol Surg.* 2018;44(5):645–50. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001499
- 7 Akkus A., Demirseren D.D., Demirseren M.E., Aktas A. The treatment of ingrown nail: Chemical matricectomy with NaOH versus wedge resection. *Dermatol Ther.* 2018;31(5):e12677. DOI: 10.1111/dth.12677.
- 8 Slonimsky V.V. The use of cryodestruction in ingrown nail treatment in polyclinic. *Modern Technologies in Medicine.* 2012;(2):122–24 (In Russ.).
- 9 Panteleev V.S., Zavarukhin V.A., Bayazitova G.R. Laser surgical treatment of ingrown toenail of the big toe of the foot with purulent inflammation. *Bashkortostan Medical Journal.* 2015;10(4):86–8 (In Russ.).
- 10 Listratenkov K.V., Lelianov A.D. The analysis of surgical treatment with laser of ingrown toenail. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2013;(7):33–6 (In Russ.).
- 11 Cocunubo-Blanco H.A., González-Sixto B., Pérez-Paredes G., Rodríguez-Prieto M.Á. Partial nail matricectomy with carbon dioxide laser. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(4):418–9. DOI: 10.1016/j.ad.2013.11.008
- 12 Ince B., Dadacı M., Altuntas Z. Knot technique: a new treatment of ingrown nails. *Dermatol Surg.* 2015;41(2):250–4. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000271
- 13 Camurcu Y., Sofu H., Issin A., Kockara N., Saygili H. Operative treatment of the ingrown toenail with a less-invasive technique: flashback to the original winograd technique. *Foot Ankle Spec.* 2018;11(2):138–41. DOI: 10.1177/1938640017713615
- 14 Córdoba-Fernández A., Montaña-Jiménez P., Coheña-Jiménez M. Relationship between the presence of abnormal hallux interphalangeal angle and risk of ingrown hallux nail: a case control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:301. DOI: 10.1186/s12891-015-0749-1
- 15 Heifetz C.J. Ingrown toe-nail: a clinical study. *Am J Surg.* 1937;38:298–315. DOI: 10.1016/S0002-9610(37)90439-2
- 16 D'Almeida L.F., Nakamura R. Onychocryptosis treatment pearls: the "Rolled Cotton Padding" maneuver and the "Artificial Resin Nail" technique. *Dermatol Surg.* 2016;42(3):434–6. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000616
- 17 Du J.F., Xi X.Y., Liu Z.H. Successful conservative treatment with cotton wisp for ingrown toenail with granulation. *Dermatol Ther.* 2016;29(6):486–87. DOI: 10.1111/dth.12392.
- 18 Taheri A., Mansoori P., Alinia H., Lewallen R., Feldman S.R. A conservative method to gutter splint ingrown toenails. *JAMA Dermatol.* 2014;150(12):1359–60. DOI:10.1001/jamadermatol.2014.1757

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-37-43>



Хирургическое лечение мальчиков с грыжами пахового канала. Анализ пятилетнего опыта

Ф.В. Бландинский¹, В.В. Нестеров¹, С.В. Соколов², З.Н. Котова³, А.Л. Анфиногенов³

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

² Российская детская клиническая больница, Россия, 119571, Москва, Ленинский пр-т, 117

³ Областная детская клиническая больница, Россия, 150042, Ярославль, Тутаевское ш., 27

Контакты: Нестеров Виктор Валентинович, тел.: 89201090203, e-mail: kdhygm@mail.ru

Бландинский Валерий Федорович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии

Нестеров Виктор Валентинович — к.м.н., доцент кафедры детской хирургии, тел.: 8 920 1090203, e-mail: kdhygm@mail.ru

Соколов Сергей Вячеславович — к.м.н., врач детский хирург

Котова Зоя Николаевна — врач-хирург хирургического отделения

Анфиногенов Александр Львович — зав. хирургическим отделением, врач-хирург

Резюме

Введение. Хирургическое лечение паховых грыж у детей на сегодняшний день заключается в высокой перевязке грыжевого мешка без выделения дистальной его части и без пластики пахового канала. Низкая частота послеоперационных рецидивов грыж и атрофий яичка дала основание считать данную технику грыжесечений оптимальной. Однако неоднозначными остаются подходы к выбору тактики консервативного ведения пациентов и роли инструментальных методов обследования пациентов при выставлении показаний к операции.

Материалы и методы. На базе Областной детской клинической больницы (г. Ярославль) проведен ретроспективный анализ 684 клинических наблюдений за мальчиками в возрасте от 1 месяца до 17 лет, обратившихся с паховыми и пахово-мошоночными грыжами в период с 2011 по 2015 год.

Результаты и обсуждение. За период исследования было госпитализировано 89 (10,3 %) мальчиков с ущемлением паховых и пахово-мошоночных грыж. У 86 из них с продолжительностью симптомов ущемления до 12 часов были предприняты попытки консервативного вправления грыж. Вправление произошло у 10 (11,6 %) мальчиков без прямого воздействия на грыжевое выпячивание. Остальным 56 (65,1 %) детям было предпринято мануальное вправление грыж, которое оказалось успешным у 47 (83,9 %) из них. Экстренное грыжесечение по поводу ущемления грыж потребовалось в 23 наблюдениях (3,1 %). Дети старше 7 лет с ущемленными грыжами не встречались. Плановые грыжесечения у 54 из 183 мальчиков (29,5 %) сопровождалась отеками и гематомами мошонки в раннем послеоперационном периоде.

Заключение. Метод консервативного вправления ущемленных грыж оказался эффективным у большинства пациентов при раннем обращении в стационар и позволил снизить частоту экстренных грыжесечений. А ультразвуковое исследование паховых каналов у мальчиков может служить методом скрининга асимптомных грыж.

Ключевые слова: паховая грыжа, дисплазия соединительной ткани, герниография, послеоперационный период, новорожденный, младенец, дети

Для цитирования: Бландинский Ф.В., Нестеров В.В., Соколов С.В., Котова З.Н., Анфиногенов А.Л. Хирургическое лечение мальчиков с грыжами пахового канала. Анализ пятилетнего опыта. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):37–43. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-37-43>

Surgical Treatment of Inguinal Canal Hernias in Boys: an Analysis of Five Years' Experience

Blandinskii Valerii Fedorovich —
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of the
Department of Pediatric
Surgery

Nesterov Viktor Valentinovich —
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of the
Department of Pediatric
Surgery,
tel.: 8 920 1090203,
e-mail: kdhygmu@mail.ru

Sokolov Sergey Vyacheslavovich —
Candidate of Medical Sciences,
Pediatric Surgeon

Kotova Zoya Nikolaevna —
Surgeon at the Surgery
Department

Anfinogenov Aleksandr Lvovich —
Head of the Surgery
Department, Surgeon

Valerii F. Blandinskii¹, Viktor V. Nesterov¹, Sergey V. Sokolov², Zoya N. Kotova³, Aleksandr L. Anfinogenov³

¹ Yaroslavl State Medical University, 5 Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

² Russian Children's Clinical Hospital, 117 Leninskiy ave., Moscow, 119571, Russian Federation

³ Regional Children Clinical Hospital, 27 Tutayevskoye highway, Yaroslavl, 150042, Russian Federation

Contacts: Nesterov Viktor Valentinovich, tel.: 8 920 1090203, e-mail: kdhygmu@mail.ru

Summary

Introduction. Currently the surgical treatment of inguinal hernias in children is usually a high ligation of the hernia sac without the separation of its distal portion or plastic reconstruction of the inguinal canal. This technique is considered the treatment of choice as it has brought down the incidence of post-operative hernias and testicular atrophy. However, the issues of approach to the selection of a conservative treatment strategy and the role played by instrumental examination methods used to determine indications for surgical treatment remain controversial.

Materials and methods. This paper presents a retrospective analysis of 684 clinical cases followed up at the Yaroslavl Regional Children's Teaching Hospital. The study included boys aged one month to 17 years who were treated for inguinal and inguinoscrotal hernias in 2011-2015.

Results and discussion. 89 patients (10.3%) were hospitalised with incarcerated inguinal and inguinoscrotal hernias in the period under review. Of these, in 86 patients, when the incarceration lasted under 12 hours, conservative treatment attempts were undertaken. Hernia reduction was achieved without any direct manipulation on the hernia sac in 10 boys (11.6%). Attempts of manual hernia reduction were undertaken in the remaining 56 children (65.1%); these resulted in successful outcomes in 47 patients (83.9%). Emergency surgical repair of incarcerated hernias was performed in 23 cases (3.1%). No patients with incarcerated hernias were older than seven years. 45 out of 183 boys (29.5%) had scrotal oedemas and haematomas in the early post-operative period following planned hernia repair surgeries.

Conclusion. In the majority of patients hospitalised early the conservative hernia reduction approach was effective and resulted in fewer emergency hernia repair surgeries. Ultrasound examination of inguinal canal may be considered as a method of screening for asymptomatic hernias.

Keywords: inguinal hernia, connective tissue dysplasia, herniorrhaphy, postoperative period, newborn, infant, child

For citation: Blandinskii V.F., Nesterov V.V., Sokolov S.V., Kotova Z.N., Anfinogenov A.L. Surgical Treatment of Inguinal Canal Hernias in Boys: an Analysis of Five Years' Experience. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):37-43. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-37-43>

Введение

В первом десятилетии XX века были сформулированы принципы хирургического лечения паховых грыж у детей, включающие высокую перевязку грыжевого мешка без выделения дистальной его части и без пластики пахового канала. Низкая частота послеоперационных рецидивов грыж и атрофий яичка [1–3] дала основание считать данную технику грыжесечений оптимальной у детей [4–10].

Нерешенным остается вопрос о возрасте мальчиков, который следует считать оптимальным для грыжесечения [8, 11–14]. До сих пор доминирует мнение о том, что паховую грыжу целесообразно оперировать у детей с возраста 6 месяцев или сразу после обнаружения из-за высокого риска ущемления грыжи [15–17] и нарушения развития яичка вследствие его компрессии грыжевым содержимым [18]. Вместе с тем исследование показали, что открытое грыжесечение у детей, особенно раннего возраста, сопровождается риском повреждения семенного канатика и высокой частотой послеоперационных орхитов и отеков мошонки как клинических эквивалентов нарушений кровотока в яичках [8, 19]. Риск повреждения элементов семенного канатика с последующим развитием бесплодия порождает тенденцию воздерживаться от хирургического вмешательства у детей младшего возраста [20].

Целью исследования явился анализ опыта хирургического лечения мальчиков с грыжами пахового канала с оценкой возможностей физикальной и ультразвуковой диагностики, обоснованности показаний к хирургическому лечению в зависимости от возраста детей и течения ближайшего послеоперационного периода.

Материалы и методы

Мы провели анализ 684 клинических наблюдений за мальчиками в возрасте от 1 месяца до 17 лет, обратившихся с паховыми и пахово-мошоночными грыжами в хирургическое отделение нашей клиники в период с 2011 по 2015 год. Поскольку наша клиника является единственной для оказания хирургической помощи детскому населению региона, то эти данные мы использовали для определения частоты встречаемости грыж пахового канала у мальчиков.

Диагностика включала анализ субъективных симптомов, данные физикального и ультразвукового обследований паховых областей у наблюдавшихся пациентов. Всего детям были выполнены 694 (96,2 %) плановых, 23 (3,2 %) экстренных и 4 (0,6 %) срочных грыжесечения. Плановые операции производили по способам «Дюамель», Краснобаева. Пластику пахового канала выполнили в 35 наблюдениях по Мартынову.

Состояние операционной раны и мошонки в ближайшем послеоперационном периоде проводилось по оценкам хирургов, отраженным в медицинской документации.

У 89 (10,3 %) пациентов были признаки ущемленных грыж. У 66 из них были предприняты попытки консервативного вправления. Во время экстренных грыжесечений осуществляли ревизию содержимого грыжевого мешка

и оценку состояния ущемленного органа. Для восстановления жизнеспособности ущемленного кишечника применяли согревание теплым физиологическим раствором и новокаиновую блокаду брыжейки. У двух пациентов с ущемлением червеобразного отростка в грыжевом мешке были произведены аппендэктомии.

В послеоперационном периоде с первых суток осуществляли питание детей соответственно возрасту. Двигательный режим расширяли в соответствии с самочувствием ребенка и выраженностью послеоперационной боли. Обезболивание проводили нестероидными анальгетиками. Антибактериальную терапию детям с неосложненными грыжами не назначали. Она была проведена 2 детям с воспалением ущемленного червеобразного отростка в паховой грыже.

Дети выписывались из стационара на 7-е послеоперационные сутки после снятия швов и полного выздоровления. Пациентам с двусторонней грыжей (35 наблюдений — 5,1 %) рекомендовали оперативное лечение контралатеральной грыжи через 2 месяца после выписки. Статистическую обработку данных проводили при помощи Microsoft Excel 2007 и комплекта программ Statistica (v 10.0). При сравнении частот встречаемости признака использовали Критерий χ^2 для оценки различий показателей трех и более групп применяли критерий Краскела — Уоллиса, степень взаимосвязи признаков определяли методом ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Общее количество наблюдавшихся пациентов (684 мальчика) в соотношении с численностью детского населения мужского пола нашего региона позволило рассчитать частоту встречаемости паховых и пахово-мошоночных грыж — 727:100 000.

Односторонние грыжи были выявлены у 649 (94,9 %) и двусторонние — у 35 (5,1 %) детей. Односторонние грыжи чаще были справа (426 детей — 62,3 %). Паховые грыжи преобладали в 1,7 раза. Данные анализа клинических наблюдений по стороне вовлечения и типу грыж представлены в таблице 1.

Грыжи через паховый канал у детей являются аномалией развития. С учетом роли системных наследственных факторов, в частности синдрома дисплазии соединительной ткани, в возникновении аномалий развития органов незавершившаяся облитерация вагинального отростка брюшины требует дальнейшего комплексного изучения для уточнения изолированного или системного (конституционального) характера ее как стигмы. В результате могут быть выявлены дополнительные этиологические, патогенетические и другие факторы предрасположенности к формированию паховых грыж, что может способствовать улучшению диагностики и лечения данного заболевания.

Мы оценивали объективные и субъективные симптомы проявлений грыж у наблюдавшихся детей. У 665 пациентов с постоянно присутствующими грыжами для их диагностики мы использовали физикальные критерии. Однако у 19 (2,8 %) детей в момент обращения их к нам

Тип	Сторона	Количество детей
Паховая	Справа	242 (35,4 %)
	Слева	166 (24,3 %)
	Всего	408 (59,7 %)
Пахово-мошоночная	Справа	184 (26,9 %)
	Слева	57 (8,3 %)
	Всего	241 (35,2 %)
	Двусторонняя	16 (2,3 %)
Итого		684 (100 %)

Таблица 1. Характеристика клинических наблюдений по стороне вовлечения и типу грыж
Table 1. Clinical observation characteristics by side affected and hernia type

Возраст (лет)	Грыжесечение			Итого
	плановое	срочное	экстренное	
До 1	4 (0,6 %)	4 (0,6 %)	6 (0,8 %)	14 (2,0 %)
1–3	256 (35,5 %)	0	11 (1,5 %)	267 (37,0 %)
3–7	322 (44,7 %)	0	6 (0,8 %)	328 (45,5 %)
Старше 7	112 (15,5 %)	0	0	112 (15,5 %)
Итого	694 (96,3 %)	4 (0,6 %)	23 (3,1 %)	721 (100 %)
Средний	4,36 ± 2,96	0,52 ± 0,22	2,23 ± 2,06	3,77 ± 3,12

Таблица 2. Сроки выполнения грыжесечений в зависимости от возраста мальчиков
Table 2. Hernia repair surgery timeline by patient's age

мы не смогли выявить грыжевое выпячивание физикальными методами, хотя анамнестические сведения о ранее установленном диагнозе паховой грыжи имелись. Этим пациентам мы назначили ультрасонографическое исследование паховых областей и обнаружили расширение глубокого пахового кольца и необлитерированный вагинальный отросток на вовлеченной стороне. В дальнейшем во время плановых грыжесечений у этих детей был выявлен грыжевой мешок. Мы расценили эти данные как признаки субклинической формы грыжи. У 9 (1,4 %) детей с односторонней физикально диагностированной грыжей ультразвуковое исследование позволило выявить субклиническую форму грыжи в контралатеральной паховой области. Таким образом, ультразвуковое исследование паховых каналов у мальчиков может служить методом скрининга асимптомных грыж.

Неущемленные грыжи не вызывали существенных субъективных симптомов у детей. Но чем младше были пациенты, тем труднее была оценка этих симптомов и тем больше возрастала ценность физикальной и ультразвуковой диагностики грыж. У детей младше 3 лет с непостоянно присутствующими грыжами эпизоды их появления ассоциировали с беспокойством, нарушением сна и отказом от еды. Пальпация грыж провоцировала беспокойство детей. Эти клинические

знаки мы считаем проявлениями реакции висцеральной брюшины на механическое воздействие со стороны грыжи или вследствие манипуляций с ней. Более того, мы склонны рассматривать их как предвестники ущемления грыжи, поскольку висцеральная брюшина внедряющейся кишки провоцирует защитное сокращение мышц передней брюшной стенки (висцеросоматический рефлекс), которое блокирует спонтанное вправление кишки в полость брюшины.

Мы согласны с тем, что паховая грыжа, проявившаяся однажды клинически, не имеет тенденции к саморазрешению и не может быть вылечена консервативными методами [17].

Документацию паховой грыжи, выявленной хирургом и подтвержденной данными ультразвукового исследования, мы считаем показанием к хирургическому лечению даже при неэффективной провокации появления грыжевого выпячивания непосредственно перед операцией. Возраст наблюдавшихся детей имел значение в сроках оперативного лечения грыж. В этом аспекте мы также считаем рубежом трехлетний возраст детей. Показаниями к плановому грыжесечению у мальчиков старше 3 лет были выявленные хирургом паховые и пахово-мошоночные грыжи, постоянно присутствующие или эпизодически спонтанно появляющиеся и исчезающие, не вызывающие дискомфорт и беспокойство. У пациентов младше 3 лет хирургическое вмешательство рекомендовали при постоянно присутствующей грыже, а также если эпизоды появления грыж ассоциировались с беспокойством, нарушением сна, отказом от еды, если пальпация грыж провоцировала беспокойство детей. К этим же показаниям мы относили ассоциации грыж с крипторхизмом.

Показаниями для экстренного грыжесечения были ущемленные паховые и пахово-мошоночные грыжи с продолжительностью симптомов более 12 часов и отсутствием эффекта от консервативного вправления грыж.

Распределение пациентов по срокам грыжесечений в зависимости от возраста детей представлено в таблице 2. Как видно из представленных данных, экстренное грыжесечение по поводу ущемления грыж потребовалось в 23 наблюдениях (3,1 %). Все эти наблюдения имели место у детей дошкольного возраста, причем в возрасте первых 3 лет в 3,5 раза чаще (78,8 %) (критерий χ^2 , $p = 0,008$). Детей старше 7 лет с ущемленными грыжами мы не встретили.

Оперативное вмешательство детям с неущемленными грыжами производилось (698 операций — 96,8 %) по способам «Дюамель», Краснобаева [1, 6, 7]. Рассечение апоневроза над глубоким паховым кольцом облегчало выделение грыжевого мешка максимально близко к шейке. Целостность апоневроза восстанавливали путем зашивания. Пластика пахового канала выполнялась по способу Мартынова у пациентов со слабостью апоневроза наружной косой мышцы живота (12 наблюдений) и у пациентов старше 14 лет (23 наблюдения).

Во время операций при ущемленных грыжах разрез и вскрытие пахового канала производили над грыжевым выпячиванием с рассечением наружного пахового

кольца. Производили ревизию содержимого грыжевого мешка. Решение о дальнейшем ходе операции принимали с учетом выраженности нарушения кровотока и вторичных изменений в ущемленном органе.

Плановые грыжесечения у 54 из 183 мальчиков (29,5 %) сопровождались отеками и гематомами мошонки в раннем послеоперационном периоде. Данные об их частоте развития и выраженности, документированные по визуальным оценкам хирургов на первые послеоперационные сутки, в зависимости от возраста оперированных пациентов, представлены в таблице 3.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что чем младше были дети, тем чаще и больше были отек и гематомы мошонки. Это обусловлено тем, что чем миниатюрней семенной канатик, тем выше риск его интраоперационной травматизации. Мы рассматривали отек и гематомы мошонки как физикальный эквивалент изменений кровотока в яичках. Поэтому у детей младшего возраста мы выполняем операции с использованием операционных луп и микрохирургического инструментария. При пахово-мошоночных грыжах мы погружали дистальную часть грыжевого мешка после пересечения в мошонку без попыток полного выделения вагинального отростка брюшины на протяжении. Благодаря этому мы не выявили зависимости выраженности послеоперационного отека мошонки от типа грыж (критерий Спирмена ($p = 0,24$; $r = -0,28$)) (табл. 4).

Рецидивы грыж произошли после плановых операций у трех мальчиков (0,44 %). Это были дети в возрасте от 1,5 до 3 лет. У 1 ребенка рецидив возник на фоне острого бронхита, сопровождавшегося сильным кашлем, который явился провоцирующим фактором. У двух пациентов первичные операции были выполнены хирургами со стажем работы менее 3 лет. Поэтому, несмотря на мнение о незначительной технической сложности, для успешности этих операций требовались достаточный опыт в детской хирургии, хорошее знание анатомии паховой области, деликатное обращение с сосудами яичка и семявыносящим протоком.

Экстренные операции (23 пациента) сопровождались дополнительными проблемами. Они были связаны с находками в грыжевом мешке (табл. 5).

При ревизии в грыжевом мешке была обнаружена петля кишки (20 наблюдений). Стенки кишечника были с цианозом и петехиальными кровоизлияниями. У 17 детей сразу после рассечения ущемляющего наружного пахового кольца кровотоки в кишечнике полностью восстановились самостоятельно. Трем детям для восстановления жизнеспособности кишки понадобились согревание ее теплым физиологическим раствором и инфильтрация брыжейки новокаином (5 мл 0,25 % раствора). У двух пациентов в грыжевом мешке был обнаружен червеобразный отросток с признаками гангренозного воспаления. Этим детям были произведены аппендэктомии. При ущемлении сальника у 1 мальчика выявлены признаки некроза пряди, в связи с чем выполнена ее резекция.

У 9 мальчиков с давностью ущемления от 2 до 10 часов ревизия грыжевого мешка оказалась невозможной. После медикаментозной релаксации во время введения

Выраженность отека мошонки	Количество детей	Возраст детей (годы)
Нет	129 (70 %)	4,60 ± 2,89
Умеренный	12 (7 %)	3,50 ± 2,38
Значительный или гематома мошонки	42 (23 %)	2,30 ± 2,40

* Различия по возрасту в группах статистически значимы, критерий Краскела — Уоллиса ($p = 0,0035$).

Таблица 3. Зависимость выраженности послеоперационного отека мошонки от возраста мальчиков*

Table 3. Correlation of post op scrotal oedema and patient's age*

Выраженность послеоперационного отека	Тип грыжи		Итого
	паховая	пахово-мошоночная	
Нет	84 (45,9 %)	45 (24,6 %)	129 (70,5 %)
Умеренный	6 (3,3 %)	6 (3,3 %)	12 (6,6 %)
Значительный	15 (8,2 %)	27 (14,8 %)	42 (23,0 %)
Всего	102 (55,7 %)	81 (44,3 %)	183 (1000 %)

Таблица 4. Выраженность послеоперационного отека мошонки при различных типах грыж

Table 4. Post op scrotal oedema severity by hernia type

Ущемленный орган	Сохранен	Резекция	Итого
Кровоток восстановился спонтанно	17 (73,9 %)	0	17 (73,9 %)
Кишечник Кровоток восстановился после согревания и блокады брыжейки 0,25 % раствором новокаина	3 (13,0 %)	0	3 (13,0 %)
Червеобразный отросток	0	2 (8,7 %)	2 (8,7 %)
Сальник	0	1 (4,3 %)	1 (4,3 %)
Итого	20 (87 %)	3 (13,0 %)	23 (100 %)

Таблица 5. Результаты ревизии грыжевого мешка и лечебная тактика при ущемленных паховых грыжах

Table 5. Hernia sac examination results and treatment strategies in incarcerated inguinal hernias

в наркоз грыжевое содержимое мигрировало в брюшную полость. Оперативное вмешательство у них выполняли по экстренным показаниям, однако техника соответствовала таковой при неущемленной грыже.

За период исследования в нашу клинику были госпитализированы 89 (10,3 %) мальчиков с ущемлением паховых и пахово-мошоночных грыж. У 86 из них с продолжительностью симптомов ущемления до 12 часов были предприняты попытки консервативного вправления грыж. Методика включала последовательные мероприятия, каждое из которых могло быть эффективным: 1) внутримышечную инъекцию анальгетика (50 % раствор анальгина — 0,1 мл на год жизни) или спазмолитика (0,02 % раствор Но-шпа — 1(2) мл), 2) очистительную клизму и 3) мануальное вправление грыжи. В таблице 6 представлены результаты проведения консервативных мероприятий при ущемлении грыж.

Вправление произошло у 10 (11,6 %) мальчиков без прямого воздействия на грыжевое выпячивание. Остальным 56 (65,1 %) детям было предпринято мануальное

Консервативное лечение	Количество больных
Анальгетик + Спазмолитик	4 (4,7 %)
Очистительная клизма	6 (7,9 %)
Эффект достигнут	
Однократное мануальное воздействие	31 (36,0 %)
Повторное мануальное воздействие	16 (18,6 %)
Введение в наркоз	9 (10,5 %)
Эффект не достигнут	20 (23,3 %)
Итого	86 (100 %)

Таблица 6. Результаты консервативного вправления ущемленных паховых грыж
Table 6. Incarcerated inguinal hernia: conservative hernia reduction outcomes

вправление грыж, которое оказалось успешным у 47 (83,9 %) из них.

После консервативного вправления детей выписали из стационара через сутки с рекомендациями планового хирургического лечения.

Однако у четырех детей эпизод ущемления грыжи повторился в сроки от 1 недели до 2 месяцев. И вновь консервативное вправление грыж оказалось эффективным. Эти пациенты были оперированы по срочным показаниям через 2–3 суток от момента ущемления.

Таким образом, консервативное устранение грыжевого выпячивания в результате применения указанной тактики было эффективным у 66 из 86 (76,7 %) мальчиков, госпитализированных с ущемлением грыжи.

Эти наблюдения, включающие 9 пациентов со спонтанным вправлением грыж после введения в наркоз, мы интерпретируем как исходы «эластического ущемления» грыж, при которых грубые патологические изменения в стенке ущемленной кишки еще не успевают развиться и образующиеся вследствие асептического воспаления спайки достаточно нежны, чтобы воспрепятствовать скольжению кишечника.

Выводы

- Грыжи пахового канала у мальчиков в Ярославской области встречаются с частотой 727:100 000. Их адекватная диагностика у пациентов достигается физикальным и ультрасонографическим исследованиями паховых областей. Только сочетание этих методов может выявлять субклинические формы грыж с контралатеральной стороны у мальчиков, у которых физикально выявляются так называемые «односторонние» грыжи. И использованный подход к определению показаний к грыжесечению у наших пациентов явился оправданным. Но он требует уточнений.

- Противоречивыми являются подходы к выбору оптимального возраста мальчиков для выполнения плановых грыжесечений. Послеоперационные отеки и гематомы мошонки, которые, по нашим данным, чаще встречались у детей раннего возраста, мы рассматриваем как клинический эквивалент нарушений кровотока в яичках.

- Требуется углубленное изучение отдаленных результатов грыжесечений в аспекте их влияния на развитие

гонад и репродуктивную функцию у мальчиков в будущем. Исходя из этого, возможно оценить целесообразность усовершенствования методики грыжесечений во избежание агрессивных манипуляций с элементами семенного канатика. При этом рецидивы грыж (0,44 %) после плановых операций редки и, как свидетельствуют данные большинства исследований, определяются не методом грыжесечения, а тщательностью перевязки грыжевого мешка.

- Ущемленные грыжи возникают преимущественно у детей дошкольного возраста. Субъективные симптомы грыж у детей раннего возраста должны рассматриваться как предвестники ущемления грыж. Все экстренные операции нашим пациентам были произведены своевременно, благодаря чему удалось избежать нарушения кровотока ущемленных петель кишечника. Метод консервативного вправления ущемленных грыж оказался эффективным у большинства пациентов при раннем обращении в стационар и позволил снизить частоту экстренных грыжесечений.

- В целом проблема грыж пахового канала у детей требует изучения для оптимизации диагностики и лечения как врожденной аномалии развития изолированного характера, так и в качестве локального симптома системной (конституциональной) патологии.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Esposito C., Escolino M., Turrà F., Roberti A., Cerulo M., Farina A., et al. Current concepts in the management of inguinal hernia and hydrocele in pediatric patients in laparoscopic era. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(4):232–40. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2016.05.006
- Sarin Y.K. Recent advances and controversies in pediatric surgery. *Indian J Pediatr.* 2017;84(7):529–30. DOI: 10.1007/s12098-017-2361-x
- Tillig B., Ehrlich J., Rolle U. Diversity of service systems in pediatric surgery for fetuses, neonates, infants, children, and adolescents in Europe. *J Pediatr.* 2018;192:270–1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.051
- Стальмахович В.Н., Страшинский А.С., Кайгородова И.Н., Ли И.Б. Результаты использования различных методов эндоскопической паховой герниорафии у детей. *Детская хирургия.* 2018;22(3):124–6. DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-3-124-126
- Chang S.J., Chen J.Y., Hsu C.K., Chuang F.C., Yang S.S. The incidence of inguinal hernia and associated risk factors of incarceration in pediatric inguinal hernia: a nation-wide longitudinal population-based study. *Hernia.* 2016;20(4):559–63. DOI: 10.1007/s10029-015-1450-x
- Abdulhai S.A., Glenn I.C., Ponsky T.A. Incarcerated pediatric hernias. *Surg Clin North Am.* 2017;97(1):129–45. DOI: 10.1016/j.suc.2016.08.010
- Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Распутин А.А., Ковальков К.А., Чубко Д.М., Барадиева П.Ж. и др. Лечение паховых грыж у детей: обзор лапароскопических методов, или история «крючков и игл». *Эндоскопическая хирургия.* 2017;23(1):33–43. DOI: 10.17116/endoskop201723133-43
- Губов Ю.П., Бландинский В.Ф., Зеленская Н.А., Соколов С.В., Березняк И.А., Котова З.Н. Клинические критерии травматичности пахового грыжесечения у мальчиков. *Детская хирургия.* 2015;19(3):15–9.
- Weyhe D. New worldwide guidelines for treatment of inguinal hernia: the most important recommendations from HerniaSurge. *Chirurg.* 2017;88(7):628. DOI: 10.1007/s00104-017-0386-3
- Holcomb G.W., Murphy J.P., Ostlie D. *Ashcraft's pediatric surgery.* Philadelphia: Elsevier; 2014.
- Maillet O.P., Garnier S., Dadure C., Bringuiet S., Podevin G., Arnaud A., et al. Inguinal hernia in premature boys: should we systemati-

- call explore the contralateral side? *J Pediatr Surg.* 2014;49(9):1419–23. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.01.055
- 12 Crankson S.J., Al Tawil K., Al Namshan M., Al Jadaan S., Baylon B.J., Giebala M., et al. Management of inguinal hernia in premature infants: 10-year experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2015;20(1):21–4. DOI: 10.4103/0971-9261.145440
 - 13 Shahnama A., Mehra P., Hazhirb J., Fateme M. Recurrence and complications of pediatric inguinal hernia repair over 5 years. *Ann Pediatr Surg.* 2013;9(2):58–60. DOI: 10.1097/01.XPS.0000426350.23987.7a
 - 14 Ozdamar M.Y., Karakus O.Z. Testicular ischemia caused by incarcerated inguinal hernia in infants: incidence, conservative treatment procedure, and follow-up. *Urol J.* 2017;14(4):4030–3. PMID: 28670671
 - 15 Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. (ред.) *Детская хирургия: Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
 - 16 Amini R., Baker N., Woolridge D.P., Echeverria A.B., Amini A., Adhikari S. Emergency department diagnosis of an ovarian inguinal hernia in an 11-year-old female using point-of-care ultrasound. *World J Emerg Med.* 2018;9(4):291–3. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.04.010
 - 17 Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Барадиева П.Ж., Звонков Д.А., Очиров Ч.Б. Ущемленные паховые грыжи у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2018;8(1):80–95. DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-1-80-95
 - 18 Abd-Alrazek M., Alsherbiny H., Mahfouz M., Alsamahy O., Shalaby R., Shams A., et al. Laparoscopic pediatric inguinal hernia repair: a controlled randomized study. *J Pediatr Surg.* 2017;52(10):1539–44. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.07.003
 - 19 Тен Ю.В., Бойко А.В., Осетский И.Г., Тен К.Ю., Елькова Д.А. Подходы к оперативному лечению врожденных паховых грыж на современном этапе развития детской хирургии. *Детская хирургия.* 2018;22(1):28–31. DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-1-28-31
 - 20 Акрамов Н.Р., Омаров Т.И., Гимадеева Л.Р., Галлямова А.И. Репродуктивный статус мужчин после классической герниопластики, выполненной в детском возрасте при паховой грыже. *Казанский медицинский журнал.* 2014;95(1):7–11.
 - 6 Abdulhai S.A., Glenn I.C., Ponsky T.A. Incarcerated pediatric hernias. *Surg Clin North Am.* 2017;97(1):129–45. DOI: 10.1016/j.suc.2016.08.010
 - 7 Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A., Rasputin A.A., Kovalkov K.A., Chubko D.M., Baradieva P.Zh., et al. Treatment of inguinal hernias in children: review of laparoscopic techniques, or history of “hooks and needles”. *Endoscopic surgery.* 2017;23(1):33–43 (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop201723133-43
 - 8 Gubov Yu.P., Blandinsky V.F., Zelenskaya N.A., Sokolov S.V., Berезnyak I.A., Kotova Z.N. Clinical criteria for traumatic inguinal herniotomy in boys. *Russian Journal of pediatrics surgery.* 2015;19(3):15–9 (In Russ.).
 - 9 Weyhe D. New worldwide guidelines for treatment of inguinal hernia: the most important recommendations from *HerniaSurge.* *Chirurg.* 2017;88(7):628. DOI: 10.1007/s00104-017-0386-3
 - 10 Holcomb G.W., Murphy J.P., Ostlie D. *Ashcraft’s pediatric surgery.* Philadelphia: Elsevier; 2014.
 - 11 Maillet O.P., Garnier S., Dadure C., Bringuier S., Povedin G., Arnaud A., et al. Inguinal hernia in premature boys: should we systematically explore the contralateral side? *J Pediatr Surg.* 2014;49(9):1419–23. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.01.055
 - 12 Crankson S.J., Al Tawil K., Al Namshan M., Al Jadaan S., Baylon B.J., Giebala M., et al. Management of inguinal hernia in premature infants: 10-year experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2015;20(1):21–4. DOI: 10.4103/0971-9261.145440
 - 13 Shahnama A., Mehra P., Hazhirb J., Fateme M. Recurrence and complications of pediatric inguinal hernia repair over 5 years. *Ann Pediatr Surg.* 2013;9(2):58–60. DOI: 10.1097/01.XPS.0000426350.23987.7a
 - 14 Ozdamar M.Y., Karakus O.Z. Testicular ischemia caused by incarcerated inguinal hernia in infants: incidence, conservative treatment procedure, and follow-up. *Urol J.* 2017;14(4):4030–3. PMID: 28670671
 - 15 Isakov U.F., Dronov A.F. (editors) *Pediatric surgery: National guidelines.* Moscow: Geotar-Media; 2014 (In Russ.).
 - 16 Amini R., Baker N., Woolridge D.P., Echeverria A.B., Amini A., Adhikari S. Emergency department diagnosis of an ovarian inguinal hernia in an 11-year-old female using point-of-care ultrasound. *World J Emerg Med.* 2018;9(4):291–3. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.04.010
 - 17 Kozlov Y.A., Novozhilov V.A., Baradieva P.Z., Zvonkov D.A., Ochirov C.B. Incarcerated inguinal hernias in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2018;8(1):80–95 (In Russ.). DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-1-80-95
 - 18 Abd-Alrazek M., Alsherbiny H., Mahfouz M., Alsamahy O., Shalaby R., Shams A., et al. Laparoscopic pediatric inguinal hernia repair: a controlled randomized study. *J Pediatr Surg.* 2017;52(10):1539–44. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.07.003
 - 19 Ten Y.V., Boyko A.V., Osetskii I.G., Ten K.Yu., Elkova D.A. Approaches to the operational treatment of congenital inguinal hernia at the present stage of the development of children’s surgery. *Russian Journal of pediatrics surgery.* 2018;22(1):28–31 (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-1-28-31
 - 20 Akramov N.R., Omarov T.I., Gimadeeva L.R., Galliamova A.I. Male reproductive status after the classical inguinal hernia repair. *Kazan Medical Journal.* 2014;95(1):7–11 (In Russ.).

References

- 1 Esposito C., Escolino M., Turrà F., Roberti A., Cerulo M., Farina A., et al. Current concepts in the management of inguinal hernia and hydrocele in pediatric patients in laparoscopic era. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(4):232–40. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2016.05.006
- 2 Sarin Y.K. Recent advances and controversies in pediatric surgery. *Indian J Pediatr.* 2017;84(7):529–30. DOI: 10.1007/s12098-017-2361-x
- 3 Tillig B., Ehrlich J., Rolle U. Diversity of service systems in pediatric surgery for fetuses, neonates, infants, children, and adolescents in Europe. *J Pediatr.* 2018;192:270–1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.051
- 4 Stalmakhovich V.N., Strashinskiy A.S., Kaygorodova I.N., Li I.B. Results of the use of various methods of endoscopic inguinal herniorrhaphy in children. *Russian Journal of pediatrics surgery.* 2018;22(3):124–6 (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-3-124-126
- 5 Chang S.J., Chen J.Y., Hsu C.K., Chuang F.C., Yang S.S. The incidence of inguinal hernia and associated risk factors of incarceration in pediatric inguinal hernia: a nation-wide longitudinal population-based study. *Hernia.* 2016;20(4):559–63. DOI: 10.1007/s10029-015-1450-x



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-44-49>

Микрохирургические технологии при травматическом дефекте первого пальца кисти

Валеев Марат Мазгарович — д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО, e-mail: valeevmm@rambler.ru, тел.: 8 917 4638090, orcid.org/0000-0002-6438-8820

М.М. Валеев, И.З. Гарапов, Э.М. Бикташева

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Валеев Марат Мазгарович, e-mail: valeevmm@rambler.ru, тел.: 8 917 4638090

Гарапов Ильнур Зиннурович — аспирант кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО

Бикташева Элина Маратовна — к.м.н., ассистент кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО

Резюме

Введение. Травматические ампутации пальцев кисти возникают в результате тяжелых механических травм с первичной отслойкой и разрушением тканей, а также после глубоких ожогов, отморожений, ишемии. Основной причиной инвалидизации и утраты профессиональной пригодности в 70–80 % являются ампутационные дефекты пальцев и кисти. В 50 % случаев утрата трудоспособности обусловлена дефектом большого пальца. В связи с этим проблема реконструкции I пальца кисти является одной из наиболее важных в хирургии кисти.

Материалы и методы. Представлен опыт реконструкции функциональных возможностей кисти у 48 пациентов с травматическим дефектом первого пальца на основе использования технологий реконструктивно-пластической микрохирургии — свободной аутоотрансплантации второго пальца стопы на кисть. Все пациенты имели культю первого пальца кисти на уровне дистальной части пястной кости или проксимальной части основной фаланги.

Результаты и обсуждение. Из 48 оперированных больных положительный результат получен у 45. В трех случаях наступил некроз аутоотрансплантата. Этим пациентам реконструкция первого пальца кисти осуществлена другими, менее функциональными методами. По данным электромиограмм, проводимых при максимальном тоническом напряжении мышц тенара, сгибателей и разгибателей восстановленного пальца, отмечено улучшение функционального состояния кисти. Ее сила после реконструктивной операции во всех случаях увеличилась (от 40 до 90 %), что связано с восстановлением основных видов захвата кисти. По данным доплерографии, после реконструкции I пальца кисти отмечалось увеличение скорости кровотока и степени кровенаполнения наблюдаемой кисти.

Заключение. Реконструкцию функциональных возможностей кисти с травматическим дефектом первого пальца необходимо проводить с учетом оптимального метода хирургической коррекции, оценки психического состояния и желания пациента скорейшего восстановления формы и функции кисти. Свободная аутоотрансплантация второго пальца стопы в позицию утраченного первого пальца кисти на микрохирургических сосудистых анастомозах позволяет в кратчайшие сроки и наиболее полноценно восстановить эстетические и функциональные возможности кисти.

Ключевые слова: восстановительные хирургические операции, травматическая ампутация, кисть, большой палец кисти, микрохирургия, анастомоз хирургический, аутоотрансплантация

Для цитирования: Валеев М.М., Гарапов И.З., Бикташева Э.М. Микрохирургические технологии при травматическом дефекте первого пальца кисти. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):44–49. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-44-49>

Microsurgery Techniques for Patients with Traumatic Thumb Amputation

Marat M. Valeev, Il'nur Z. Garapov, Elina M. Biktasheva

Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

Contacts: Valeev Marat Mazgarovich, e-mail: valeevmm@rambler.ru, tel.: 8 917 4638090

Introduction. Traumatic amputations of a thumb may happen as a result of severe mechanical injuries with the primary detachment and destruction of tissues, or following deep burns, frostbites or ischemia. In 70 to 80% of cases of disability and the loss of occupational fitness the key causes are traumatic digit and hand amputations. In 50% of cases the loss of ability to work is due to an amputation of a thumb. This makes the issue of thumb reconstruction a priority in surgery of the hand.

Materials and methods. This paper presents our experience in the reconstruction of the functional abilities of the hand in 48 patients with traumatic amputations of a thumb. This was performed with the use of reconstructive plastic microsurgery techniques, namely the free transplantation of a second toe onto the hand. All the patients had a thumb stump at the level of the distal part of the metacarpal bone or the proximal part of the proximal phalanx.

Results and discussion. A positive outcome was achieved in 45 out of the 48 patients treated. Autograft necrosis occurred in three cases. For these patients the thumb reconstruction was performed with the use of other, less functional methods. The functional condition of the hand manifested an improvement according to the electromyography data obtained at the maximum tonic tension of the thenar eminence muscles, flexor and extensor muscles of the reconstructed digit. In all the cases the hand strength increased by 40 to 90% after the reconstructive surgery; the authors attribute this to the recovery of the key handgrip abilities. According to Doppler ultrasonography data the blood flow velocity and the level of blood filling increased in the hand treated.

Conclusion. The reconstruction of functional abilities of the hand with traumatic thumb amputation must be carried out taking into account the available methods of surgical correction and which one of these would be optimal, the evaluation of the patient's mental status and his or her drive for the fastest possible recovery of the shape and function of the hand. The free autograft of a second toe in place of the lost thumb with microsurgical vascular anastomoses makes it possible to restore most completely the aesthetic and functional abilities of the hand in the shortest possible timeframe.

Keywords: reconstructive surgical procedures, traumatic amputation, hand, thumb, microsurgery, surgical anastomosis, autograft.

For citation: Valeev M.M., Garapov I.Z., Biktasheva E.M. Microsurgery Techniques for Patients with Traumatic Thumb Amputation. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):44–49. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-44-49>

Valeev Marat Mazgarovich —
Doctor of Medical Sciences,
Professor of the Department of
Traumatology and Orthopedics
with the Course of Additional
Professional Education,
e-mail: valeevmm@rambler.ru,
tel.: 8 917 4638090,
orcid.org/0000-0002-6438-8820

Garapov Il'nur Zinnurovich —
Post-graduate student of the
Department of Traumatology
and Orthopedics with
the Course of Additional
Professional Education

Biktasheva Elina Maratovna —
Candidate of Medical Sciences,
Assistant lecturer of the
Department of Traumatology
and Orthopedics with
the Course of Additional
Professional Education

Введение

Начало эры реконструкции первого пальца кисти связано с именем Nikoladoni, который в 1900 году в течение нескольких недель впервые переместил второй палец стопы у 5-летнего ребенка в позицию первого пальца кисти. В 1960-е гг. Buncke путем экспериментов над приматами, применяя микрохирургическую технику, выполнял реконструкции первого пальца. Первую успешную свободную аутотрансплантацию второго пальца стопы на кисть с использованием микрохирургической техники провел Dongyue в 1966 г. В 1980-х гг. Morrison et al. разработали мягкотканый лоскут из первого пальца стопы, в качестве костного остова используя фрагмент подвздошной кости. За последние 20 лет были разработаны разные технологии: «скрученные два пальца ноги», «отрезанный палец стопы», «перемещение соответствующего пальца стопы». Все новейшие разработки на основе достижения реконструктивно-пластической микрохирургии направлены на реализацию концепции — реконструкцию первого пальца кисти настолько хорошо, насколько это возможно [1–5].

Травматические ампутации пальцев кисти возникают в результате тяжелых механических травм с первичной отслойкой и разрушением тканей, а также после глубоких ожогов, отморожений, ишемии. Основной причиной инвалидизации и утраты профессиональной пригодности в 70–80 % случаев являются ампутационные дефекты пальцев и кисти. Вопросы реконструктивной хирургии кисти посвящены многочисленные исследования зарубежных и отечественных авторов, и больше всего — восстановлению I пальца. Большой палец кисти, обладая функцией противопоставления, участвует в выполнении практически всех видов захвата. Его дефект снижает трудоспособность на 50 %. В связи с этим проблема реконструкции I пальца кисти является одной из наиболее важных в хирургии кисти. Основными требованиями к созданию I пальца кисти считаются:

- обеспечение правильной позиции I пальца и его стабильность;
- рабочая поверхность вновь созданного пальца должна иметь хорошую чувствительность;
- весь первый луч должен иметь достаточную длину;
- палец должен иметь необходимую эстетическую привлекательность [6–11].

Необходимо подчеркнуть, что успех операций по восстановлению первого пальца кисти определяется исходной патологией первого луча и кисти в целом, выбор метода реконструкции определяется двумя основными факторами: длиной сохранившейся части I пальца и функциональным состоянием мышц, образующих возвышение большого пальца. При обширных анатомических разрушениях кисти с утратой I пальца первоочередной задачей является возвращение кисти элементарных функций. При изолированном дефекте следует стремиться восполнить косметику и тонкие функции [12–16].

Основными требованиями к любому способу реконструкции пальца является восстановление подвижности, а для I пальца — оппозиции, создание достаточной силы захвата, восстановление всех видов

чувствительности. Также немаловажным считается тот факт, что способность большого пальца противопоставляться остальным пальцам является определяющим фактором для проявления силы захвата кисти. Таким образом, положение I пальца, а именно оппозиция его к длинным пальцам, стабильность, необходимая для сопротивления действию остальных пальцев; сила, зависящая от сгибателей и от специфических мышц кисти и, наконец, длина, достаточная для осуществления контактов с другими пальцами, определяют целостность восстановленного пальца. Учитывая то, что основной контингент подобных больных — это люди молодого, трудоспособного возраста, вынужденные отказаться от прежней специальности, проблема реконструкции кисти с дефектом I пальца продолжает оставаться актуальной и вызывает необходимость поиска ее разрешения [17–19].

Целью настоящего исследования явилось улучшение функциональных возможностей кисти с травматическим дефектом первого пальца на основе микрохирургических технологий.

Материалы и методы

При выборе способа реконструкции первого пальца кисти немаловажным или даже решающим мы считаем, необходимость учитывать следующие критерии: возраст (не более 55 лет), сторона повреждения (доминантная рука), уровень ампутации, профессия, общее здоровье пациента, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сосудистые заболевания и психические расстройства). Осведомляли пациента о том, что существуют альтернативы пересадке 2-го пальца стопы на кисть — костная пластика плюс неоваскулярный лоскут Littl'a, полицизация, костно-кожный лучевой лоскут, увеличение Matev'a, которые могут тоже улучшить форму и функцию травмированной кисти. Любая микрохирургическая реконструкция, в том числе и пересадка пальца стопы на кисть, тесно перекликается с принципом «или все — или ничего». До операции оценивали и учитывали давность травмы, уровень ампутации, подвижность суставов, состояние и функцию скользких структур культи пальца. Кожный покров культи, особенно в области рубца после формирования культи, должен быть эластичным и без признаков изъязвления. Обязательным исследованием при планировании операции считаем проведение ультразвукового доплеровского исследования для оценки реципиентных сосудов (лучевая артерия и ее тыльная ветвь) и сосудов стопы, чтобы проверить проходимость, эластичность сосудов и возможные анатомические особенности. Обязательным условием с точки зрения эстетической привлекательности кисти является исследование состояния и степень продукции апокриновых желез донорской стопы.

Аутотрансплантацию второго пальца стопы выполнили 48 пациентам с дефектом I пальца той или иной кисти. Это относительно малочисленная группа наблюдаемых нами больных, но с высокой степенью функциональной недостаточности. У всех пациентов в той или иной сте-

пени страдала психоэмоциональная сфера жизни. В результате потери привычных стереотипных движений поврежденной кистью пациенты были немотивированно раздражительны, нелюдимы, имели целый ряд комплексов, которые мешали им вести полноценный образ жизни. В результате дефекта I пальца кисти кинематика движений остальных сохранившихся пальцев кисти нарушалась — движения пальцев напоминали движения «ластой». Все это приводило к снижению интеллекта.

Причинами отсутствия пальцев кисти были травматическая ампутация в результате бытовой или производственной травмы, некроз пальцев под воздействием запредельных для организма атмосферных температур и электрического тока. Среди пациентов было 44 мужчины и 4 женщины. Их возраст колебался от 12 до 55 лет. Основная масса пациентов была в возрасте 20–40 лет, 40 % являлись инвалидами из-за дефекта первого пальца той или иной кисти.

Операцию выполняли следующим образом. Второй палец стопы забирали на противоположной по отношению к поврежденной кисти стопе, так как в этом случае после пересадки питающие палец сосуды располагаются удобнее для их размещения в ране и в стороне от более ригидной ладонной кожи кисти с более жестким подкожным жировым слоем. В зависимости от уровня ампутации первого пальца кисти второй палец стопы вычленили в плюснефаланговом суставе или забирали с головкой второй плюсневой кости. Кожные лоскуты на тыльной и подошвенной поверхностях трансплантата выделяли с тем расчетом, чтобы они перекрывали линию сустава. Перед операцией проводили маркировку намеченных для включения в трансплантат тыльных вен (обычно с внутренней частью тыльной венозной дуги стопы) и тыльной артерии стопы. Затем на обескровленном операционном поле выделяли дорсальную артерию стопы до уровня плюсне-предплюсневых суставов. Выделение первой подошвенной артерии, особенно при ее глубоком отхождении, является наиболее сложным этапом вмешательства. После того как место отхождения первой подошвенной артерии выделено, прободающую ветвь пересекали на более дистальном уровне между наложенными зажимами. Периферическую культю сосуда прошивали и перевязывали.

Последующее выделение первой подошвенной артерии осуществляли таким образом, чтобы сохранить все ветви, отходящие в сторону трансплантата. Проходя по поверхности сосуда, достигали места его деления на собственные дорсальные пальцевые артерии. Собственные подошвенные пальцевые нервы легче всего идентифицировать у основания пальцев, где они расположены непосредственно под кожей и могут быть прослежены в проксимальном направлении. Необходимо сохранять собственные нервы соседних пальцев, что может потребовать интраневрального разделения общих подошвенных пальцевых нервов. Пересекали сухожилия сгибателей и разгибателей пальца. После пересечения всех выделенных на подошвенной поверхности образований выполняли экзартикуляцию II пальца в плюснефаланговом суставе или резецировали вторую

плюсневую кость. Затем трансплантат выделяли только на питающих артерии и вене. После снятия жгута и гемостаза закрывали дефект кожи на донорской стопе.

Для уменьшения времени ишемии трансплантата его отсекали только после полной подготовки воспринимающего ложа на кисти. Из дугообразного тыльного доступа над дистальным межфаланговым суставом пальца-донора обнажали суставные поверхности и удаляли суставной хрящ. Доступ на торцевой поверхности культи осуществляли с выкраиванием треугольных лоскутов, после чего разрезы продолжали в проксимальном направлении на тыльной и ладонной поверхностях культи. Разрез в области тыльной поверхности I пястной кости продолжали до анатомической табакерки, где выделяли головную вену и лучевую артерию. Остеосинтез выполняли спицами или наочно мини-пластинами. После остеосинтеза сшивали надкостницу и накладывали сухожильный шов на сухожилия сгибателя и разгибателя пальца.

После того как палец стабилизирован в новой позиции, сшивали сосуды, а после этого — и нервы. Наиболее часто сосуды трансплантата анастомозировали с сосудами кисти в области анатомической табакерки по типу «конец в бок» атравматичной нитью 8/0–9/0. При короткой питающей трансплантат артерии дефект сосуда замещали аутовенозной вставкой. Перед наложением швов на кожу края раны мобилизовали для создания в ней достаточного пространства для сосудистого пучка. Ладонные нервы пересаженного пальца сшивали как отдельно с соответствующим пальцевым нервом (при их достаточной длине), так и с более длинным нервом, поскольку поперечное сечение каждого из нервов трансплантата примерно в 2 раза меньше среднего диаметра пальцевого нерва кисти. При дефекте нервов в воспринимающем ложе проводили пластику невральным трансплантатом. Накладывали кожные швы с резиновым дренажом в области сосудистых анастомозов.

Клинический пример. Больная М., 18 лет, госпитализирована в клинику травматологии и ортопедии Башкирского государственного медицинского университета с жалобами на отсутствие первого пальца правой кисти, невозможность полноценно пользоваться кистью (рис. 1). Пациентка 1 месяц тому назад получила бытовую травму правой кисти циркулярной пилой.



Рисунок 1. Фотографии рентгенограммы и правой кисти больной М. до операции. Ограничение основных захватов и эстетически неприемлемый внешний вид правой кисти
Figure 1. Patient M., before the surgery. Limited grips and aesthetically unacceptable appearance of the right hand.



Рисунок 2. Функциональный и эстетический результат операции
Figure 2. Functional and aesthetic outcome

Выполнена операция — аутотрансплантация второго пальца стопы в позицию первого пальца кисти с наложением микрососудистых анастомозов. Послеоперационный период протекал без осложнений, аутотрансплантат полностью прижился. При осмотре через 1 год все основные виды захвата кисти выполняются с участием первого пальца, активные движения в суставах пальца в полном объеме, чувствительность полностью восстановилась (рис. 2).

Результаты и обсуждение

Перед началом лечения пациентов с травматическим дефектом I пальца кисти мы ставили себе цель: улучшение качества жизни больных. Доктрина лечения подобных больных заключалась в анатомическом восстановлении первого луча и кинематики движений в пальцах кисти.

Исходы оперативных вмешательств определяли по степени восстановления полезных свойств, приобретенных травмированной кистью после хирургической реконструкции. К этим свойствам относятся:

- приживление пересаженного органа с максимальной реконструкцией анатомических структур, т.е. восстановление полноценного первого пальца кисти;
- обеспечение кинематических движений благодаря максимальному увеличению объема амплитуды движений в суставах пальцев кисти;
- восстановление противопоставления вновь образованного первого пальца к остальным;
- восстановление всех видов захвата кисти, в том числе тонких видов захвата;
- степень мышечной двигательной силы;
- восстановление всех видов чувствительности и степени кровоснабжения кисти.

Из 48 оперированных больных положительный результат получен у 45. В трех случаях наступил некроз аутотрансплантата. Этим пациентам реконструкция первого пальца кисти осуществлена другими, менее функциональными методами.

Если до операций практически у всех пациентов в той или иной степени отмечались ангидроз или гипергидроз, гипотрофия, потеря блеска и сухость кожи, исчерченность и ломкость ногтей, остеопороз костей, т.е. присутствовали признаки секреторно-трофических расстройств травмированной кисти, то в отда-

ленном послеоперационном периоде подобные явления купировались.

По данным электромиограмм, проводимых при максимальном тоническом напряжении мышц тенара, сгибателей и разгибателей восстановленного пальца, отмечено улучшение функционального состояния кисти. Ее сила после реконструктивной операции во всех случаях увеличилась (от 40 до 90 %), что связано с восстановлением основных видов захвата кисти. По данным доплерографии, после реконструкции I пальца кисти отмечалось увеличение скорости кровотока и степени кровенаполнения наблюдаемой кисти.

Во всех случаях удалось добиться улучшения формы и функциональных возможностей оперированной кисти. Полученные отдаленные функциональные и эстетические результаты операций позволяют считать применяемый по показаниям способ реконструкции первого пальца беспалой кисти путем аутотрансплантации второго пальца стопы с наложением микрососудистых анастомозов оптимальным. При этом благодаря щадящей оперативной технике образуются мягкие, эластичные, малозаметные рубцы.

Заключение

Реконструкцию функциональных возможностей кисти с травматическим дефектом первого пальца необходимо проводить с учетом оптимального метода хирургической коррекции, оценки психического состояния и желания пациента скорейшего восстановления формы и функции кисти. Свободная аутотрансплантация второго пальца стопы в позицию утраченного первого пальца кисти на микрохирургических сосудистых анастомозах позволяет в кратчайшие сроки и наиболее полноценно восстановить эстетические и функциональные возможности кисти.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Назарян Г.А., Сухинин Т.Ю. Реплантация кисти и пальцев. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2017;20(1):17–27. DOI: 10.17223/1814147/60/02
- 2 Schädel-Höpfner M. Reconstructive procedures on the thumb. Unfallchirurg. 2016;119(12):976–7. PMID: 27924396
- 3 Liu E.W., Huang T.C., Cheng H.T. Simultaneous reconstruction of the thumb defect and coverage of the failed first dorsal metacarpal artery flap donor site by using the anterolateral thigh flap and its vascular pedicle tissue. Microsurgery. 2018;38(7):821–2. DOI: 10.1002/micr.30347
- 4 Yin F., Rui Y., Xue M., Lin W., Liu S., Shen X. Application of anterograde fascial flap of digital artery in Wassel IV-D thumb duplication reconstruction. Chin J Repairat Reconstruct Surg. 2018;32(9):1201–4. DOI: 10.7507/1002-1892.201803014
- 5 Wang T., Zhao G., Rui Y.J., Mi J.Y. Outcomes of modified trapeziectomy with ligament reconstruction tendon interposition for the treatment of advanced thumb carpometacarpal arthritis: Two-year follow-up. Medicine. 2018;97(13):e0235. DOI: 10.1097/MD.00000000000010235
- 6 Тимербулатов М.В., Ибрагимов Р.К., Казбулатов С.С., Тимербулатов Р.Ф., Ибрагимов Д.Р. Реплантация блока пальцев кисти после ампутации в результате травмы. Медицинский вестник Башкортостана. 2016;11(2):29–31.

- 7 Гаратов И.З., Минасов Б.Ш., Валеев М.М., Бикташева Э.М. Способ пластики сухожилия длинного разгибателя первого пальца кисти. *Гений ортопедии*. 2016;(3):63–5. DOI: 10.18019/1028-4427-2016-3-63-65
- 8 Xu J., Wen G., Chai Y. Thumb reconstruction with combination of the wrap-around flap prefabricated by medial pedis perforator flap with nail bed and phalanx banked from the amputated thumb: A case report. *Microsurgery*. 2018 Nov 29. DOI: 10.1002/micr.30382
- 9 Adani R., Woo S.H. Microsurgical thumb repair and reconstruction. *J Hand Surg Eur Vol*. 2017;42(8):771–88. DOI: 10.1177/1753193417723310
- 10 Chi Z., Song D.J., Tian L., Hu F.H., Shen X.F., Chim H. Reconstruction of combined thumb amputation at the metacarpal base level and index amputation at the metacarpal level with pollicization and bilateral double toe composite transfer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70(8):1009–16. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.05.032
- 11 McEvenue G., Kim A., Binhammer P. Surgical excision of mycosis fungoides using thumb-sparing reconstruction. *Hand*. 2017;12(2):NP22–6. DOI: 10.1177/1558944716669085
- 12 Адани Р., Морандини Э. Микрохирургическая реконструкция травмированного большого пальца. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2013;16(1):14–20.
- 13 Александров Н.М., Петров С.В., Башкалина Е.В., Углев О.И., Киселев Д.В. Новые аспекты реконструкции пальцев кисти методом distraction. *Гений ортопедии*. 2014;(1):34–40.
- 14 Ходжабаган З.С., Пшениснов К.П., Абраамьян Д.О., Винник С.В. Хирургическая тактика при травмах дистальных фаланг пальцев кисти (обзор литературы). Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2016;19(1):74–92.
- 15 Zhuang Y.Q., Xiong H.T., Fu Q., Zhang X., Jiang H.L., Fang X.C. Functional pectoralis minor myocutaneous flap transplantation for reconstruction of thumb opposition: An anatomic study with clinical applications. *Asian J Surg*. 2018;41(4):389–95. DOI: 10.1016/j.asjsur.2017.05.004
- 16 Kim J.H., Park C., Yang X., Murakami G., Abe H., Shibata S. Pacinian corpuscles in the human fetal finger and thumb: a study using 3D reconstruction and immunohistochemistry. *Anat Rec (Hoboken)*. 2018;301(1):154–65. DOI: 10.1002/ar.23707
- 17 Roger de Ona I., Garcia Villanueva A., Studer de Oya A. An alternative thumb reconstruction by double microsurgical transfer from the great and second toe for a carpometacarpal amputation. *J Hand Surg Am*. 2018;43(10):955.e1–9. DOI: 10.1016/j.jhssa.2018.03.022
- 18 Adani R., Mugnai R., Petrella G. Reconstruction of traumatic dorsal loss of the thumb: four different surgical approaches. 2017 Oct 1: 1558944717736396. DOI: 10.1177/1558944717736396
- 19 Zhang J., Huang J., Pan J., Zhou D., Yin S., Li J., et al. Vascular crisis after multiple tissue transplantation for thumb and other finger reconstruction by toe-to-hand transfer. *Chin J Repar Reconstr Surg*. 2017;31(3):323–6. DOI: 10.7507/1002-1892.201611030
- 4 Yin F., Rui Y., Xue M., Lin W., Liu S., Shen X. Application of antero-grade fascial flap of digital artery in Wassel IV-D thumb duplication reconstruction. *Chin J Repar Reconstr Surg*. 2018;32(9):1201–4. DOI: 10.7507/1002-1892.201803014
- 5 Wang T., Zhao G., Rui Y.J., Mi J.Y. Outcomes of modified trapeziectomy with ligament reconstruction interposition for the treatment of advanced thumb carpometacarpal arthritis: Two-year follow-up. *Medicine*. 2018;97(13):e0235. DOI: 10.1097/MD.00000000000010235
- 6 Timerbulatov M.V., Ibragimov R.K., Kazbulatov S.S., Timerbulatov R.F., Ibragimov D.R. Finger replantation after traumatic amputation. *Bashkortostan Medical Journal*. 2016;11(2):29–31 (In Russ.).
- 7 Garapov I.Z., Minasov B.Sh., Valeev M.M., Biktasheva E.M. A technique for tendoplasty of the long extensor of the hand first finger. *Genius Orthopedics*. 2016;(3):63–5 (In Russ.). DOI: 10.18019/1028-4427-2016-3-63-65
- 8 Xu J., Wen G., Chai Y. Thumb reconstruction with combination of the wrap-around flap prefabricated by medial pedis perforator flap with nail bed and phalanx banked from the amputated thumb: A case report. *Microsurgery*. 2018 Nov 29. DOI: 10.1002/micr.30382
- 9 Adani R., Woo S.H. Microsurgical thumb repair and reconstruction. *J Hand Surg Eur Vol*. 2017;42(8):771–88. DOI: 10.1177/1753193417723310
- 10 Chi Z., Song D.J., Tian L., Hu F.H., Shen X.F., Chim H. Reconstruction of combined thumb amputation at the metacarpal base level and index amputation at the metacarpal level with pollicization and bilateral double toe composite transfer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70(8):1009–16. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.05.032
- 11 McEvenue G., Kim A., Binhammer P. Surgical excision of mycosis fungoides using thumb-sparing reconstruction. *Hand*. 2017;12(2):NP22–6. DOI: 10.1177/1558944716669085
- 12 Adani R., Morandini E. Microsurgical reconstruction of the traumatized thumb. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2013;16(1):14–20 (In Russ.).
- 13 Aleksandrov N.M., Petrov S.V., Bashkalina E.V., Uglev O.I., Kiselev D.V. New aspects of the hand finger reconstruction by distraction technique. *Genius Orthopedics*. 2014;(1):34–40 (In Russ.).
- 14 Khodzhabaghyan Z.S., Pshenisnov K.P., Abraamyan D.O., Vinnik S.V. Surgical management of distal phalangeal injuries of fingers (review). *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2016;19(1):74–92 (In Russ.).
- 15 Zhuang Y.Q., Xiong H.T., Fu Q., Zhang X., Jiang H.L., Fang X.C. Functional pectoralis minor myocutaneous flap transplantation for reconstruction of thumb opposition: An anatomic study with clinical applications. *Asian J Surg*. 2018;41(4):389–95. DOI: 10.1016/j.asjsur.2017.05.004
- 16 Kim J.H., Park C., Yang X., Murakami G., Abe H., Shibata S. Pacinian corpuscles in the human fetal finger and thumb: a study using 3D reconstruction and immunohistochemistry. *Anat Rec (Hoboken)*. 2018;301(1):154–65. DOI: 10.1002/ar.23707
- 17 Roger de Ona I., Garcia Villanueva A., Studer de Oya A. An alternative thumb reconstruction by double microsurgical transfer from the great and second toe for a carpometacarpal amputation. *J Hand Surg Am*. 2018;43(10):955.e1–9. DOI: 10.1016/j.jhssa.2018.03.022
- 18 Adani R., Mugnai R., Petrella G. Reconstruction of traumatic dorsal loss of the thumb: four different surgical approaches. 2017 Oct 1: 1558944717736396. DOI: 10.1177/1558944717736396
- 19 Zhang J., Huang J., Pan J., Zhou D., Yin S., Li J., et al. Vascular crisis after multiple tissue transplantation for thumb and other finger reconstruction by toe-to-hand transfer. *Chin J Repar Reconstr Surg*. 2017;31(3):323–6. DOI: 10.7507/1002-1892.201611030

References

- 1 Nazaryan G.A., Sukhinin T.Yu. Hand and digits replantation. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2017;20(1):17–27 (In Russ.). DOI: 10.17223/1814147/60/02
- 2 Schädel-Höpfner M. Reconstructive procedures on the thumb. *Unfallchirurg*. 2016;119(12):976–7. PMID: 27924396
- 3 Liu E.W., Huang T.C., Cheng H.T. Simultaneous reconstruction of the thumb defect and coverage of the failed first dorsal metacarpal artery flap donor site by using the anterolateral thigh flap and its vascular pedicle tissue. *Microsurgery*. 2018;38(7):821–2. DOI: 10.1002/micr.30347



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>

Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы)

Розенберг Олег Александрович — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: rozenberg@biosurf.ru, тел.: +7 921 9503908

О.А. Розенберг

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Розенберг Олег Александрович, e-mail: rozenberg@biosurf.ru, тел.: +7 921 9503908

Резюме

Введение. Многолетние клинические исследования нескольких препаратов легочного сурфактанта при лечении острого респираторного дистресс-синдрома показали их высокую эффективность. В настоящее время препарат Сурфактант-БЛ используется в России и Республике Беларусь при этой патологии. Однако за рубежом при проведении III фазы испытаний не было получено положительных результатов. Сведения об этой проблеме в литературе достаточно ограничены, что указывает на необходимость обобщить полученные результаты.

Материалы и методы. Проведен анализ 87 отечественных и зарубежных публикаций, касающихся состава и свойств легочного сурфактанта и методов его применения для профилактики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома.

Результаты. Приведены сведения о результатах профилактики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома у больных с сепсисом, тяжелой комбинированной травмой, ингаляционными поражениями, осложнениями при операциях на грудной клетке, реторакотомии, при реперфузионном синдроме, операциях на сердце и аорте, при тяжелой патологии в акушерско-гинекологической клинике и пневмонии при гриппе А/Н1N1.

Обсуждение. Анализ сведений, представленных в обзоре, показал, что своевременное (первые сутки развития острого респираторного дистресс-синдрома) применение природных препаратов легочного сурфактанта в комплексном лечении и профилактике острого респираторного дистресс-синдрома существенно уменьшает время нахождения больных на ИВЛ (до 6 суток), предотвращает развитие вентилятор-индуцированной и нозокомиальной пневмоний и снижает смертность от дыхательной недостаточности до 15–20 %. Впервые проведен анализ причин неудач третьей фазы многоцентровых рандомизированных клинических испытаний препаратов сурфактанта при лечении острого респираторного дистресс-синдрома за рубежом и приведены сведения о новых направлениях в разработке синтетических и порошковых препаратов легочного сурфактанта.

Заключение. Анализ литературы о применении препаратов сурфактанта в условиях хирургической реанимации убеждает в высокой эффективности этой технологии в комплексной профилактике и лечении острого респираторного дистресс-синдрома, позволяющей в 2–4 раза снизить смертность при этом синдроме.

Ключевые слова: легочный сурфактант, дистресс-синдром, ОРДС, острый респираторный дистресс-синдром, искусственная вентиляция легких, профилактика, рандомизированное контролируемое клиническое исследование

Для цитирования: Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):50–65. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>

Pulmonary Surfactant Preparations and Surfactant Therapy for ARDS in Surgical Intensive Care (a Literature Review)

Oleg A. Rosenberg

Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies,
70 Leningradskaya str., Saint Petersburg, village Pesochniy, 197758, Russian Federation
Contacts: Rosenberg Oleg Aleksandrovich, e-mail: rozenberg@biosurf.ru, tel.: +7 921 9503908

Rosenberg Oleg
Aleksandrovich —
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of the Medical
Biotechnology Laboratory,
e-mail: rozenberg@biosurf.ru,
tel.: +7 921 9503908

Summary

Introduction. Despite the fact that clinical studies of pulmonary surfactants conducted over many years have demonstrated their efficacy for the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) which led to their approval for use in Russia and Belarus, only a few similar positive results have been achieved in other countries. This calls for an extensive literature review for intensive care professionals.

Materials and methods. Using the data from 87 papers this review covers the composition, properties, methods of administration and delivery strategies of surfactant in the treatment and prevention of ARDS in patients with sepsis, severe complex injuries, inhalation injuries and a range of complications associated with thoracic and cardiovascular surgical procedures, massive blood transfusions, severe obstetric pathologies and the A/H1N1 pneumonia.

Results. The early administration of natural pulmonary surfactants within 24 hours following the onset of ARDS as a part of the ARDS combination treatment or prevention drives down the time on mechanical ventilation to six days or shorter, prevents ventilator-associated and hospital-acquired pneumonias, bringing the respiratory failure mortality rate down to 15–20%.

Discussion. Offering the first attempt to discuss the causes of failure of Phase III multicenter clinical trials outside Russia and Belarus, this review outlines recent developments in synthetic and powdered pulmonary surfactant preparations.

Conclusion. Pulmonary surfactants are highly effective as a part of complex therapy in ARDS treatment and prevention, resulting in two to four fold drop in ARDS mortality rate. The timing of administration is seen as the key factor of the efficacy of surfactant therapy, explaining the differences in clinical trials results from different countries.

Keywords: pulmonary surfactant, respiratory distress syndrome, ARDS, acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, prevention, randomized controlled trial

For citation: Rosenberg O.A. Pulmonary Surfactant Preparations and Surfactant Therapy for ARDS in Surgical Intensive Care (a Literature Review). *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):50–65. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>

Введение

В настоящее время легочный сурфактант (ЛС) успешно используется для лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в России и Республике Беларусь. Опыт применения препаратов сурфактанта в других странах очень невелик. Это же касается и сведений о сурфактант-терапии ОРДС в научной литературе.

В обзоре приведены данные о результатах профилактики и лечения ОРДС у больных с сепсисом, тяжелой комбинированной травмой, ингаляционными поражениями, осложнениями при операциях на грудной клетке, реторакотомии, при ОРДС, развившемся вследствие массивной гемотрансфузии, реперфузионного синдрома, при операциях на сердце и аорте, при тяжелой патологии в акушерско-гинекологической клинике и пневмонии при гриппе А/Н1N1. Анализ этих сведений показал, что своевременное применение природных препаратов легочного сурфактанта в комплексном лечении и профилактике ОРДС существенно уменьшает время нахождения больных на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), предотвращает развитие вентилятор-индуцированной и нозокомиальной пневмоний и снижает смертность от дыхательной недостаточности при ОРДС до 15–20 %. Впервые проведен анализ причин неудач третьей фазы многоцентровых рандомизированных клинических испытаний (МРКИ) препаратов сурфактанта при лечении ОРДС за рубежом и приведены сведения о новых направлениях в разработке синтетических и порошковых препаратов легочного сурфактанта.

1. Биохимический состав, свойства и функции легочного сурфактанта

Легочный сурфактант представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз воздух — гликокалекс [1]. Его основными компонентами являются липиды, более 80 % из которых — фосфолипиды, а также холестерин, его эфиры, триглицериды, свободные жирные кислоты. Около 10 % массы сурфактанта представлены четырьмя группами сурфактант-ассоциированных белков [2]. Легочный сурфактант синтезируется альвеолоцитами второго типа (А-II), хранится в ламеллярных тельцах и секретируется в альвеолярное пространство. Важнейшим свойством легочного сурфактанта является его способность снижать поверхностное натяжение на границе раздела воздух — вода с 72 до 20–25 мН/м, что существенно уменьшает усилие мышц грудной клетки и диафрагмы, необходимое для осуществления вдоха. Во время выдоха большая часть фосфолипидов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты, выходит в водную фазу альвеолярного пространства, и слой, покрывающий альвеолы, обогащается важнейшим фосфолипидом класса фосфатидилхолинов (ФХ) — дипальмитоилфосфатидилхолином (ДПФХ). Этот фосфолипид содержит две насыщенные жирные кислоты (ЖК) и характеризуется температурой фазового перехода 42,5 °С, т.е. при температуре легкого млекопитающих находится в «твердокристаллическом» состоянии. Таким образом, он представляет собой жест-

кий каркас, препятствующий слипанию (ателектазированию) альвеол во время выдоха [3]. В целом, ЛС обеспечивает цикл вдоха и выдоха, т.е. механику дыхания [4]. Состав легочного сурфактанта млекопитающих консервативен, но варьирует в зависимости от возраста животных и диеты [5]. Сурфактант, выделенный из жидкости БАЛ здоровых млекопитающих, содержит 90 % липидов и 10 % белка. 10–20 % липидов представлены нейтральными липидами и холестерином, остальные 80 % — фосфолипидами. Около 70–75 % фосфолипидов составляют фосфатидилхолины, 60–65 % из которых представлены ДПФХ, и около 10 % — фосфатидилглицерин: фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерин, фосфоинозитиды и ФЛ на основе длинноцепочечного спирта сфингозина — сфингомиелины [5, 6]. Чрезвычайно важными компонентами легочного сурфактанта являются сурфактант-ассоциированные белки. Они представлены четырьмя группами белков: SP-A, SP-B, SP-C и SP-D [7]. Было обнаружено, что сурфактант-ассоциированные белки синтезируются не только А-II, но и клетками других отделов трахеобронхиального дерева, например клетками Клара в проксимальных отделах респираторного тракта [8]. Экспрессия m-RNA SP-B и SP-C обнаружена в эпителии бронхов и бронхиол и увеличивается со сроком гестации. Наличие этих белков, их локальный синтез, а также освобождение фосфолипидов показано в эпителиальных клетках трахеи [8]. Молекулярные характеристики сурфактант-ассоциированных белков представлены в ряде исчерпывающих исследований [7] и подробно изложены в нашем обзоре [9].

В настоящее время выяснена роль отдельных компонентов сурфактанта в обеспечении его биофизических свойств [10, 11]. Помимо механики дыхания, сурфактант осуществляет барьерные и защитные свойства, свойства врожденного и адаптивного локального иммунитета легких [12–14]. Особую роль при этом играют сурфактант-ассоциированные белки, они действуют в качестве первой линии защиты против некоторых микроорганизмов и вирусов. Показано, что эти белки связывают поллютанты и аллергены [14–16]. Большой вклад в исследования состава легочного сурфактанта внесли такие выдающиеся исследователи, как von Neergard (1929), Grunewald (1947), Radford (1955) и в особенности John Clements (1961). В 1961 году Pattle и Thomas и группа John Clements определили, что легочный сурфактант является липопротеином, на 90 % состоящим из липидов [2, 17]. Clements впервые идентифицировал основной фосфолипид сурфактанта, которым оказался ДПФХ [2]. Важнейшей работой, показавшей, что первичный дефицит легочного сурфактанта является основной причиной респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных, была работа Avery и Mead (1959) [18].

Дефицит легочного сурфактанта или изменения его состава описаны не только при РДС новорожденных [18], но также при внутриутробной пневмонии, бронхолегочной дисплазии [19, 20], остром респираторном дистресс-синдроме [21, 22], пневмонии [23], кистофиброзе поджелудочной железы [24], идиопатическом фиброзе легкого [25], ателектазах [26], лучевом повреждении легких [27],

бронхиальной астме [28], хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [29], саркоидозе [30], туберкулезе легких [31] и других заболеваниях [29].

Первый препарат легочного сурфактанта был создан Т. Fujiwara и соавт. [32]. Авторы показали высокую эффективность фосфолипидного экстракта из легких крупного рогатого скота при лечении РДС новорожденных. В течение двух последних десятилетий XX века было создано около десяти синтетических и природных препаратов легочного сурфактанта [33]. Успех сурфактант-терапии РДС новорожденных индуцировал исследования по изучению эффективности препаратов сурфактанта в лечении ОРДС у взрослых [34, 35].

2. ОРДС: клиника и критерии диагностики

В 1967 г. Ashbaugh и Petty дали современное определение некардиогенному отеку легких, назвав его респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ) (Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) [21]. Этот синдром характеризовался острым началом, выраженной стойкой гипоксемией, снижением растяжимости легочной паренхимы, рентгенологически — инфильтрацией легких и не сопровождался левожелудочковой сердечной недостаточностью. Позже Petty, подчеркивая значимость фактора скорости проявления повреждения легких и возможность развития этого синдрома во всех возрастных группах, предложил первую букву в английской аббревиатуре ARDS расшифровывать как acute (острый) вместо adult (взрослый), после этого русскую аббревиатуру «РДСВ» заменили на «ОРДС». Следует отметить, что этот синдром ранее рассматривали как «мокрое легкое», «шоковое легкое» и некардиогенный отек легких [36]

Накопленные в течение нескольких десятилетий данные об этиологии и патогенезе ОРДС требовали обобщения, уточнения формулировок и внедрения классификации синдрома. Эти важные задачи были решены международным советом экспертов, утвердившим свои решения в 1994 г. на Специальной Американско-Европейской согласительной конференции по ОРДС (The American-European Consensus Conference on ARDS (АЕСС) [37]. Было выявлено пять основных причин развития синдрома острого повреждения легких (СОПЛ) и ОРДС: аспирация желудочного содержимого, распространенная инфекция легких, утопление, ингаляция токсичных веществ и ушиб легкого. Предложены также четыре критерия диагностики СОПЛ и ОРДС: 1) острое начало; 2) тяжелая гипоксемия, индекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 300 мм рт. ст. для СОПЛ и менее 200 мм рт. ст. для ОРДС, вне зависимости от уровня положительного давления конца выдоха (ПДКВ); 3) двусторонняя легочная инфильтрация на рентгенограммах грудной клетки и 4) давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) менее 18 мм рт. ст. [37].

Положения, предложенные АЕСС, неоднократно подвергались справедливой критике, так как диагностика СОПЛ/ОРДС основывалась на клинических и инструментальных признаках, а не на лежащих в их основе патогенетических механизмах. Это привело к тому,

что под данным диагнозом были объединены разнородные состояния, при которых пациенты нуждались в дифференцированном лечении. Кроме того, определение не предполагало стадийности процесса и подразделения ОРДС на степени тяжести. В 2012 г. международной согласительной комиссией экспертов были разработаны новые критерии ОРДС (The ARDS Definition Task Force) — «Берлинское определение ОРДС» (The Berlin definition of ARDS, 2012). Комиссия исключила понятие СОПЛ, поделила синдром на три степени тяжести и изменила критерии диагностики. Согласно новому определению, ОРДС является формой острого диффузного повреждения легких, для которого характерно воспаление с повышением проницаемости сосудов и снижением аэрации легочной паренхимы. В диагностических критериях синдрома уточнены сроки развития, исключено определение ДЗЛК, введен обязательный учет уровня ПДКВ [38]. Берлинские критерии ОРДС включают следующие признаки: 1) наличие временного интервала — в пределах одной недели от момента действия известного причинного фактора до возникновения симптоматики ОРДС; 2) учет данных визуализации органов грудной клетки (наличие двусторонних затемнений, которые нельзя объяснить выпотом, ателектазом и узлами); 3) дыхательная недостаточность, которую нельзя объяснить сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью; 4) наличие нарушений оксигенации, определяющих степень тяжести ОРДС: легкая степень $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ больше 200, но меньше 300 мм рт. ст. при ПДКВ или CPAP ≥ 5 см вод. ст.; средняя степень: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ больше 100, но меньше 200 мм рт. ст. при ПДКВ или CPAP ≥ 5 см вод. ст. и тяжелая степень: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ меньше 100 мм рт. ст. при ПДКВ или CPAP ≥ 5 см вод. ст. Комиссией на основании анализа лечения 4457 больных ОРДС было установлено, что уровни смертности при легкой, средней и тяжелой степенях тяжести ОРДС составляли 27, 32 и 45 % соответственно ($P < 0,001$). Средняя продолжительность ИВЛ для выживших больных составила 5, 7 и 9 дней соответственно ($P < 0,001$). Полагают, что, по сравнению с критериями АЕСС, Берлинские критерии дают более корректный прогноз [39]. Необходимо указать, что в работах НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского (Москва) отказ от понятия СОПЛ был сформулирован в 2007 году, на 5 лет раньше появления Берлинских критериев [40].

2.1. Частота и смертность при ОРДС. Е. Eworuke и соавт. [41] в обширном национальном исследовании за 2006–2014 гг. показали, что около 2 000 000 больных в США был поставлен диагноз ОРДС или высокий риск его развития, т.е. около 220 000 пациентов в год. Оказалось, что наиболее частыми причинами развития ОРДС были сепсис (46,8 %), пневмония (44,9 %) и шок (44,4 %). Панкреонекроз (3,4 %), контузия легкого (1,4 %) и утопление (0,2 %) существовали реже становились причинами ОРДС. Шок, сепсис и массивная гемотрансфузия, которые привели к развитию ОРДС, были наиболее частыми причинами летальности. Смертность в США при тяжелом ОРДС достигает 45 % [41]. В России

регистрации ОРДС нет, но при экстраполяции частоты ОРДС в США на население России эта величина может быть близка к 100 000 больных и пострадавших в ЧС в год, а смертность, по данным разных авторов, в зависимости от тяжести ОРДС колеблется от 22 до 45 % [42].

3. Терапевтическая эффективность препаратов легочного сурфактанта при лечении острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых

С конца 1990-х годов до настоящего времени проводятся пилотные клинические испытания нескольких препаратов сурфактанта для лечения ОРДС. В ряде исследований показано улучшение оксигенации, уменьшение времени нахождения больных на ИВЛ и увеличение выживаемости [43–46], тогда как в других клинических испытаниях увеличения выживаемости не наблюдали [47]. Полагают, что терапевтическая эффективность препаратов ЛС зависит от состава препарата, времени и способов введения, режимов вентиляции, длительности курса и ряда других причин [33, 35, 48]. Так, российский препарат сурфактант-БЛ снижает смертность при ОРДС взрослых в 3–4 раза как при прямом, так и при непрямом повреждении легких [49].

Патофизиология ОРДС достаточно сложна. В ее основе лежат молекулярные механизмы развития системной воспалительной реакции в процессе течения основного заболевания, послужившего причиной ОРДС. В результате вазоконстрикции легочных капилляров, выброса эндотелинов и других агрессивных цитокинов, залипания лейкоцитов на стенках капилляров легких и повышения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, выхода лейкоцитов и белков плазмы крови в альвеолярное пространство происходит ингибирование легочного сурфактанта и повреждение А-II. Вторичный дефицит ЛС обусловлен также повреждением синтеза сурфактанта *de novo* и нарушениями его реутилизации АЦ-II. В результате всех этих механизмов развиваются микроателектазы и сливные ателектазы, шунтирование кровотока и развитие тяжелой рефрактерной к кислородотерапии гипоксемии.

Несмотря на совершенствование способов респираторной поддержки, следование принципам «безопасной» ИВЛ, концепции «открытого легкого», использование положения больного на животе и т. д. [40, 49], смертность при ОРДС не снижается [41].

В настоящее время сурфактант-терапия ОРДС крайне редко используется за рубежом. Это связано с тем, что ни один зарубежный препарат не доказал своей эффективности при III фазе МРКИ у взрослых. Имеются положительные результаты III фазы МРКИ двух препаратов сурфактанта у детей старшего возраста: Salfactant [45] и Surfacen [46]. Российский препарат сурфактант-БЛ прошел многоцентровые неконтролируемые испытания в шести ведущих клиниках Москвы и Санкт-Петербурга (1998–2002 гг.). Показано, что у больных, ответивших на введение препарата положительными сдвигами в оксигенации, индексе повреждения легких и времени нахождения на ИВЛ, достигается снижение смертности до 15,4 %, в 4 раза, при различных вари-

антах развития синдрома [44, 50]. На основании положительных результатов этих клинических испытаний в 2003 г. препарат Сурфактант-БЛ был разрешен Росздравнадзором для лечения ОРДС и успешно используется во многих ОРИТ в России и Республике Беларусь. Дискуссию о возможных причинах неудач III фазы МРКИ ОРДС у взрослых за рубежом мы приведем после рассмотрения результатов клинических испытаний Сурфактант-БЛ и его пострегистрационного изучения при ОРДС у взрослых при прямом и непрямом повреждении легких в различных контингентах больных и пострадавших в ЧС.

4. Результаты многоцентровых неконтролируемых клинических испытаний и пострегистрационных исследований Суфактанта-БЛ при ОРДС

Многоцентровые неконтролируемые клинические испытания препарата Сурфактант-БЛ в гетерогенных группах больных были проведены с 1998 по 2002 г. в шести ведущих клиниках Санкт-Петербурга (клиника ЦНИРРИ МЗ РФ (в н/в РНЦРХТ) — ответственный исполнитель, рук. научной группы по АиР В.В. Осовских; клиника сердечно-сосудистой хирургии ВМедА МО — зав ОРИТ, к.м.н. А.Е. Баутин; клиника военно-полевой хирургии — профессор С.В. Гаврилин) и Москвы (отделение анестезиологии НИИ трансплантологии и искусственных органов РАМН — зав. проф. И.А. Козлов; НИИ хирургии им. А.В. Вишневского — проф. В.В. Лихванцев и д.м.н. В.В. Казеннов; ЦНИИТ РАМН — проф. В.В. Ерохин).

В результате этих испытаний было выяснено, что важнейшими факторами эффективности сурфактант-терапии в комплексном лечении ОРДС являются время начала первого введения препарата и его высокая терапевтическая эффективность. В рамках исследования и лечения 58 больных ОРДС было обнаружено, что 80 % пациентов с широким спектром начального поражения (сепсис, АЖС, посттрансфузионный синдром, реперфузионный синдром, пульмонэктомия, множественная травма, тяжелая пневмония) позитивно ответили на введение препарата. В течение 6–24 часов после начала введения Сурфактанта-БЛ увеличивалось отношение PaO_2/FiO_2 , уменьшался индекс повреждения легких, уменьшалась площадь инфильтрации легких, значительно сокращалось время нахождения больных на ИВЛ (до 6 суток) и, наконец, снижалась летальность с 70 до 15,4 % [44, 50]. В группе больных, не ответивших на введение препарата, не увеличивалось отношение PaO_2/FiO_2 , не снижался индекс повреждения легких. Время нахождения на ИВЛ выживших больных составляло 20–26 суток, летальность была около 70 %. Наличие позитивно ответивших и не ответивших на включение препарата в комплексную терапию ОРДС выяснилось уже на стадии анализа результатов. В исследование были включены одинаковые по тяжести больные: в обеих группах ИО исходно составлял с 100–120 мм рт. ст., состояние больных оценивалось как тяжелый ОРДС. Единственным различием в тактике лечения этих групп оказалось то, что время первого введения препарата после падения ИО ниже

200 мм рт. ст. у позитивно ответивших на введение препарата составило в среднем 18 часов, а не ответивших — 36 часов [44, 50].

Начиная с 2003 года препарат применяется в клинике. За это время были проведены пострегистрационное изучение сурфактанта-БЛ и многочисленные исследования использования препарата при прямом и непрямом повреждении легких. Совершенствовались технологии применения препарата при различных патологических состояниях, отрабатывались способы введения препарата, дозы, продолжительность курса лечения, комбинации с другими фармакологическими, респираторными и не респираторными технологиями [50–52].

Нам кажется уместным остановиться на опыте ряда клиник, регулярно использующих сурфактант-терапию в лечении больных ОРДС.

4.1. Сурфактант-терапия ОРДС на фоне сепсиса, множественной травмы и осложнений после расширенных операций. А.В. Власенко и соавт. [52, 53] изучали эффективность сурфактант-терапии ОРДС при лечении 81 пациента с ОРДС различного генеза. Параметры состояния больных были следующими: LIS = 2,5; APACHE II — 17,6 ± 2,4; SOFA 10,2 ± 2,1; MODS 9,5 ± 1,2 баллов. Авторы оценивали эффективность эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ в разные сроки развития заболевания (от 6 до 78 часов с момента снижения PaO₂/FiO₂ < 200 мм рт. ст.), в том числе в сочетании с приемом «открытия» легких, а также отдельно. Препарат вводили в дозе 6 мг/кг каждые 12 часов до стойкого улучшения газообмена в легких и достижения PaO₂/FiO₂ ≥ 300 мм рт. ст. Авторы отметили, что раннее начало сурфактант-терапии (до 24 часов от манифестации ОРДС) приводит к достоверному улучшению показателей газообмена и биомеханики легких, уменьшению частоты развития нозокомиальной пневмонии, продолжительности ИВЛ и лечения в ОРИТ. Применение препарата в сочетании с маневром «открытия» легких более эффективно, а комбинация различных технологий ведения больных с ОРДС, включающая сурфактант-терапию, позволила снизить смертность от ОРДС до 20 % [53].

4.2. Сурфактант-терапия ОРДС, развившегося вследствие операций на сердце и крупных сосудах. А.Е. Баутин и соавт. [54] изучали эффективность сурфактант-терапии при ОРДС после операций на сердце и аорте. Авторы показали, что применение препарата позволило экстубировать 72,2 % пациентов в группе, получавшей сурфактант-БЛ, тогда как в КГ таких больных было только 47,4 %. Достигнутое улучшение газообмена носило устойчивый характер и привело к снижению летальности до 33,3 % при 52,6 % в КГ. Впоследствии использование комбинации маневра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии позволило снизить смертность до 23 % [51]. За эти исследования А.Е. Баутин получил первую премию Европейского респираторного конгресса в Стокгольме в 2002 году. И.А. Козлов и А.А. Романов также применили раннее введение сурфактанта-БЛ и маневр «мобилизации

альвеол» при операциях на сердце и показали, что в 85,7 % случаев эта комбинация приводит к стойкой нормализации оксигенирующей функции легких [55]. И.А. Козлов, В.Н. Попцов и соавт. [56] использовали ингаляции NO для улучшения оксигенации у 53 больных СОПЛ и ОРДС после кардиохирургических операций. Выяснилось, что 23 из них не отвечали позитивными сдвигами на эту терапию. Добавление эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ этим больным позволило существенно повысить оксигенацию и вывести большинство из них из критического состояния. В группе больных, не получавших сурфактант-БЛ, смертность составила 50 %, а в группе получавших — 39 %. У выживших пациентов (NO + сурфактант-БЛ) длительность ИВЛ составила 8,6 ± 0,9 суток против 13,5 ± 1,6 в группе сравнения (p < 0,05), длительность нахождения в ОРИТ — 11,0 ± 1,6 суток против 16,4 ± 2,0 суток в контрольной группе (p < 0,05) [56].

4.3. Профилактика и лечение ОРДС при ингаляционной травме и ожоговой болезни. Поражение респираторной системы в структуре органной дисфункции при ожогах поверхности тела колеблется в зависимости от площади поражения от 45 до 95 %, а частота ОРДС — от 75 до 90 %. В случае ингаляционной травмы и ее комбинации с ожогами поверхности тела развиваются пневмония и гнойный трахеобронхит в 100 % случаев, а частота ОРДС достигает 60–90 % [57].

М.Ю. Тарасенко и соавт. [58] использовали сурфактант-БЛ для профилактики и лечения ОРДС у 37 больных (от 18 до 60 лет) с тяжелым термохимическим поражением дыхательных путей без тяжелой предшествующей патологии. Площадь ожогов варьировала от 12 до 53 % поверхности тела. Прогноз для жизни у всех пациентов оценивался как неблагоприятный. В основной группе 19 больных получали сурфактант-БЛ в комплексном лечении ожоговой травмы, 18 человек контрольной группы не получали препарат. Всем пострадавшим проводилась стандартная инфузионно-трансфузионная терапия, ионотропная поддержка, необходимая антибактериальная терапия, парентеральное питание. Уровень гемоглобина поддерживался не ниже 100 г/л. Все пациенты находились на ИВЛ с контролем по давлению аппаратами «Пуриган-Беннет-760». У пострадавших контрольной группы на фоне развивающегося ОРДС нарастали явления дыхательной недостаточности. Проводимые интенсивные лечебные мероприятия и усиление агрессивной аппаратной поддержки (FiO₂ — до 0,7–0,8, P_{peak} — до 35–38 см H₂O, ПДКВ — до 10–12 см H₂O) в подавляющем большинстве случаев не приводили к положительному эффекту. 16 из 18 пострадавших контрольной группы погибли в течение первой недели после травмы. Летальность составила 89,9 % [58]. Пациентам основной группы первое введение сурфактанта-БЛ начинали в течение 16–56 часов после поражения (в среднем 32,5 часа). Перед введением основной дозы проводили бронхоальвеолярный лаваж 10 мл разведенного сурфактанта-БЛ (0,1 % эмульсии), затем вводили основную дозу препарата (3 мг/кг) поровну в правый

и левый главные бронхи каждые 12 часов. Сурфактант-терапию прекращали при достижении отношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ мм Hg и возможности проведения ИВЛ с $\text{FiO}_2 < 0,4$. Пострадавшие основной группы были экстубированы на 4–15-е сутки после начала введения сурфактанта-БЛ. Из 19 пациентов выжили 16, несмотря на начальный неблагоприятный прогноз. Летальность в этой группе составила 18,8 % [58].

На основании полученных результатов авторы предложили технологию комплексной сурфактант-терапии ингаляционной травмы [59], которая была использована при оказании помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях, в том числе при пожаре в кафе «Хромая лошадь» в Перми в 2009 году. Сходные результаты лечения больных и пострадавших в чрезвычайных ситуациях с термоингаляционной травмой и больных ОРДС на фоне сепсиса и ожоговой болезни получили также П.А. Брыгин (ожоговый центр НИИ скорой помощи им. Склифосовского) и А.А. Алексеев (ожоговый центр НИИ хирургии им. А.В. Вишневского), а также О.Н. Почепень и соавт. (больница скорой помощи г. Минск) [60]. Сурфактант-терапия при ожогах дыхательных путей используется также на Украине (препарат Сукрим) [61]. Впервые для лечения ингаляционной травмы препарат сурфактанта Alveafact успешно применили N. Pallua и соавт. в 1998 году [62].

4.4. Сурфактант-профилактика ОРДС при расширенных операциях на грудной клетке. О.В. Геккиева и соавт. [63] (Ставропольский онкодиспансер) оценили эффективность профилактического применения сурфактанта-БЛ при осложненном послеоперационном периоде при расширенных операциях на органах грудной полости у онкологических больных. В исследовании были включены 47 пациентов в возрасте от 46 до 64 лет, перенесших расширенные пневмонэктомии или субтотальную резекцию пищевода, с осложненным течением раннего послеоперационного периода (внутриплевральные кровотечения, несостоятельность анастомозов). Эти осложнения потребовали выполнения реторакотомий. Все больные требовали респираторной поддержки в послеоперационном периоде. Использованные параметры ИВЛ соответствовали международным клиническим рекомендациям (2012). Больным

основной группы (37 пациентов) во время реторакотомий и в раннем послеоперационном периоде проводилось профилактическое введение сурфактанта-БЛ, 10 пациентам контрольной группы сурфактант не вводили. Группы не различались по возрасту пациентов и тяжести перенесенных оперативных вмешательств. Сурфактант-БЛ вводили болюсно с помощью фиброbronхоскопа в каждый долевого бронх в суммарной дозе 6 мг/кг на введение. Больным, перенесшим пневмонэктомию, сурфактант вводили в дозе 150 мг в единственное легкое. При необходимости повторное введение сурфактанта-БЛ проводилось на спонтанном дыхании. Проводимая под контролем ежедневной рентгенографии органов грудной полости и газового состава КОС крови интенсивная терапия была идентичной в обеих группах. Исходно (во время реторакотомий) отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ у больных обеих групп не отличалось: в основной группе оно составляло $198,0 \pm 14,3$ мм рт. ст., а в контрольной — $186,0 \pm 13,9$ мм рт. ст. Показатели клинического течения послеоперационного периода ранней реторакотомии приведены в таблице 1 [63].

Важнейшим выводом этого исследования является то, что профилактическое применение сурфактанта-БЛ в раннем послеоперационном периоде при реторакотомиях у больных с высоким риском развития ОРДС вдвое уменьшает продолжительность ИВЛ и нахождения в ОРИТ и предотвращает развитие ВАП и нозокомиальной пневмонии.

4.5. Профилактическое применение препарата сурфактанта при реконструктивных вмешательствах на нисходящем отделе грудной аорты. А.Е. Баутин и соавт. [51, 63] изучили эффективность профилактического применения препарата сурфактанта-БЛ при операциях на нисходящем отделе грудной аорты. Проспективное контролируемое исследование включало 18 пациентов (4 женщины, 14 мужчин) в возрасте 42–63 года. Больным были выполнены реконструктивные операции по поводу расслоений аорты III типа по классификации De Bekey (13), посттравматических ложных аневризм (3) и торакоабдоминальных аневризм I типа по классификации E. Crawford (2). В 8 случаях вмешательства проводились в экстренном порядке в связи с острым развитием расслоения грудной аорты (5), нарушением перфузии спинного мозга и появлением параплегии (1), развитием острой почечной недостаточности (1), формированием ложной посттравматической аневризмы грудного отдела аорты (1). Вмешательства выполняли под общей комбинированной анестезией (7) или тотальной внутривенной анестезией (11). Во всех случаях авторы использовали эндобронхиальную интубацию двухпросветными левосторонними трубками, а однолегочная вентиляция проводилась во время основного этапа операции. В конце операции, перед переводом пациента в ОРИТ, производилась перинтубация однопросветной эндотрахеальной трубкой. ИВЛ проводили в режиме контроля по объему с ДО 9 мл/кг, FiO_2 поддерживали на уровне, достаточном для обеспечения SaO_2 выше

Показатель	Основная группа, n = 37	Контрольная группа, n = 10
Летальность, абс. (%)	9 (24,3 %)	4 (40 %)
Случаи ОРДС, абс. (%)	0*	2 (20 %)
Число случаев ВАП и нозокомиальной пневмонии, абс. (%)	0*	6 (60 %)
Продолжительность ИВЛ, ч	$6,3 \pm 1,8^*$	$14,2 \pm 1,8$
Продолжительность лечения в ОРИТ, ч	$168,6 \pm 75,8^{**}$	$340,8 \pm 134,7$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой.

Таблица 1. Показатели клинического течения послеоперационного периода ранних реторакотомий, выполненных после расширенных вмешательств на органах грудной полости, $M \pm \delta$
Table 1. Clinical indicators in postoperative period of early re-thoracotomies following extensive surgical procedures on chest cavity organs, $M \pm \delta$

95 %. В 15 случаях основной этап операции проводили в условиях параллельного искусственного кровообращения. При трех операциях во время основного этапа дистальная перфузия осуществлялась путем наложения временного шунта.

Девяти пациентам основной группы после индукции анестезии, во время контрольной бронхоскопии, в левый главный бронх вводили сурфактант-БЛ в дозе 3 мг/кг. Девять больных контрольной группы препарат сурфактанта не получали. В обеих группах строго придерживались стандартной анестезиологической тактики и подходов к послеоперационной интенсивной терапии. Группы достоверно не различались по основным исходным характеристикам.

На фоне проводимой респираторной поддержки в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось достоверных различий в значениях PaO_2 и $PaCO_2$ у пациентов обеих групп (табл. 2). В то же время, индекс PaO_2/FiO_2 был достоверно ниже у больных контрольной группы, что свидетельствовало о более выраженном интраоперационном поражении легких. У этих пациентов поддержание адекватной оксигенации требовало применения более высокой FiO_2 . В основной группе не было отмечено случаев развития ОРДС. Только два пациента потребовали продленной (более 24 ч) респираторной поддержки (52 и 74 ч), причинами которой были синдром малого сердечного выброса и тяжелая эндогенная интоксикация, вызванная нарушениями артериального кровоснабжения почек и мезентериального бассейна. Обращало на себя внимание отсутствие случаев ВАП при профилактическом использовании препарата сурфактанта. В контрольной группе в первые сутки после операции были экстубированы только четыре пациента. Пять больных нуждались в продленной респираторной поддержке сроком от 49 до 336 ч, причем в трех случаях ее причиной был ОРДС. В контрольной группе отмечено два случая ВАП, оба пациента с этим осложнением скончались (табл. 2).

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что превентивное введение препарата сурфактанта-БЛ оказывало существенное влияние на течение послеоперационного периода реконструктивных вмешательств на нисходящем отделе грудной аорты. Менее выраженное интраоперационное повреждение легких позволяло достоверно сократить сроки перевода на самостоятельное дыхание и риск прогрессирования поражения до степени ОРДС. Результатом снижения продолжительности респираторной поддержки и уменьшения доли пациентов с ОРДС и ВАП было обнаруженное достоверное снижение сроков пребывания в ОРИТ.

Выполненные исследования профилактического воздействия препарата сурфактанта обнаружили еще один важный результат, а именно его способность повышать резистентность легких к инфекции. При этом если в исследовании, проведенном при вмешательствах на аорте, снижение частоты развития ВАП имело характер тенденции (ни одного случая в группе профилактики и 22,2 % в группе контроля), то при ранних реторакотомиях различие было достоверным

(отсутствие пневмоний в группе профилактики и 60 % в группе контроля).

В современных литературных источниках указывается на риск развития ВАП от 29 до 70 % в зависимости от причины и продолжительности респираторной поддержки, с летальностью, достигающей 27–76 % [64, 65]. Общепринято, что основной причиной ВАП является инвазия микрофлоры в нижние дыхательные пути и паренхиму легких, обусловленная интубацией трахеи и повреждением эпителия ротоглотки, транслокацией флоры из желудка и нарушениями мукоцилиарного клиренса. Исходя из представленных выше данных, можно с большой уверенностью утверждать, что ведущими факторами снижения риска развития ВАП в группах профилактического использования сурфактанта были достоверное сокращение сроков проведения респираторной поддержки и защитные свойства ЛС. Последние включают стимуляцию мукоцилиарного клиренса, активацию альвеолярных макрофагов, прямой антимикробный эффект сурфактант-ассоциированного белка «Д», влияние сурфактанта на различные стороны врожденного и приобретенного локального иммунитета легочной ткани.

4.6. Сурфактант-профилактика первичной дисфункции легочного трансплантата. М.Ш. Хубутия и соавт. [66] (НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского) сообщили, что ведущей клинической задачей после трансплантации легких является профилактика и эффективное лечение первичной дисфункции легочного трансплантата (ПДЛТ). По данным Международной ассоциации трансплантации сердца и легких, ПДЛТ является одной из основных причин смертности (до 50 %) пациентов в первый месяц после трансплантации. Клиническая картина ПДЛТ во многом сходна с ОРДС. Авторы изучили влияние раннего эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ на развитие ПДЛТ после трансплантации легких. Всего обследовали 7 больных в возрасте 24–55 лет ($36,3 \pm 4,0$). Сурфактант-БЛ вводили в долевые, сегментарные и доступные субсегментарные бронхи при помощи фибробронхоскопа.

Показатель	Основная группа, n = 9	Контрольная группа, n = 9
Летальность, абс. (%)	2 (22,2%)	3 (33,3%)
Случаи ОРДС, абс. (%)	0*	3 (33,3%)
Число больных, экстубированных в первые сутки, абс. (%)	7 (77,8%)	4 (44,4%)
Число случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии, абс. (%)	0	2 (22,2%)
Продолжительность ИВЛ, ч	12 (8;16)*	72 (16;96)
Продолжительность лечения в ОРИТ, ч	41 (22;42)*	72 (44;96)

* $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2. Показатели клинического течения послеоперационного периода вмешательств на нисходящем отделе грудной аорты, медиана (25-й;75-й процентиль)
Table 2. Postoperative clinical indicators following surgical procedures on thoracic descending aorta, median (25th, 75th percentile)

Доза сурфактанта-БЛ составляла 300 мг ($5,3 \pm 0,3$ мг/кг). Препарат в этой дозе вводили непосредственно после операции и через 24 и 48 часов. Оказалось, что раннее эндобронхиальное введение сурфактанта-БЛ по схеме 0–24–48 часов сопровождалось достоверным приростом отношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ по отношению к исходному после операции ($p \pm 0,05$). К 48 часам прирост $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ составил 42,7 %. Отмечена тенденция ($p > 0,05$) роста динамической торакопульмональной податливости более чем на 50 %, что характеризовалось снижением степени ПДЛТ ($p > 0,05$). ПДЛТ через 48 часов оценивалась в $1,1 \pm 0,5$ балла, что позволило в 4 случаях из 5 (80,0 %) выполнить экстубацию больного в течение первых 5 суток после трансплантации. Авторы приходят к заключению, что раннее использование сурфактанта-БЛ после трансплантации легких способствовало оптимизации биомеханических свойств и оксигенирующей функции легких.

Несмотря на то что обзор посвящен сурфактант-терапии в условиях хирургической реанимации, кажется приемлемым кратко остановиться на профилактике и терапии ОРДС в акушерско-гинекологической клинике.

4.7. Сурфактант-терапия ОРДС в акушерско-гинекологической клинике. По результатам патологоанатомических вскрытий беременных, рожениц и родильниц, в 90,6 % случаев выявляется морфологическая картина ОРДС. Коэффициент летальности при ОРДС у акушерских больных составляет от 24,4 до 44,0 % [42]. Основными причинами развития ОРДС у беременных являются аспирация желудочного содержимого, воздействие токолитиков, преэклампсия/эклампсия, пиелонефрит, хориоамнионит, эндометрит, септический аборт, тромбоэмболия, эмболия околоплодными водами, бактериальная и вирусная пневмонии, массивные кровотечения и гемотрансфузии [67].

И.И. Кукарская, М.В. Швечкова и соавт. [68] провели исследование 62 акушерских больных, у которых в комплексной терапии ОРДС был использован сурфактант-БЛ. Диагноз ОРДС ставили на основании критериев АЕСК. Прямое повреждение легких зарегистрировано при внебольничной пневмонии на фоне ОРВИ и гриппа А/Н1N1 (2009–2010 гг.) у 12 пациенток (19,4 %) и аспирация желудочного содержимого у 5 больных (8,1 %). Непрямое повреждение легких зарегистрировано при тяжелой преэклампсии у 12 больных (19,4 %), массивной кровопотере, геморрагическом шоке и массивной гемотрансфузии у 18 больных (29,0 %), сепсисе — 10 (16,1 %), эмболии околоплодными водами — 2 (3,2 %) и тяжелой экстрагенитальной патологии — 3 (4,8 %). Все больные ОРДС на фоне ОРВИ и гриппа А/Н1N1 были досрочно родоразрешены в связи со стремительным нарастанием дыхательной недостаточности. Отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ исходно было в пределах 100–150 мм рт. ст., а SpO_2 ниже 90 %. Введение сурфактанта-БЛ на фоне терапии основного заболевания и респираторной поддержки осуществляли тремя способами: 1) эндобронхиально с помощью фибробронхоскопа (по 150 мг в каждый бронх с интервалом 12 часов) — 3 случая (4,8 %);

2) эндотрахеально болюсно через катетер в положении больной на боку, оставляя больную в этом положении на 60–120 мин после введения препарата, затем процедуру повторяли на другом боку — 52 случая (83,9 %), из них у 11 больных — в сочетании с маневром «открытия легких»; 3) ингаляционно через небулайзер по 75 мг через каждые 12 часов у 7 больных (11,3 %). У этих 7 больных риск развития ОРДС рассматривали как высокий, поэтому введение препарата рассматривали как профилактику развития ОРДС. Сурфактант-БЛ вводили в течение 3–4 часов от момента проявлений тяжелой гипоксемии в 17 случаях (27,4 %), 12 часов — 23 (37,1 %), 24 часов — 19,6 (30,6 %) и 48 часов — 3 (4,8 %).

Во всех случаях в течение первых двух часов после введения препарата отмечалось ухудшение показателей газообмена и биомеханических свойств легких. Однако в последующем показатели газообмена постепенно улучшались, и в среднем через 6 часов после эндобронхиального введения препарата отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и сатурация крови достоверно превышали исходные значения. Отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ повышалось до 220–240 мм рт. ст. (увеличение на 80–100 % по отношению к исходному уровню). Уже в течение первых суток комплексной терапии удавалось снизить FiO_2 до 40–50 % и ПДКВ до 8–10 см вод. ст. Поддержание необходимого уровня оксигенации требовало введения сурфактанта-БЛ каждые 12 часов в течение двух-трех суток. Авторы полагают, что ухудшение показателей газов крови сразу после введения препарата обусловлено самой процедурой бронхоскопии и инстилляцией жидкости (эмульсии) в легкие. Сочетанное использование препарата и маневра открытия легких предотвращает эту реакцию.

Авторы подчеркивают, что многолетний опыт применения сурфактант-терапии у акушерских больных показал, что введение сурфактанта-БЛ необходимо продолжать до стойкого улучшения параметров газообмена и рентгенологических данных. Преждевременная отмена сурфактант-терапии при достижении кратковременного положительного эффекта может привести к повторному прогрессированию гипоксемии и, как следствие, развитию синдрома полиорганной недостаточности. За время использования сурфактант-терапии в комплексном лечении СОПЛ и ОРДС с 2005 по 2017 г. из 82 больных ОРДС, получавших лечение в ОРИТ Перинатального центра г. Тюмени, умерли четыре родильницы (летальность 4,8 %), от причин, не связанных с повреждением легких [69].

4.8. Сурфактант-терапия в комплексном лечении ОРДС при вирусных пневмониях. Во время эпидемии свиного гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг. в специальной литературе и средствах массовой информации появлялись сообщения о том, что при развитии тяжелой двусторонней пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1 отмечается существенно большая смертность по сравнению с сезонными эпидемиями. Во многих странах, где проходила эпидемия, смертность больных, находившихся на ИВЛ, составила 41–65 % [70]. Достаточно быстро было выяснено, что группами риска развития тяже-

лой двусторонней пневмонии и ОРДС являются молодые люди до 50 лет (около 50 %), беременные (около 13–15 %) и люди, страдающие ожирением (более 10 %). За рубежом для лечения этих больных использовали противовирусную терапию и комплекс реанимационных мероприятий, в том числе ИВЛ и ЭКМО. Сурфактант-терапию не применяли в связи с отсутствием препаратов сурфактанта, разрешенных для применения у взрослых [35]. Однако имеются данные об исследовании эффективности препарата Curosurf у 24 больных (12 больных в основной и 12 в контрольной группах) в пилотном исследовании в Чехии [71]. Авторы показали существенное уменьшение смертности у пациентов, получавших препарат сурфактанта Curosurf.

В России в ряде регионов использовали сурфактант-терапию для лечения больных гриппом А/Н1N1 с двусторонней пневмонией и ОРДС. Первая работа была опубликована в разгар эпидемии в декабре 2009 г. А.М. Алексеевым и соавт. (инфекционная больница им. С.П. Боткина в Санкт-Петербурге) [72]. Описано лечение 8 тяжелых больных ОРДС на фоне подтвержденного гриппа А/Н1N1 с неблагоприятным прогнозом. Наряду с противовирусной терапией (двойная доза тамифлю по 150 мг 2 раза в сутки), респираторной поддержкой и другими реанимационными мероприятиями пациентам вводили по 150 мг сурфактанта-БЛ два раза в сутки в течение 3–5 дней. Все 8 больных выжили.

В дальнейшем были опубликованы результаты лечения 61 пациента от 22 до 64 лет с тяжелой двусторонней внебольничной пневмонией и ОРДС (грипп А/Н1N1 — эпидемии 2009–2010 и 2015–2016 гг.), в том числе 27 беременных или рожениц. Диагноз был подтвержден эпидемиологически, клинически, рентгенологически, с помощью серологических реакций и ПСР. 14 больных (22,9 %) имели ожирение III–IV степени. Больные были разделены на две группы: 33 человека в основной группе, среди них 18 беременных или рожениц. Контрольная группа включала 28 больных, в том числе 9 беременных или рожениц, с той же степенью тяжести, получавших ту же самую терапию, за исключением сурфактанта-БЛ. В связи с необходимостью проведения ИВЛ в течение длительного времени у 40 % больных выполняли трахеотомию. На 6–8-е сутки пребывания в ОРИТ у большинства больных присоединялась вторичная бактериальная инфекция (гнойное отделяемое из бронхов, результаты микробиологического исследования БАЛ). Поэтому применяли антибиотики широкого спектра действия. У больных отмечалась лейкопения и лимфопения. У всех регистрировали двустороннюю пневмонию и ОРДС. В основной группе больных через 6–8 часов после первого введения сурфактанта-БЛ отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ повышалось с $119 \pm 18,2$ до $223 \pm 22,7$ мм рт. ст. ($P < 0,001$). Улучшение оксигенации крови в течение 24 час комплексной терапии позволяло снизить FiO_2 до 0,4–0,5 и ПДКВ до 10 см H_2O . Поддержание такого уровня оксигенации требовало введения сурфактанта-БЛ каждые 12 часов в течение 3–5 суток. В среднем у выживших больных основной группы длительность ИВЛ составила $14,0 \pm 0,7$ суток,

а в контрольной группе — $27,3 \pm 2,8$ суток ($P < 0,001$). Из 33 больных основной группы умерли три пациента ($9,10 \pm 5,08$ %), в контрольной группе из 28 больных умерли 17 ($60,7 \pm 9,23$ %) ($P < 0,001$). Авторы делают заключение, что включение в комплекс лечения вирусной и вирусно-бактериальной внебольничной пневмонии препарата легочного сурфактанта дает выраженный эффект в отношении улучшения параметров оксигенации, времени нахождения на ИВЛ и летальности [73]. В заключении этой части обзора следует подчеркнуть, что многолетний опыт (всего более 7000 больных) использования сурфактанта-БЛ для профилактики и лечения ОРДС при прямом и непрямом повреждении легких в РФ и республике Беларусь убеждает в эффективности и перспективности использования препаратов сурфактанта для профилактики и лечения ОРДС. Несмотря на высокую эффективность сурфактанта-БЛ при профилактике и лечении ОРДС и включение препарата в Перечень ЖНВЛП, Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ОРДС, Приказ МЗ РФ № 598 от 26.08.2013 «Об утверждении положения о резерве медицинских ресурсов МЗ РФ для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, его номенклатуры и объема», «Формуляр лекарственных средств медицинской службы ВС РФ» 2010 г. и другие официальные документы, ряд отечественных специалистов относится к этой технологии с определенным скепсисом. Такое отношение к сурфактант-терапии ОРДС основывается на ошибочных, с нашей точки зрения, результатах МРКИ препаратов сурфактанта при лечении ОРДС за рубежом. В следующем разделе мы попытаемся более детально осветить опыт зарубежных коллег.

5. Возможные причины отрицательных результатов III фазы многоцентровых клинических испытаний препаратов легочного сурфактанта при лечении ОРДС за рубежом

С 1995 по 2009 г. усилиями нескольких исследовательских групп и ряда крупных фармацевтических компаний были проведены пилотные испытания (контролируемые и неконтролируемые), а также вторая и третья фазы МРКИ различных препаратов легочного сурфактанта в США, Европе, Южно-Африканской Республике и других странах [35]. Как в пилотных исследованиях, так и при анализе второй фазы клинических испытаний препаратов результаты были положительными и внушали оптимизм в дальнейшем широком их использовании. Однако результаты III фазы МРКИ, проведенной по Протоколу, разработанному группой R. Spragg, показали, что как синтетические препараты (Exosurf, Venticute и Surfaxin), так и природные (Surfactant HL-10 и Kalfactant) не снижали смертность при ОРДС у взрослых. В таблице 4 суммированы результаты пилотных испытаний (контролируемых и неконтролируемых) и III фазы МРКИ (табл. 3) различных препаратов легочного сурфактанта.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что практически все препараты применяли в больших или очень больших дозах (вплоть до 400–600 мг/кг) и в ряде исследований в больших объемах (6–8 мл/кг).

Название препарата	n + фаза	Способ введения и дозы	Смертность	Ссылки
Exosurf	725 — III	Ингаляции 5 мг/кг в течение 5 дней	Нет эффекта	Anzueto et al., 1996 [47].
Survanta	59	50–100 мг/кг эндобронхиально	Снижение с 43 до 18,8 %	Gregory et al., 1997 [43]
Infasurf (Kalfaktant)	153 — III Дети до 21 года	2,8 г/м ² эндобронхиально	Снижение	Willson et al., 2005 [45]
Alveofact	27	200–500 мг/кг эндобронхиально	Снижение с 74 до 44 % (расчетный)	Walmrath et al., 2002 [76]
Venticute	488 — III	200–400 мг/кг 4-кратно в течение одних суток	Нет эффекта	Spragg et al., 2004 [35]
Surfactant-HL-10	400 — III	200 мг/кг	Нет эффекта	Kesecioglu et al. 2009 [74]
Surfaxin	22 — II	50–60 мг/кг, лаваж, в объеме 400–600 мл	Снижение	Spragg et al., 2004 [35]
Surfactant-BL	181 — III	10–12 мг/кг в объеме 30–50 мл	Снижение	Rosenberg et al., 2001 [44], Баутин и др. [50] 2002
Pemaktant (Infasurf)	308 — III	30 мг/см роста в 2 аликвоты по 2,7 г (60 мг/мл)	Нет эффекта	Willson, 2015 [77]
Surfacen	42 III — 1 мес. до 18 лет	100 мг/4 мл каждые 8 часов 3 дня (9 доз), 900 мг/кг курс	Снижение	Rodrigues-Moja et al. [46]

Таблица 3. Результаты пилотных и МРКИ препаратов легочного сурфактанта
Table 3. Results of pilot and multicentre randomised controlled trials of pulmonary surfactant preparations

Исключением является препарат сурфактант-БЛ, который использовали в дозе 6 мг/кг, 0,5–1,0 мл/кг, 2 раза в сутки. Использование таких больших доз препаратов легочного сурфактанта опиралось на результаты изучения содержания белков плазмы крови в БАЛ больных ОРДС, находящихся на ИВЛ [74, 75]. На основании обнаружения в БАЛ большого содержания белков плазмы крови, обладающих ингибирующим действием на легочный сурфактант, авторы предположили необходимость применения больших доз препаратов при лечении ОРДС. Они обосновывали это тем, что часть сурфактанта идет на связывание белков плазмы, а часть на проявление терапевтического эффекта. Эти представления с нашей точки зрения являются ошибочными, так как содержание белков плазмы крови в этой работе измеряли в суммарном объеме жидкости (200 мл) БАЛ больных ОРДС, полученной при объединении 10 последовательных порций (10 по 20 мл) БАЛ из язычковой доли легкого [75, 76]. О.А. Розенберг [33] предположил, что многократные последовательные процедуры лаважа легких способствуют поступлению белков плазмы из кровяного русла в альвеолярное пространство через поврежденный альвеолокапиллярный барьер у больных ОРДС из-за искусственно создаваемого градиента концентрации белков плазмы в крови и в альвеолярном пространстве. Проверка этой гипотезы путем измерения отдельно каждой пробы БАЛ (5 порций по 40 мл из язычковой доли) показала, что содержание белка последовательно меняется: порции с большим количеством белка чередуются с порциями с минимальным содержанием [78]. Дополнительным аргументом в пользу применения меньших доз препаратов сурфактанта являются данные о содержании сурфактанта в легких кролика ($7,83 \pm 0,86$ мг/г сухого веса легкого) [79]. У здорового взрослого человека содержание сурфактанта составляет 3–15 мг/кг массы тела [80]. Изучение специфической активно-

сти Сурфактанта-НЛ (препарат сурфактанта человека из амниотической жидкости рожениц) на модели ОРДС у собак показало, что доза 15 мг/кг эффективна для купирования ОДН и восстановления воздушности легких у животных [80].

Такие существенные различия между препаратами легочного сурфактанта в терапевтических дозах обусловлены, с нашей точки зрения, различиями в составе препаратов и, соответственно, в технологии получения [81]. Разработка препаратов легочного сурфактанта для лечения РДС новорожденных и нескольких препаратов для лечения ОРДС у взрослых (Venticute и Surfaxin), описанных в литературе и широко применяющихся на практике, опиралась на два диаметрально противоположных подхода: аналитический и эмпирический. Аналитический метод предполагает, что наличие в препарате одного-двух фосфолипидов (Exosurf, ALEC) или их комбинации с одним пептидом сурфактант-ассоциированных белков «В» или «С» (Surfaxin и Venticute), существенный дефицит которых обнаружен в БАЛ новорожденных с РДС и взрослых с ОРДС, достаточны для проявления терапевтического эффекта. До настоящего времени не доказана эффективность ни одного из синтетических препаратов для лечения РДС новорожденных или лечения ОРДС взрослых. Общим для принципов аналитического подхода является также удаление из природных препаратов холестерина и нейтральных липидов, ухудшающих проявление препаратом способности эффективно снижать поверхностное натяжение воды, что считается важнейшим для обеспечения механики дыхания. Следует напомнить, что многочисленные свойства природного легочного сурфактанта не ограничиваются обеспечением механики дыхания, они также играют важную роль в защите легкого и всего организма от повреждений и обеспечивают врожденный и приобретенный локальный иммунитет легкого. Воспроизвести такой при-

родный комплекс существующими сегодня методами, на который природа и эволюция потратили тысячелетия, по-видимому, не реально. Teush et al. [48] указывают, что сложные по составу препараты эффективнее простых. Именно различиями технологий получения препаратов легочного сурфактанта и способов очистки их от «балластных» примесей обусловлены различия состава и терапевтической эффективности, которая характеризуется в том числе терапевтической дозой препаратов легочного сурфактанта. Второй принцип — эмпирический нам кажется более адекватным. Он опирается на представления о том, что препараты по составу и свойствам должны быть максимального приближены к составу легочного сурфактанта *in situ* — «лечи подобное подобным».

Другой важнейшей ошибкой Протокола МРКИ, разработанного группой R. Spragg, является позднее начало сурфактант-терапии. В Протоколе указывается, что время начала первого введения препарата сурфактанта составляет 48–72 часа после интубации. Развитие ОРДС как при прямом, так и непрямом повреждении легких является процессом стремительным. Несмотря на то что критерии АЕСС и Берлинские критерии определения ОРДС выделяют временной интервал между воздействием на организм и развитием симптомов ОРДС до одной недели — этот интервал различен при разных типах воздействия. Но, начавшись, процесс повреждения легких, развивается очень быстро. Поэтому интервал между интубацией (тяжелое состояние пациента) и временем начала введения сурфактанта не должен быть таким большим. Мы показали, что определяющими для проявления терапевтического эффекта являются первые сутки развития симптомов ОРДС. Сурфактант-БЛ эффективен при лечении ОРДС при первом введении препарата в течение 24 часов от момента падения индекса оксигенации ниже 200 мм рт. ст. и статистически неэффективен уже в течение вторых суток [44, 50].

Grotberg и соавт. [82] выдвинули гипотезу возможной причины неудач третьей фазы МРКИ препаратов легочного сурфактанта при лечении ОРДС. Они предположили, что причиной неэффективности является недостаточный объем вводимой эмульсии препарата. Авторы разработали математическую модель возможного распределения препарата в зависимости от объема вводимой эмульсии. Опираясь на 100-кратные различия в площади поверхности бронхов новорожденного ребенка и взрослого (40 и 4000 м²) и анализируя важнейшие работы по МРКИ препаратов сурфактанта при лечении ОРДС, они предположили, что объем эмульсии 2–4 мл/кг для новорожденного должен, как минимум, соблюдаться и для взрослого, что не учитывается в Протоколе МРКИ. В дискуссии с Grotberg и соавт. мы [83], опираясь на данные МРКИ тех же четырех препаратов сурфактанта (Surfaxin, Venticute, Surfactant HL-10 и Kalfactant), обратили внимание на то, что и при относительно больших объемах вводимых препаратов, вплоть до 6–8 мл/кг, желаемого эффекта снижения смертности при ОРДС у взрослых авторы не наблюдали. В то же время препарат

сурфактант-БЛ вводится в объеме 0,5–1,0 мл/кг и позволяет достичь снижения смертности при ОРДС в пределах 15–20 % [50, 52].

Таким образом, нативность препарата легочного сурфактанта и время начала первого введения являются важнейшими факторами проявления высокого терапевтического эффекта при профилактике и лечении ОРДС у взрослых при прямом и непрямом повреждении легких.

6. Новейшие исследования в области разработки препаратов легочного сурфактанта

В течение последних трех лет появились публикации, указывающие на очередной подъем интереса к созданию новых препаратов легочного сурфактанта для лечения РДС новорожденных и ОРДС взрослых. Новый этап обусловлен экономическими причинами. Так, Kim et al. [84] показали, что рынок для препаратов сурфактанта для лечения новорожденных в США составляет 120 млн, а для лечения ОРДС взрослых — 4 млрд долларов США ежегодно. Это позволяет уверенно инвестировать финансовые средства в исследования. Авторы подчеркивают, что наиболее важно идти по пути создания синтетических препаратов, так как последние не требуют животного сырья, безопасны в отношении инфекций и существенно дешевле в производстве. Исследователи из Южной Кореи разработали три синтетических препарата ЛС на основе дипальмитоилфосфатидилхолина, фосфатидилглицерина и пептидов сурфактант-ассоциированных белков «В» и «С», причем в двух препаратах содержалось по одному пептиду «В» или «С», а в третьем оба пептида встроены в фосфолипиды. Авторы [85] показали, что препарат легочного сурфактанта, содержащий оба пептида, обладает существенно большей активностью снижать поверхностное натяжение в сравнении с первыми двумя и сравним с известным природным препаратом Surfacten [32]. Препарат обладает также большей скоростью абсорбции и более эффективно распределяется на поверхности альвеол в сравнении с препаратами, содержащими один пептид [85]. David G. Sweet et al. [86] исследовали безопасность и толерантность этого препарата с рабочим названием CHF5633 (производитель — Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy) и получили хорошие результаты. Они полагают, что эти данные могут быть положены в основу МРКИ по изучению эффективности препарата CHF5633 для лечения ОРДС взрослых. В настоящее время возник большой интерес к изучению возможности применения порошковых носителей для препаратов легочного сурфактанта, которые, как полагают, позволят шире применять неинвазивную ИВЛ и СИПАП у новорожденных [87].

Заключение

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что природные препараты легочного сурфактанта, близкие по составу и свойствам легочному сурфактанту *in situ*, или нативные, являются важным компонентом в комплексной профилактике и лечении ОРДС, в том

числе в хирургической реанимации. Они эффективны при своевременном, т.е. раннем введении и в большом проценте случаев предотвращают развитие вентилятор-индуцированной и нозокомиальной пневмоний, приводят к снижению времени нахождения больных на ИВЛ и в ОРИТ и существенному снижению смертности.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Clements J.A. Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957;95(1):170–2. DOI: 10.3181/00379727.95.23156
- 2 King R.J., Clements J.A. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. *Am J Physiol.* 1972;223(3):715–26. PMID: 506862
- 3 Bangham A.D. Artificial lung expanding compound (ALECsm). In: Lasic D.D., Papahadjopoulos D. (editors). *Medical applications of liposomes.* Elsevier Science; 1998. P. 452–5. DOI: 10.1016/B978-044482917-7/500260
- 4 Schürch S., Goerke J., Clements J.A. Direct determination of volume and time dependence of alveolar surface tension in excised lungs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978;75(7):3417–20. PMID: 277943
- 5 Bonchuk-Dayanikli P., Tausch W.H. Essential and nonessential constituents of exogenous surfactants. In: Robertson B., Tausch H.W. (editors). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease.* New York: Marcel Dekker Inc; 1995. P. 217–38.
- 6 Sanders R.L. The composition of pulmonary surfactant. In: Farrell P.M. (editor). *Lung development: Biological and clinical perspectives.* New York: Academic Press; 1982. P. 193–210.
- 7 Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(4):990–8. DOI: 10.1164/ajrccm/138.4.990
- 8 Knorr A., Gray M.E., Hull W.M., Whitsett J.A., Stahlman M.T. Developmental expression of SP-A and SP-A mRNA in the proximal and distal respiratory epithelium in the human fetus and newborn. *J Histochem Cytochem.* 1993;41(9):1311–19. PMID: 8354874
- 9 Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких. *Общая реаниматология.* 2007;3(1):66–77. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-1-66-77
- 10 Cocksgutt A., Absolom D., Possmayer F. The role of palmitic acid in pulmonary surfactant: enhancement of surface activity and prevention of inhibition by blood proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1085(2):248–56. DOI: 10.1016/0005-2760(91)90101-M
- 11 Orgeig S., Daniels C.B. The roles of cholesterol in pulmonary surfactant: insights from comparative and evolutionary studies. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2001;129(1):75–89. DOI: 10.1016/S1095-6433(01)00307-5
- 12 van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Tausch H.W. (editors). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease.* New York: Marcel Dekker Inc; 1995. P. 75–84.
- 13 Phelps D.S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001;20(4):269–74. DOI: 10.1080/152279501750412225
- 14 van Iwaarden J.F., Claassen E., Jeurissen S.H., Haagsman H.P., Kraal G. Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24(4):452–8. DOI: 10.1165/ajrcmb.24.4.4239
- 15 Ikegami M. SP-B protects lung from inflammation. *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* 2004;13(1):45–7. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0071OC
- 16 Clark H., Palaniyar N., Strong P., Edmondson J., Hawgood S., Reid K.B. Surfactant protein reduces alveolar macrophage apoptosis in vivo. *J Immunol.* 2002;169(6):2892–9. DOI: 10.4049/jimmunol.169.6.2892
- 17 Halliday H.L. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol.* 2008;28:47–56. DOI: 10.1038/jp.2008.50
- 18 Avery M.E., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child.* 1959;97(5Pt1):517–23. DOI: 10.1001/archpedi.1959.02070010519001
- 19 Northway W.H. Jr, Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med.* 1967;276:357–68. DOI: 10.1056/NEJM196702162760701
- 20 Cherukupalli K., Larson J.E., Rotschild A., Thurlbeck W.M. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22(4):215–21. PMID: 8905882
- 21 Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;290(7511):319–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7
- 22 Lewis J.F., Jobe A.H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(1):218–33. DOI: 10.1164/ajrccm/147.1.218
- 23 Schmidt R., Meier U., Yabut Perez M., Walrath D., Grimminger F., Seeger W., et al. Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;163(1):95–100. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.9903029
- 24 Griesse M., Birrer P., Demirsoy A. Pulmonary surfactant in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 1997;10(9):1983–97. DOI: 10.1183/09031936.97.10091983
- 25 McCormack F.X., King T.E. Jr, Voelker D.R., Robinson P.C., Mason R.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(1):160–9. DOI: 10.1164/ajrccm/144.1.160
- 26 Oyarzun M.J., Stevens P., Clemens J.A. Effect of lung collapse on alveolar surfactant in rabbits subjected to unilateral pneumothorax. *Exp Lung Res.* 1990;15(6):909–24. DOI: 10.3109/01902148909069635
- 27 Hallman M., Maasilta P., Kivisaari L., Mattson K. Changes in surfactant in bronchoalveolar lavage fluid after hemithorax irradiation in patients with mesothelioma. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(4 Pt 1):998–1007. DOI: 10.1164/ajrccm/141.4.Pt_1.998
- 28 Hohlfeld J.M., Ahlf K., Enhornig G., Balke K., Erpenbeck V.J., Petschallies J., et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in asthmatics after segmental allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):1803–9. DOI: 10.1164/ajrccm.159.6.9806145
- 29 Devendra G., Spragg R.G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir Res.* 2002;3(1):19. DOI: 10.1186/rr168
- 30 Günther A., Schmidt R., Nix F., Yabut Perez M., Guth C., Rosseau S., et al. Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1999;14(3):565–73. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14c14.x
- 31 Ерохин В.В., Романова Л.К. Сурфактантная система легких. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.). *Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей.* М.: Медицина; 2000. С. 167–81.
- 32 Fujiwara T., Maeta H., Chida S., Morita T., Watabe Y., Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet.* 1980;1(8159):55–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(80)90489-4
- 33 Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть II). *Общая реаниматология.* 2014;10(5):69–86. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-5-69-86
- 34 Lachmann B. Surfactant replacement in acute respiratory failure: Animal studies and first clinical trials. In: Lachmann B. (editor). *Surfactant replacement therapy.* New York: Springer Verlag; 1987. P. 212–20.
- 35 Spragg R.G. Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI. *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* 2004;13(1):88–90.
- 36 Зильбер А.П. Синдром острого легочного повреждения. В кн.: Зильбер А.П. *Этюдсы реаниматорной медицины.* М.: МЕДпресс-информ; 2007. С. 478–530.
- 37 Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., et al. The American European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3Pt1):818–24. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
- 38 Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: Berlin definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–33. DOI: 10.1001/jama.2012.5669
- 39 Баутин А.Е., Розенберг О.А., Сумин С.А. Острый респираторный дистресс-синдром. В кн.: Сумин С.А., Шаповалов К.Г. (ред.). *Анестезиология и реаниматология.* М.: МИА; 2018. С. 103–19.
- 40 Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2007;3(5–6):5–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-7-9
- 41 Eworuke E., Major J.M., Gilbert McClain L.I. National incidence rates for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006–2014). *J Crit Care.* 2018;47:192–7. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2018.07.002
- 42 Касиль В.Л., Савичева Ю.Ю. Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 150 с.
- 43 Gregory T.J., Steinberg K.P., Spragg R., Gadek J.E., Hyers T.M., Longmore W. J., et al. Bovine surfactant therapy for patients with

- acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1309–15. DOI: 10.1164/ajrc-cm.155.4.9105072
- 44 Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskikh V.V., Tsibulkin E.K., Gavrilin S.V., Kozlov I.A., et al. When to start surfactant therapy (STherapy) of acute lung injury? *Eur Respir J.* 2001;18(Suppl 38):153.
- 45 Willson D.F., Thomas N.J., Markovitz B.P., Bauman L.A., DiCarlo J.V., Pon S., et al. Pediatric acute lung injury and sepsis investigators. Effect of exogenous surfactant (Calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(4):470–6. PMID: 15671432
- 46 Rodríguez-Moya V.S., Machado-Lubián María del C., Barrese-Pérez Y., Ávila-Albuérne Y., Uranga-Piña R., Blanco-Hidalgo O., et al. Cuban exogenous pulmonary surfactant in treatment of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Int J Cuban Health Med.* 2017;19(2–3):24–31. DOI: 10.1590/medicc.2017.1902030006
- 47 Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K., Weg J.G., Wiedemann H.P., Raventós A.A., et al. Aerosolized surfactant in adults with septic induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334(22):1417–21. PMID: 8618579
- 48 Taesch H.W., Karen L.U., Ramirez-Schrempf D. Improving pulmonary surfactants. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;11:15–8.
- 49 Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992;18(6):319–21. DOI: 10.1007/BF01694358
- 50 Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г., Гранов Д.А., Козлов И.А., Ерохин В.В. и др. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-ВЛ для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2002;(2):18–23.
- 51 Баутин А.Е., Наумов А.Б., Рубинчик В.Е., Осовских В.В., Этин В.Л., Розенберг О.А. Применение препарата экзогенного сурфактанта в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга: от разработки методик к эволюции лечебной тактики. *Трансляционная медицина.* 2014;(1):92–7. DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-1-92-97
- 52 Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н. и др. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология.* 2011;(3):5. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-3-5
- 53 Власенко А.В., Остапченко Д.А., Мороз В.В., Розенберг О.А., Закс И.О., Линев Д.В. Применение Сурфактанта ВЛ у взрослых больных с острым респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология.* 2005;1(6):21–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-6-21-29
- 54 Bautin A., Khubulava G., Kozlov I., Poptsov V., Osovskikh V., Seiliev A., et al. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery. *J Liposome Res.* 2006;16(3):265–72. DOI: 10.1080/08982100600850997
- 55 Козлов И.А., Романов А.А. Маневр открытия («мобилизация») альвеол при интраоперационном нарушении оксигенирующей функции легких у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология.* 2007;(2):27–31.
- 56 Козлов И.А., Попцов В.Н. Сочетанная терапия оксидом азота и Сурфактантом-ВЛ при остром респираторном дистресс-синдроме после операций с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология.* 2005;1(1):15–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-1-15-19
- 57 Шлык И.В., Крылов К.М., Зуева Л.П., Стасова Н.Б. Эпидемиологический мониторинг в отделении ожоговой реанимации. *Инфекции в хирургии.* 2008;6(3):23–8.
- 58 Tarasenko M., Shpakov I., Kallistov D., Venevetinov I., Akulinov E., Tikhonov A., et al. Surfactant therapy — the real chance to survive for the patients with severe inhalation injury. *Eur Respir J.* 2004;24(Suppl 48):4127.
- 59 Tarasenko M.Ю., Шпак И.Ф., Акулинов Е.Е., Адмакин А.Л., Петрачков С.А., Гранов Д.А. и др. Способ лечения ингаляционных поражений: пат. 2238757 РФ, 2003.
- 60 Почепень О.Н., Золотухина Л.В., Земец Е.А., Трояновский Е.С. Опыт применения Сурфактанта-ВЛ при прямом и непрямым повреждению легких у пациентов с обширными ожогами в Республике Беларусь. *Скорая медицинская помощь.* 2011;12(3):44–7.
- 61 Пылаев А.В., Бабанин А.А. Применение заместительной сурфактантной терапии в комплексном лечении синдрома острого легочного повреждения при термингаляционном поражении. *Таврический медико-биологический вестник.* 2010;13(4):150–4.
- 62 Pallua N., Warbanow K., Noah E.M., Machens H.G., Poets C., Bernhard W., et al. Intrabronchial surfactant application in cases of inhalation injury: First results from patients with severe burns and ARDS. *Burns.* 1998;24(3):197–206. DOI: 10.1016/S03054179(97)001125
- 63 Геккиева О.В., Баутин А.Е., Осовских В.В., Трегубова И.В., Козетинский Р.А., Сейлиев А.А. и др. Профилактическое применение препарата сурфактанта при операциях на органах грудной полости с высоким риском развития дыхательной недостаточности. *Доктор.Ру.* 2016;(12):38–43.
- 64 Leone M., Delliaux S., Bourgoin A., Albanese J., Garnier F., Boyadjev I., et al. Risk factors for late-onset ventilator-associated pneumonia in trauma patients receiving selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* 2005;16:64–70. DOI: 10.1007/s00134-004-2514-z
- 65 Forel J., Voillet F., Pulina D. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care.* 2012;16:R65. DOI: 10.1186/cc11312
- 66 Хубутия М.Ш., Романов А.А., Курилова О.А., Тимербаев В.Х., Первакова Э.И., Поплавский И.В. и др. Раннее использование Сурфактанта-ВЛ при трансплантации легких. *Общая реаниматология.* 2013;9(2):12–7. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-12-17
- 67 Cole D.E., Taylor T.L., McCullough D.M., Shoff C.T., Derdak S. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33(10Suppl):S269–78. PMID: 16215347
- 68 Кукарская И.И., Швечкова М.В., Кураченко И.И., Савва К.Н. Опыт применения Сурфактанта-ВЛ при СОПЛ/ОРДС у акушерских больных. *Медицинская наука и образование Урала.* 2012;13(1):61–3.
- 69 Швечкова М.В. Клинические особенности и интенсивная терапия респираторного дистресс-синдрома в акушерстве: дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень; 2017.
- 70 Napolitano L.M., Park P.K., Raghavendran K., Bartlett R.H. Nonventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 A/H1N1 influenza and severe respiratory failure. *Crit Care Med.* 2010;38(4Suppl):74–90. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cc5373
- 71 Novak J. Сурфактант-терапия ОРДС на фоне гриппа А/H1N1. В кн.: 14-я Всерос. конф. с междунар. участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях». М.; 2012.
- 72 Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А (H1N1), осложненного пневмонией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2009;6(6):35–9.
- 73 Алексеев А.М., Яковлев А.А., Швечкова М.В., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Розенберг О.А. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/H1N1. *Забайкальский медицинский журнал.* 2011;(1): 23–7.
- 74 Kesecioglu J., Beale R., Stewart T.E., Findlay G.P., Roubly J.J., Holzappel L., et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):989–94. DOI: 10.1164/rccm.200812-1955OC
- 75 Günther A., Schmidt R., Harodt J., Schmehl T., Walmrath D., Ruppert C., et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact of biophysical and biochemical surfactant properties. *Eur Respir J.* 2002;19(5):797–804. PMID: 12030716
- 76 Walmrath D., Grimminger F., Pappert D., Knothe C., Obertacke U., Benzinger A., et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and septic shock: impact on gas exchange and haemodynamics. *Eur Respir J.* 2002;19(5):805–10. DOI: 10.1183/09031936.02.00243402
- 77 Willson D.F., Truweit J.D., Conaway M.R., Traul C.S., Egan E.E., Egan Edmund E. The adult calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Chest.* 2015;148(2):356–64. DOI: 10.1378/chest.14-1139
- 78 Баутин А.Е., Солнцев В.Н., Наумов А.Б., Гарибянов А.Ф., Валькович А.А., Осовских В.В. и др. Изменение проницаемости альвеолакапиллярной мембраны и состояния комплекса легочного сурфактанта во время операций на сердце и аорте. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2010;7(5):11–7.
- 79 Oulton M., Fraser M., Dolphin M., Yoon R., Faulkner G. Quantification of surfactant pool sizes in rabbit lung during perinatal development. *J Lipid Res.* 1986;27:602–12. PMID: 3755745
- 80 Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А., Лебедева Е.С., Дубровская В.Ф., Валькович А.А. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1998;126(10):455–8.
- 81 Розенберг О.А., Сейлиев А.А., Гранов Д.А., Волчков В.А. Способ получения сурфактанта из легких крупного рогатого скота: пат. 2198670 РФ, 2002.
- 82 Grothberg J.B., Filoche M., Willson D.F., Raghavendran K., Notter R.H. Did reduced alveolar delivery of surfactant contribute to negative results in adults with acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):538–40. DOI: 10.1164/rccm.201607-1401LE
- 83 Rosenberg O.A., Bautin A.E., Seiliev A.A. Late start of surfactant therapy and surfactant drug composition as major causes of failure of phase III multi-center clinical trials of surfactant therapy in adults with ARDS. *Int J Biomed.* 2018;8(3):233–4. DOI: 10.21103/Article8(3)_Lex
- 84 Kim H.C., Won Y.Y. Clinical, technological, and economic issues associated with developing new lung surfactant therapeutics. *Biotech Adv.* 2018;36(4):1185–93. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.03
- 85 Yong-Sung Choi, Sung-Hoon Chung, Chong-Woo Bae. A combination of short and simple surfactant protein B and C analogues as a new synthetic surfactant: in vitro and animal experiments. *Yonsei Med J.* 2017;58(4):823–8. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.4.823

- 86 Sweet D.G., Turner M.A., Straňák Z., Plavka R., Pau C., Stenson Ben J., et al. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(6):497–503. DOI: 10.1136/archdischild-2017-312722
- 87 Walther F.J., Gupta M., Lipp M.M., Chan H., Krzewick J., Gordon L.M., et al. Aerosol delivery of dry powder synthetic lung surfactant to surfactant-deficient rabbits and preterm lambs on non-invasive respiratory support. *Gates Open Research.* 2019;3:6. DOI: 10.12688/gatesopenres.12899.1
- ## References
- Clements J.A. Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957;95(1):170–2. DOI: 10.3181/00379727.95.23156
 - King R.J., Clements J.A. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. *Am J Physiol.* 1972;223(3):715–26. PMID: 506862
 - Bangham A.D. Artificial lung expanding compound (ALEC™). In: Lasic D.D., Papahadjopoulos D. (editors). *Medical applications of liposomes.* Elsevier Science; 1998. P. 452–5. DOI: 10.1016/B978-0444829177/500260
 - Schürch S., Goerke J., Clements J.A. Direct determination of volume and time dependence of alveolar surface tension in excised lungs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978;75(7):3417–20. PMID: 277943
 - Bonchuk-Dayanikli P., Tausch W.H. Essential and nonessential constituents of exogenous surfactants. In: Robertson B., Tausch H.W. (editors). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease.* New York: Marcel Dekker Inc; 1995. P. 217–38.
 - Sanders R.L. The composition of pulmonary surfactant. In: Farrell P.M. (editor). *Lung development: Biological and clinical perspectives.* New York: Academic Press; 1982. P. 193–210.
 - Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(4):990–8. DOI: 10.1164/ajrccm/138.4.990
 - Knorr A., Gray M.E., Hull W.M., Whitsett J.A., Stahlman M.T. Developmental expression of SP-A and SP-A mRNA in the proximal and distal respiratory epithelium in the human fetus and newborn. *J Histochem Cytochem.* 1993;41(9):1311–19. PMID: 8354874
 - Rozenberg O.A. Lung surfactant and its use in lung diseases. *General Reanimatology.* 2007;3(1):66–77 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2007-1-66-77
 - Cocksgutt A., Absolom D., Possmayer F. The role of palmitic acid in pulmonary surfactant: enhancement of surface activity and prevention of inhibition by blood proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1085(2):248–56. DOI: 10.1016/0005-2760(91)90101-M
 - Orgeig S., Daniels C.B. The roles of cholesterol in pulmonary surfactant: insights from comparative and evolutionary studies. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2001;129(1):75–89. DOI: 10.1016/S1095-6433(01)00307-5
 - van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Tausch H.W. (editors). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease.* New York: Marcel Dekker Inc; 1995. P. 75–84.
 - Phelps D.S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001;20(4):269–74. DOI: 10.1080/152279501750412225
 - van Iwaarden J.F., Claassen E., Jeurissen S.H., Haagsman H.P., Kraal G. Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24(4):452–8. DOI: 10.1165/ajrcmb.24.4.4239
 - Ikegami M. SP-B protects lung from inflammation. *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* 2004;13(1):45–7. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0071OC
 - Clark H., Palaniyar N., Strong P., Edmondson J., Hawgood S., Reid K.B. Surfactant protein reduces alveolar macrophage apoptosis in vivo. *J Immunol.* 2002;169(6):2892–9. DOI: 10.4049/jimmunol.169.6.2892
 - Halliday H.L. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol.* 2008;28:47–56. DOI: 10.1038/jp.2008.50
 - Avery M.E., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child.* 1959;97(5Pt1):517–23. DOI: 10.1001/archpedi.1959.02070010519001
 - Northway W.H. Jr, Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med.* 1967;276:357–68. DOI: 10.1056/NEJM196702162760701
 - Cherukupalli K., Larson J.E., Rotschild A., Thurlbeck W.M. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22(4):215–21. PMID: 8905882
 - Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;290(7511):319–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7
 - Lewis J.F., Jobe A.H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(1):218–33. DOI: 10.1164/ajrccm/147.1.218
 - Schmidt R., Meier U., Yabut Perez M., Walrath D., Grimminger F., Seeger W., et al. Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;163(1):95–100. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.9903029
 - Griese M., Birrer P., Demirsoy A. Pulmonary surfactant in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 1997;10(9):1983–97. DOI: 10.1183/09031936.97.10091983
 - McCormack F.X., King T.E. Jr, Voelker D.R., Robinson P.C., Mason R.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(1):160–9. DOI: 10.1164/ajrccm/144.1.160
 - Oyarzun M.J., Stevens P., Clemens J.A. Effect of lung collapse on alveolar surfactant in rabbits subjected to unilateral pneumothorax. *Exp Lung Res.* 1990;15(6):909–24. DOI: 10.3109/01902148909069635
 - Hallman M., Maasilta P., Kivisaari L., Mattson K. Changes in surfactant in bronchoalveolar lavage fluid after hemithorax irradiation in patients with mesothelioma. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(4 Pt1):998–1007. DOI: 10.1164/ajrccm/141.4_Pt1.998
 - Hohlfeld J.M., Ahlf K., Enhorning G., Balke K., Erpenbeck V.J., Petschallies J., et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in asthmatics after segmental allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):1803–9. DOI: 10.1164/ajrccm.159.6.9806145
 - Devendra G., Spragg R.G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir Res.* 2002;3(1):19. DOI: 10.1186/rr168
 - Günther A., Schmidt R., Nix F., Yabut Perez M., Guth C., Rosseau S., et al. Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1999;14(3):565–73. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14c14.x
 - Erokhin V.V., Romanova L.K. Pulmonary surfactant system. In: Erokhin V.V., Romanova V.V. (editors). *Lung cellular biology in health and disease. A manual for physicians.* Moscow: Meditsina Publ.; 2000. P. 167–181 (In Russ.).
 - Fujiwara T., Maeta H., Chida S., Morita T., Watabe Y., Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet.* 1980;1(8159):55–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(80)90489-4
 - Rozenberg O.A. Pulmonary surfactants for acute and chronic lung diseases (Part II). *General Reanimatology.* 2014;10(5):69–86 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2014-5-69-86
 - Lachmann B. Surfactant replacement in acute respiratory failure: Animal studies and first clinical trials. In: Lachmann B. (editor). *Surfactant replacement therapy.* New York: Springer Verlag; 1987. P. 212–20.
 - Spragg R.G. Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI. *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* 2004;13(1):88–90.
 - Zil'ber A.P. The syndrome of acute lung injury. In: Zil'ber A.P. *Sketches of respiratory medicine.* Moscow: MEDpress-inform; 2007. P. 478–530 (In Russ.).
 - Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., et al. The American European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3Pt1):818–24. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
 - Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: Berlin definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–33. DOI: 10.1001/jama.2012.5669
 - Bautin A.E., Rozenberg O.A., Sumin S.A. Acute respiratory distress syndrome In: Sumin S.A., Shapovalov K.G. (editors). *Anesthesiology and Reanimatology.* Moscow: MIA; 2018. P. 103–19 (In Russ.).
 - Moroz V.V., Golubev A.M. Classification of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology.* 2007;3(6):7–9 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-7-9
 - Eworuke E., Major J.M., Gilbert McClain L.I. National incidence rates for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006–2014). *J Crit Care.* 2018;47:192–7. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.07.002
 - Kassil' V.L., Sapicheva Y.U. Acute respiratory distress syndrome and hypoxemia. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 150 p. (In Russ.).
 - Gregory T.J., Steinberg K.P., Spragg R., Gadek J.E., Hyers T.M., Longmore W.J., et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1309–15. DOI: 10.1164/ajrc-cm.155.4.9105072
 - Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskich V.V., Tsubulkin E.K., Gavrilin S.V., Kozlov I.A., et al. When to start surfactant therapy (STtherapy) of acute lung injury? *Eur Respir J.* 2001;18(Suppl 38):153.
 - Willson D.F., Thomas N.J., Markovitz B.P., Bauman L.A., DiCarlo J.V., Pon S., et al. Pediatric acute lung injury and sepsis investigators. Effect of

- exogenous surfactant (Calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(4):470–6. PMID: 15671432
- 46 Rodríguez-Moya V.S., Machado-Lubián María del C., Barrese-Pérez Y., Ávila-Albuérne Y., Uraña-Piña R., Blanco-Hidalgo O., et al. Cuban exogenous pulmonary surfactant in treatment of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Int J Cuban Health Med*. 2017;19(2-3):24–31. DOI: 10.1590/medic.2017.1902030006
- 47 Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K., Weg J.G., Wiedemann H.P., Raventós A.A., et al. Aerosolized surfactant in adults with septic induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1417–21. PMID: 8618579
- 48 Taesch H.W., Karen L.U., Ramirez-Schrempp D. Improving pulmonary surfactants. *Acta Pharmacol Sin*. 2002;11:15–8.
- 49 Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992;18(6):319–21. DOI: 10.1007/BF01694358
- 50 Bautin A.E., Osovskikh V.V., Khubulava G.G., Granov D.A., Kozlov I.A., Erokhin V.V., et al. Multicenter clinical trials of surfactant-BL for the treatment of adult respiratory distress syndrome. *Clinical research of drugs in Russia*. 2002;(2):18–23 (In Russ.).
- 51 Bautin A.E., Naumov A.B., Rubinchik V.E., Osovskikh V.V., Etn V.L., Rosenberg O.A. Applying of the exogenous surfactant in the cardiac surgery clinics of St. Petersburg: from the technology to the evolution of therapeutic strategy. *Translational Medicine*. 2014;(1):92–7 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-1-92-97
- 52 Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G., Bulatov N.N., et al. The pathogenesis and differential diagnosis of acute respiratory distress syndrome induced by direct and indirect etiological factors. *General Reanimatology*. 2011;7(3):5 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2011-3-5
- 53 Vlasenko A.V., Ostapchenko D.A., Moroz V.V., Rozenberg O.A., Zaks I.O., Linev D.V. Use of Surfactant-BL in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*. 2005;1(6):21–9 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2005-6-21-29
- 54 Bautin A., Khubulava G., Kozlov I., Poptsov V., Osovskikh V., Seiliev A., et al. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery. *J Liposome Res*. 2006;16(3):265–72. DOI: 10.1080/08982100600850997
- 55 Kozlov I.A., Romanov A.A. Alveolar opening maneuver (mobilization) in intraoperative pulmonary oxygenizing dysfunction in cardio-surgical patients. *Russian journal of anesthesiology and reanimatology*. 2007;2:27–31 (In Russ.).
- 56 Kozlov I.A., Poptsov V.N. Combined therapy with nitric oxide and Surfactant-BL for acute respiratory distress syndrome after operations using extracorporeal circulation. *General Reanimatology*. 2005;1(1):15–9 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2005-1-15-19
- 57 Shlyk I.V., Krylov K.M., Zueva L.P., Stasova N.B. Epidemiological monitoring in a burn intensive care unit. *Infections in Surgery*. 2008;6(3):23–8 (In Russ.).
- 58 Tarasenko M., Shpakov I.G., Kallistov D., Venevetinov I.G., Akulinov E., Tikhonov A., et al. Surfactant therapy — the real chance to survive for the patients with severe inhalation injury. *Eur Respir J*. 2004;24(Suppl 48):4127.
- 59 Tarasenko M.Yu., Shpakov I.F., Akulinov E.E., Admakin A.L., Petrachkov S.A., Granov D.A., et al. Treatment option for inhaled lesions. *Russian Federation Patent RU 2238757*; Jun. 24, 2003 (In Russ.).
- 60 Pochepen O.N., Zolotuhina L.V., Zemic E.A., Troyanovskiy E.S. The use of surfactant-BL in treatment of inhalation injury after severe burns. *Emergency medical care*. 2011;12(3):44–7 (In Russ.).
- 61 Pylaev A.V., Babanin A.A. Use of surfactant replacement therapy in the combination treatment of acute lung injury syndrome in the presence of thermal inhalation injury. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2010;13(4):150–4 (In Russ.).
- 62 Pallua N., Warbanow K., Noah E.M., Machens H.G., Poets C., Bernhard W., et al. Intrabronchial surfactant application in cases of inhalation injury: First results from patients with severe burns and ARDS. *Burns*. 1998;24(3):197–206. DOI: 10.1016/S03054179(97)001125
- 63 Gekkieva O.V., Bautin A.E., Osovskikh V.V., Tregubova I.V., Kozetinskij R.A., Seiliev A.A., et al. Preventive treatment with surfactant in thoracic surgeries associated with high risk of respiratory failure. *Doktor.Ru*. 2016;(12):38–43 (In Russ.).
- 64 Leone M., Delliaux S., Bourgoin A., Albanese J., Garnier F., Boyadjev I., et al. Risk factors for late-onset ventilator-associated pneumonia in trauma patients receiving selective digestive decontamination. *Intensive Care Med*. 2005;16:64–70. DOI: 10.1007/s00134-004-2514-z
- 65 Forel J., Voillet E., Pulina D. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care*. 2012;16:R65. DOI: 10.1186/cc11312
- 66 Khubutiya M.Sh., Romanov A.A., Kurilova O.A., Timerbayev V.Kh., Pervakova E.L., Poplavskiy I.V., et al. Early use of Surfactant-BL after lung transplantation. *General Reanimatology*. 2013;9(2):12–7 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-12-17
- 67 Cole D.E., Taylor T.L., McCullough D.M., Shoff C.T., Derdak S. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005;33(10Suppl):S269–78. PMID: 16215347
- 68 Kukarskaya I.I., Shvechkova M.V., Kuratsenko I.I., Savva K.N. Experience with Surfactant-BL in obstetric patients with ALJ/ARDS. *Medical Science and Education of Ural*. 2012;13(1):60–2. (In Russ.).
- 69 Shvechkova M.V. Clinical features and intensive care of respiratory distress syndrome in obstetrics [dissertation]. Tyumen; 2017 (In Russ.).
- 70 Napolitano L.M., Park P.K., Raghavendran K., Bartlett R.H. Nonventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 A/H1N1 influenza and severe respiratory failure. *Crit Care Med*. 2010;38(4Suppl):74–90. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cc5373
- 71 Novak J. Surfactant treatment for A/H1N1 induces ARDS. In: 14th All-Russian Conference with International Participation on Life Support in Critical Conditions. Moscow; 2012 (In Russ.).
- 72 Alekseyev A.M., Shupinsky O.V., Khrapov K.N. Intensive therapy in patients with severe influenza A(H1N1) complicated by pneumonia. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2009;6(6):35–9 (In Russ.).
- 73 Alekseyev A.M., Yakovlev A.A., Shvechkova M.V., Seiliev A.A., Volchok V.A., Rozenberg A.O. Surfactant therapy for A/H1N1 virus-associated pneumonia and ARDS. *Zabaikalskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011;(1):23–7 (In Russ.).
- 74 Kesecioglu J., Beale R., Stewart T.E., Findlay G.P., Roubey J.J., Holzappel L., et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):989–94. DOI: 10.1164/rccm.200812-1955OC
- 75 Günther A., Schmidt R., Harodt J., Schmehl T., Walmrath D., Ruppert C., et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact of biophysical and biochemical surfactant properties. *Eur Respir J*. 2002;19(5):797–804. PMID: 12030716
- 76 Walmrath D., Grimminger F., Pappert D., Knothe C., Obertacke U., Benzing A., et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on gas exchange and haemodynamics. *Eur Respir J*. 2002;19(5):805–10. DOI: 10.1183/09031936.02.00243402
- 77 Willson D.F., Truitt J.D., Conaway M.R., Traul C.S., Egan E.E., Egan Edmund E. The adult calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Chest*. 2015;148(2):356–64. DOI: 10.1378/chest.14-1139
- 78 Bautin A.E., Solntsev V.N., Naumov A.B., Garifzyanov A.F., Valkovich A.A., Osovskikh V.V., et al. Change in alveolar capillary membrane permeability and in the state of a lung surfactant complex during operations on the heart and aorta. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2010;7(5):11–7 (In Russ.).
- 79 Oulton M., Fraser M., Dolphin M., Yoon R., Faulkner G. Quantification of surfactant pool sizes in rabbit lung during perinatal development. *J Lipid Res*. 1986;27:602–12. PMID: 3755745
- 80 Rozenberg O.A., Danilov L.N., Volchok V.A., Lebedeva E.S., Dubrovskaya V.F., Valkovich A.A., et al. Pharmacological properties and therapeutic efficacy of the domestic preparations of lung surfactants. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1998;126(10):455–8 (In Russ.).
- 81 Rozenberg O.A., Seiliev A.A., Granov D.A., Volchok V.A. The method of obtaining surfactant from cattle. *Russian Federation Patent RU 2198670*; Feb. 19, 2002 (In Russ.).
- 82 Grotberg J.B., Filoche M., Willson D.F., Raghavendran K., Notter R.H. Did reduced alveolar delivery of surfactant contribute to negative results in adults with acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):538–40. DOI: 10.1164/rccm.201607-1401LE
- 83 Rosenberg O.A., Bautin A.E., Seiliev A.A. Late start of surfactant therapy and surfactant drug composition as major causes of failure of phase III multi-center clinical trials of surfactant therapy in adults with ARDS. *Int J Biomed*. 2018;8(3):233–4. DOI: 10.21103/Article8(3)_Lex
- 84 Kim H.C., Won Y.Y. Clinical, technological, and economic issues associated with developing new lung surfactant therapeutics. *Biotech Adv*. 2018;36(4):1185–93. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.03
- 85 Yong-Sung Choi, Sung-Hoon Chung, Chong-Woo Bae A combination of short and simple surfactant protein B and C analogues as a new synthetic surfactant: in vitro and animal experiments. *Yonsei Med J*. 2017;58(4):823–8. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.4.823
- 86 Sweet D.G., Turner M.A., Straňák Z., Plavka R., Pau C., Stenson Ben J., et al. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(6):497–503. DOI: 10.1136/archdischild-2017-312722
- 87 Walther F.J., Gupta M., Lipp M.M., Chan H., Krzewick J., Gordon L.M., et al. Aerosol delivery of dry powder synthetic lung surfactant to surfactant-deficient rabbits and preterm lambs on non-invasive respiratory support. *Gates Open Research*. 2019;3:6. DOI: 10.12688/gatesopenres.12899.1



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-66-74>

Наночастицы: новый подход в диагностике и терапии глиальных опухолей головного мозга

Гареев Ильгиз Фанилевич — аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4965-0837

И.Ф. Гареев¹, О.А. Бейлерли¹, В.Н. Павлов¹, Shiguang Zhao², Xin Chen², Zhixing Zheng², Chen Shen², Jinxian Sun²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

² Харбинский медицинский университет, Китай, 150081, Хэйлунцзян, Харбин, Наньган, Баоцзянь-роуд, 157

Контакты: Гареев Ильгиз Фанилевич, тел.: +7 9374952927, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Бейлерли Озал Арзуман оглы — аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, e-mail: obeylerli@mail.ru, orcid.org/0000-0002-6149-5460

Резюме

Глиальные опухоли, в частности анапластические астроцитомы и мультиформная глиобластома (GBM), представляют собой агрессивные опухоли головного мозга, характеризующиеся плохим прогнозом и высокой частотой рецидивов. Современные стратегии лечения основаны на открытой хирургии, химиотерапии и лучевой терапии. Тем не менее ни один из этих методов лечения, отдельно или в комбинации, не считается эффективным в борьбе с данным заболеванием, в результате чего средняя продолжительность жизни после поставленного диагноза составляет менее 15 месяцев. Эффективность терапии в основном снижается из-за гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), где проникновение лекарств в опухолевую массу затруднено. С развитием нанотехнологий эффективность используемых препаратов растет и доступ к глиальным опухолям головного мозга расширяется. Наночастицы являются предпочтительными в качестве переносчика лекарственных агентов и красителей благодаря их размеру, возможности модификации поверхности и универсальности для интеграции нескольких функциональных компонентов в одну систему. Таким образом, наночастицы могут быть ориентированы на терапевтическое и диагностическое применение при глиальных опухолях. Этот двойной подход помогает понять местоположение опухолевой ткани, биораспределение наночастиц, прогресс и эффективность лечения. Для усовершенствования подходов в терапии и диагностике можно применять различные стратегии для модификации поверхности наночастиц, включая поверхностные маркеры или так называемые лиганды, и использовать характеристики микроокружения опухоли с определенными мишенями, реагирующими на определенные стимулы. В данной работе мы рассматриваем различные стратегии совершенствования терапии и диагностики глиальных опухолей, описываются некоторые поверхностные маркеры, а также возможности внедрения наночастиц в повседневную клиническую практику.

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, ректор, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Shiguang Zhao — профессор, зав. кафедрой нейрохирургии, e-mail: guangsz@hotmail.com

Xin Chen — ассистент кафедры нейрохирургии, врач-фармаколог, e-mail: chenxin_tracy@yeah.net

Zhixing Zheng — ассистент кафедры нейрохирургии, врач-нейрохирург, e-mail: zhengzhixing1986@163.com

Chen Shen — ассистент кафедры нейрохирургии, врач-нейрохирург, e-mail: alexshen1987@126.com

Jinxian Sun — аспирант кафедры нейрохирургии, e-mail: jingxiansun0725@gmail.com

Ключевые слова: наночастицы, глиома, трансферрин, лиганды, паклитаксел, модификация, гематоэнцефалический барьер, головной мозг

Для цитирования: Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Павлов В.Н., Shiguang Zhao, Xin Chen, Zhixing Zheng, Chen Shen, Jinxian Sun. Наночастицы: новый подход в диагностике и терапии глиальных опухолей головного мозга. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):66–74. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-66-74>

Nanoparticles: a New Approach to the Diagnosis and Treatment of Cerebral Glial Tumours

Il'giz F. Gareev¹, Ozal A. Beylerli¹, Valentin N. Pavlov¹, Shiguang Zhao², Xin Chen², Zhixing Zheng², Chen Shen², Jinxian Sun²

¹ Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

² Harbin Medical University, 157 Baojian Rd, Nangang Qu, Haerbin Shi, Heilongjiang Sheng, 150081, China

Contacts: Gareev Ilgiz Fanilevich, tel.: +7 9374952927, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Summary

Glial tumors, and in particular anaplastic astrocytomas and glioblastoma multiforme (GBM), are aggressive brain tumors with poor prognosis and high recurrence rates. Current treatment strategies are based on open surgery, chemotherapy and radiation therapy. However, not a single one of these methods of treatment, alone or in combination, is effective in combating this disease, resulting in the average life expectancy following the diagnosis of under 15 months. Treatments are inefficient mainly due to the blood-brain barrier (BBB) that makes the delivery of drugs into the tumor mass difficult. With the development of nanotechnology the effectiveness of the drugs currently in use is on an increase and the reach to glial brain tumors is expanding. Nanoparticles are a preferred carrier of medicinal agents and dyes due to their size, availability of surface modification and the flexibility enabling the integration of several functional components into a single system. This makes it possible to direct the development of nanoparticles towards applications in the treatment and diagnosis of glial tumors. This dual approach helps to understand the location of the tumor tissue, bio-distribution of nanoparticles, and treatment progress and effectiveness. In order to improve the treatment and diagnosis approaches, various strategies can be applied to modify the surface of nanoparticles, including surface markers or so-called ligands and use the characteristics of the tumor microenvironment with specific targets which respond to specific stimuli. In this paper we review various strategies for the improvement of treatment and diagnosis of glial tumors, describe some surface markers and talk about opportunities for the introduction of nanoparticles into everyday clinical practice.

Keywords: nanoparticles, glioma, transferrin, ligands, paclitaxel, modification, blood-brain barrier, brain

For citation: Gareev I.F., Beylerli O.A., Pavlov V.N., Shiguang Zhao, Xin Chen, Zhixing Zheng, Chen Shen, Jinxian Sun. Nanoparticles: a New Approach to the Diagnosis and Treatment of Cerebral Glial Tumours. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):66–74. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-66-74>

Gareev Ilgiz Fanilevich —
Post-graduate student of the
Department of Neurosurgery
and Medical Rehabilitation
with the Course of Additional
Professional Education,
e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru,
orcid.org/0000-0002-4965-0835

Beylerli Ozal Arzuman —
Post-graduate student of the
Department of Urology
with the Course of Additional
Professional Education,
e-mail: obeylerli@mail.ru,
мен.: +79875980003,
orcid.org/0000-0002-6149-5460

Pavlov Valentin
Nikolaevich —
Doctor of Medical Sciences,
Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences,
Rector, Head of the Department
of Urology with the Course
of Additional Professional
Education,
orcid.org/0000-0003-2125-4897

Shiguang Zhao —
Professor, Head of the
Department of Neurosurgery,
e-mail: guangsz@hotmail.com

Xin Chen —
Assistant lecturer of the
Department of Neurosurgery,
Pharmacologist,
e-mail: chenxin_tracy@yeah.
net

Zhixing Zheng —
Assistant lecturer of the
Department of Neurosurgery,
Neurosurgeon,
e-mail: zhengzhixing1986@163.
com

Chen Shen —
Assistant lecturer of the
Department of Neurosurgery,
Neurosurgeon,
e-mail: alexshen1987@126.com

Jinxian Sun —
Post-graduate student of the
Department of Neurosurgery,
e-mail: jingxiansun0725@
gmail.com

Введение

Глиомы являются наиболее распространенными (~80 %) первичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) человека [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) об опухолях ЦНС, глиомы были классифицированы по четырем основным гистологическим группам (I–IV классы) в соответствии с их микроскопическими характеристиками (такими как цитологическая атипия, анаплазия, митотическая активность, микрососудистая пролиферация и некроз) и клиническими проявлениями. Эти опухоли были также разделены на астроцитомы (ВОЗ Grade I–IV степени), олигодендроглиомы (ВОЗ Grade II–III) и смешанные олигоастроцитомы (ВОЗ Grade II–III) [2]. Особенности глиальных опухолей, особенно анапластические астроцитомы (ВОЗ Grade III) и мультиформная глиобластома (ВОЗ Grade IV), имеют инвазивный характер роста в различных участках ЦНС и частые рецидивы, вызывая отчетливые неврологические симптомы с крайне плохим прогнозом.

На сегодняшний день методами терапии глиальных опухолей являются хирургия, лучевая терапия и химиотерапия. На первоначальном этапе часто проводят устранение повышенного внутричерепного давления вследствие компрессии опухолью ликворных путей. Эта процедура, как правило, безопасна, отчасти благодаря использованию высокотехнологичных инструментов визуализации, таких как интраоперационная магнитно-резонансная томография (МРТ) [3]. Однако при хирургическом вмешательстве всегда есть вероятность повреждения функционально значимых структур ЦНС. Кроме того, способность миграции опухолевых клеток от видимых границ опухоли в сочетании с отсутствием методов визуализации высокого разрешения, способных обнаруживать микроскопические клетки опухоли, приводит к снижению степени резекции и неизбежному рецидиву опухоли [4]. Следовательно, послеоперационная паллиативная лучевая терапия направлена на оставшиеся опухолевые клетки. При обычном облучении компьютерную томографию (КТ) и МРТ обычно используют для направления пучка излучения к ложу опухоли [5]. Несмотря на эти технологии трехмерного изображения высокого разрешения, радиационный некроз и рецидив опухоли были зарегистрированы в нескольких клинических исследованиях [6, 7]. Что касается химиотерапии, то химиопрепараты обладают рядом преимуществ перед хирургией и лучевой терапией, а именно простоту введения, малоинвазивность и независимость от возраста эффективность действия. Несмотря на эти преимущества, эффективность многих химиотерапевтических препаратов в их нативной форме ограничена их неспецифической токсичностью и плохой фармакокинетикой. Например, наблюдалось, что темозоломид (Tmz) вызывает гематологические побочные эффекты при лечении пациентов с GBM, тогда как бевацизумаб часто приводит к повышению артериального давления, нейтропении и тромбозамбологическим явлениям [8, 9].

Существуют несколько стратегий, которые могут обойти токсичность, связанную с химиотерапией, возможно-

стью доставки лекарств в ЦНС и методами нацеливания на опухолевую ткань. Общим для предлагаемых решений по повышению эффективности и действию химиотерапии являются многофункциональные системы доставки лекарств на основе наночастиц. Наночастицы могут быть структурно разделены на две части: внешний слой (оболочка), способный функционировать с помощью множества небольших молекул, белков, ионов металлов и/или полимеров, и внутренний слой (ядро), который по существу является центральной частью наночастиц и состоит из различных материалов или простого резервуара (содержащего лекарства и контрастные вещества), как в случае липосом. Эти наноразмерные коллоидные лекарственные носители могут снизить неспецифическую токсичность лекарств, защитить терапевтические агенты от денатурации, способствовать растворению лекарств и проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [10]. Кроме того, эти новые системы доставки лекарств могут использоваться для одновременной транспортировки нескольких противоопухолевых терапевтических агентов в ЦНС. Эта концепция вызвала интерес в научном сообществе и привела к исследованиям, направленным на разработку и воплощение этой инновационной стратегии на основе наночастиц для диагностики и лечения опухолей.

Наночастицы и гематоэнцефалический барьер

ГЭБ представляет собой физический барьер между кровью, ликвором и головным и спинным мозгом, который строго контролирует обмен молекулами / питательными веществами между кровью, ликвором и нервной тканью, играя тем самым важную роль в гомеостазе ЦНС, поддерживая здоровую микросреду для сложной нейронной деятельности. Однако в некоторых случаях этот барьер кажется почти непроницаемым для различных агентов, включая терапевтические агенты. ГЭБ позволяет транспортировать ограниченное количество малых гидрофильных молекул (молекулярная масса меньше 400 Da). Многие противоопухолевые препараты представляют собой крупные гидрофильные молекулы, что делает их неспособными проникать через ГЭБ. Потенциальная возможность пройти через ГЭБ — это конъюгация этих больших молекул с маленькими нанонесителями (наночастицы), которые могут помочь распределить препарат в опухоли [11]. Существует несколько транспортных путей, по которым лекарственные средства в сочетании с наночастицами могут перемещаться через ГЭБ, такие как пассивная диффузия (параклеточная водная и трансклеточная липофильная диффузия) и рецептор-опосредованный эндоцитоз (рецептор-опосредованный трансцитоз, транспорт-опосредованный транспорт и адсорбционный опосредованный трансцитоз). Пассивная диффузия может быть облегчена путем увеличения концентрации лекарственного средства в плазме, что приводит к увеличению осмотического градиента у ГЭБ и, таким образом, к увеличению количества молекул лекарственного средства, поступающих в ЦНС. Рецептор-опосредованный эндоцитоз является общей стратегией проникновения

наночастиц в ЦНС, которая основана на взаимодействии поверхностного лиганда наночастиц со специфическими рецепторами клеток ГЭБ. Рецептор-опосредованный транцитоз состоит из нескольких каскадных процессов, включающих взаимодействие сконструированных наночастиц с целевым рецептором, образование эндцитотических пузырьков, транцитоз через эндотелиальные клетки ГЭБ и последующий экзоцитоз наночастиц [12]. Экзоцитоз зависит от степени родства между рецептором клетки и лигандом на поверхности наночастиц, поэтому в эндотелиальных клетках содержится больше наночастиц, чем в паренхиме мозга [13]. Белок трансферрин (TfR) активно исследовался в качестве доставки терапевтических средств в головной мозг, который мог взаимодействовать с рецепторами TfR на поверхности эндотелиоцитов и проникать через ГЭБ [14] (рис. 1).

Используя высокую экспрессию TfR на просветной стороне эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, также тщательно исследовали транспортировку наночастиц через трансферрин-опосредованный транцитоз через ГЭБ. В своей работе Dixit и др. модифицировали пептидным ПЕГилованным покрытием TfR наночастицы золота, которые в последующем были введены *in vivo*, и в результате смогли показать, что модифицированные наночастицы демонстрируют значительно более высокое накопление в глиальной опухоли головного мозга в первые 6 часов [13]. Roggi и др. также продемонстрировали лучшую противоопухолевую эффективность с липосомами, конъюгированными с TfR, как в гетеротопической, так и в ортотопных опухолях головного мозга *in vivo* [15].

При доставке противоопухолевых препаратов в опухолевую ткань эффект «повышенной проницаемости и удержания» (EPR), впервые описанный Matsumura и Maeda в 1986 году, является очень важным фактором [16]. Большинство солидных опухолей имеют кровеносные сосуды с дефектным строением и обычно вырабатывают большое количество разнообразных факторов проницаемости сосудов, и поэтому сосуды опухоли проявляют повышенную проницаемость. Благодаря EPR молекулы размером более 40 kDa избирательно проникают из опухолевых сосудов и накапливаются в опухолевой ткани. Напротив, эта управляемая явлением EPR доставка лекарств не происходит в нормальных тканях.

Активное нацеливание

Для повышения селективности высвобождения лекарственного средства на выбранных участках действия и достижения повышенной терапевтической эффективности необходим подход активного нацеливания. Эти стратегии состоят во включении аффинных молекул, экспрессируемых на поверхности наночастиц, принимая во внимание специфические характеристики аномальной ткани, например дифференциальную экспрессию рецепторов или антигенов в опухолевых клетках. Они включают в себя широкий спектр пептидов, антител или фрагментов антител, аптамеров и других малых молекул [17]. Глиальная опухоль проявляет свою химиоре-

зистентность несколькими сигнальными механизмами, поэтому разработка наночастиц, активно нацеленных на поверхностные клеточные маркеры, сигнальные пути и микроокружение самой опухоли, представляет собой важную и сложную задачу. Эти подходы осуществляются путем соединения специфических лигандов со структурой наночастиц, что позволяет избирательно распознавать различные рецепторы, сверхэкспрессируемые на поверхности опухолевых клеток. Функционализация поверхности наночастиц повышает терапевтическую эффективность цитотоксических лекарств и возможность преодолеть лекарственную устойчивость или химиорезистентность глиом [18].

Пассивное нацеливание

Пассивное нацеливание является одним из наиболее широко используемых подходов доставки наночастиц в глиальную опухоль головного мозга для терапевтических и диагностических целей. Как известно, проницаемость ГЭБ при различных патологических процессах, включая опухоли, может быть в некоторой степени нарушена, и, следовательно, это дает возможность для пассивного транспорта наночастиц с определенными свойствами. Подобно требованиям, предъявляемым к малым молекулам для проникновения через ГЭБ, липофильность является одним из наиболее важных факторов, влияющих на способность наночастиц проникать через ГЭБ посредством пассивного транспорта. Наночастицы размером 100–400 нм не показали хороших результатов разницы в преодолении ГЭБ. Однако эффект EPR не возникает с обычными химиотерапевтическими

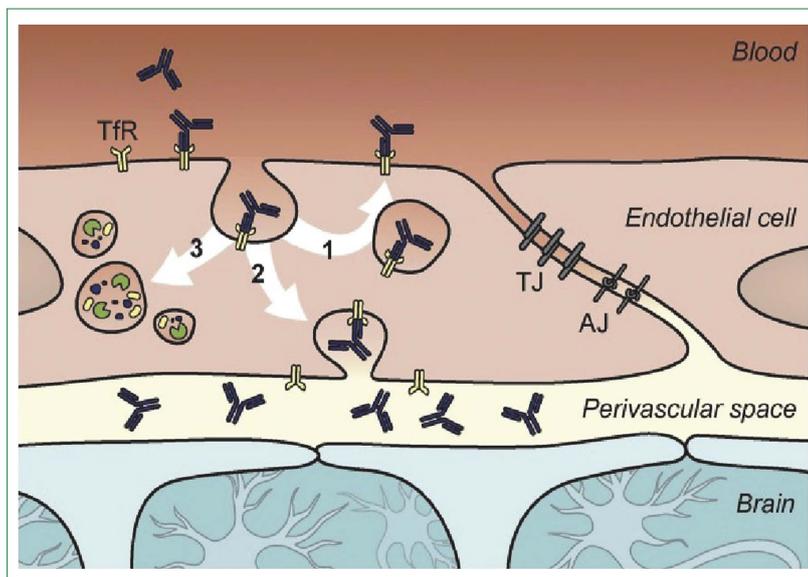


Рисунок 1. Схема, иллюстрирующая три возможных пути эндоцитарной сортировки, где биспецифические антитела anti-TfR взаимодействуют с рецепторами TfR на поверхности эндотелиальных клеток ГЭБ. При связывании рецептора: (1) биспецифические антитела anti-TfR могут быть возвращены в сторону просвета (кровь), (2) транцитоз в паренхиму (мозг) или (3) отсортированы в лизосомы для деградации. Адаптировано из работы Bien-Ly и др. [14]

Figure 1. Schematic illustrating three potential endocytic sorting routes that anti-TfR bispecifics may take within endothelial cells at the BBB. Upon receptor binding: (1) anti-TfR bispecifics may be recycled to the luminal side (blood), (2) transcytosed to the parenchyma (brain), or (3) sorted to the lysosome for degradation. Adapted from Bien-Ly et al. [14]

молекулами из-за отсутствия специфичности между нормальными и опухолевыми тканями. Однако способность к распространению лекарств является важным параметром, который препятствует стратегии пассивного нацеливания из-за сложности контроля высвобождения лекарств. Следовательно, для достижения эффективного EPR наночастицы должны быть меньше 100 нм и иметь биосовместимую поверхность (нейтральный заряд и гидрофильные свойства), чтобы избежать удаления с помощью ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) [19, 20].

Наночастицы в терапии глиальных опухолей

Нанотехнология предоставляет бесконечные возможности в области лечения онкологических заболеваний с использованием таргетных систем противоопухолевой доставки лекарств. Для этого необходимо надлежащим образом изучить наночастицы и спроектировать их для достижения наибольшего терапевтического и/или диагностического эффекта с уменьшенными побочными эффектами, особенно для химиопрепаратов. Наночастицы являются гибкими и универсальными по структуре, которая обеспечивает небольшой размер, соответствующую форму и функционализацию поверхности для достижения мишени. Было показано, что наночастицы улучшают фармакокинетику доступных лекарственных средств путем уменьшения их биораспределения в нецелевых компартментах, доставки адекватного количества лекарственного средства в нужное место, преодоления проблем растворимости и стабильности. В зависимости от природы и состава их можно классифицировать как органические и неорганические наночастицы [21]. Органические наночастицы описываются как состоящие из органических соединений, в том числе липидов, поверхностно-активных веществ или полимеров со статусом GRAS (обычно считающимся безопасным), которые обеспечивают простой способ инкапсуляции молекул. Липосомы, полимерные наночастицы, липидные наночастицы, мицеллы / полимерные мицеллы, наночастицы на основе белка являются примерами органических наночастиц. С другой стороны, неорганические наночастицы содержат плотное ядро с различными физико-химическими свойствами, которые можно отнести к их неорганическим компонентам, таким как магнитные оксиды металлов или полупроводниковые материалы. В исследованиях были описаны и использованы различные типы неорганических наночастиц, включая наночастицы оксида железа, наночастицы мезопористого диоксида кремния, наночастицы золота и квантовые точки. Основными преимуществами неорганических наночастиц являются их прочность, устойчивость к ферментативному разложению и наличие особенных свойств, таких как оптические, термические, магнитные и электрические, которые можно использовать для визуализации наночастиц и в терапии. Учитывая их природный состав, неорганические наночастицы могут быть синтезированы и модифицированы с помощью поверхностной функционализации путем включения лигандов или полимеров для улучшения их биологической функции [22]. Использование биосов-

местимых покрытий снижает токсичность, связанную с присутствием тяжелого металла. Неорганические наночастицы также широко исследовались в применении для диагностики, поскольку у них есть отличные способности реагировать на внешние раздражители и изменения в организме [22, 23]. Наночастицы представляют собой интересную систему доставки лекарств, имеющую высокий потенциал для улучшения результатов лечения пациентов с глиомами. Однако их перевод от доказательной концепции в доклинических исследованиях до демонстрации терапевтической ценности в клинической практике остается сложным и дорогостоящим. Процедура масштабирования, модификации поверхности, биологическая устойчивость и токсичность, распознавание и количественная оценка наночастиц в организме человека — вот некоторые моменты, которые затрудняют перевод в клиническую практику. Было проведено несколько видов исследований *in vitro* и *in vivo*, посвященных возможной терапии глиальных опухолей при помощи наночастиц, о которых и пойдет речь ниже. Паклитаксел (Ptx) может ингибировать деление клеток путем стимулирования сборки микротрубочек из димеров тубулина и стабилизации микротрубочек (важен для клеточных функций на этапе митоза и интерфазы клеточного цикла), поэтому он рассматривается в качестве химиотерапии [24]. Тем не менее он не может проникать через ГЭБ из-за высоких гидрофобных свойств данного препарата. Чтобы преодолеть ГЭБ, Ну и др. разместили Ptx в липосомы с пептидом tLur-1 в качестве лиганда и оценивали возможную терапевтическую и диагностическую роль [25]. Результаты показали повышенное клеточное поглощение данных наночастиц с Ptx как эндотелиальными клетками пупочной вены человека (HUVeCs), так и клетками глиомы C6, демонстрируя цитотоксичность и ингибирование роста клеток со стороны Ptx. Селективное накопление наночастиц в участках опухоли было подтверждено визуализацией *in vivo*. Самая длинная медиана выживаемости была достигнута у мышей с глиомой C6, получавших данные наночастицы с Ptx. Полученные здесь данные убедительно указывают на то, что функционализированные пептидом tLur-1 липосомы могут значительно улучшить эффективность терапии глиальных опухолей Ptx. Система доставки наночастиц с двойным нацеливанием была разработана Xin и др. путем конъюгирования Angiоrер с наночастицами из полиэтиленгликоля-поли-ε-капролактона (ANG-PEG-PCL) для преодоления ГЭБ ЦНС и ГЭБ сосудов самой опухоли [26]. ANG-PEG-PCL может нацеливаться на белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности, который сверхэкспрессируется на поверхности эндотелиоцитов ГЭБ и клеток глиомы. Антипролиферативные свойства и индуцирование апоптоза с помощью наночастиц ANG-PEG-PCL, модифицированных Ptx, продемонстрировали на клеточной линии глиомы U87 MG. Коэффициенты транспорта через экспериментальную модель ГЭБ *in vitro* были значительно увеличены, и жизнеспособность клеток глиомы U87 MG после преодоления ГЭБ, очевидно, была снижена с помощью

ANG- PEG-PCL модифицированных Ptx. С помощью флуоресцентного изображения в реальном времени наблюдалось усиленное накопление данных наночастиц в ложе глиомы *in vivo*. Таким образом, ANG-PEG-PCL наночастицы были перспективными в системе доставки лекарств с двойным нацеливанием для возможной терапии глиомы головного мозга.

Опухолевые клетки в целом (включая глиомы) демонстрируют ускоренный метаболизм, который вызывает накопление излишнего количества молочной кислоты, генерируя повышенную кислотность опухолевого микроокружения [27]. Cheng и др. приняли во внимание этот характерный фенотип глиом и использовали чувствительные к низкому pH наночастицы из золота с ПЕГилированным фосфолипидным покрытием в комбинации с доксорубицином (Dox) через кислотолабильный гидразоновый линкер [28]. Использование чувствительности Dox к низкому pH обеспечивало стабильность и системную ее транспортировку, а именно быстрое высвобождение Dox в местах опухоли, где pH является низким. В микроокружении опухоли имеется воспалительный процесс, вызванный секрецией цитокинов/хемокинов. Особая роль макрофагов в прогрессировании опухоли была продемонстрирована в последние годы, и, основываясь на том, что макрофаги обладают свойством хоминга, позволяющим им мигрировать в опухолевые участки через ГЭБ в ответ на синтез цитокинов/хемокинов в пораженных тканях, Pang и др. использовали макрофаги в качестве «тройных коней» для переноса наночастиц с Dox для преодоления ГЭБ и высвобождения лекарства в местах опухоли головного мозга [29]. Dox был заключен в наночастицы, чтобы избежать повреждения клеток. Наночастицы с Dox инкубировали с макрофаг-подобными клетками RAW 264 для получения комплекса макрофаг-наночастицы. Высвобождение наночастиц из комплекса макрофаг-наночастицы было очень медленным в среде DMEM и 10 % FBS и значительно ускорялось, когда добавляли в среду интерферон- γ (IFN- γ) и липосахариды, имитирующие микроокружение опухоли. Возможность проникать в опухолевые клетки комплекса макрофаг-наночастицы была подтверждена в исследованиях *in vitro*. Эффективность нацеливания наночастиц на опухоль также значительно повышалась в комплексе макрофаг-наночастицы у лабораторных мышей с глиомой головного мозга. Данные результаты показали большой потенциал макрофагов в качестве активного бионосителя для доставки наночастиц с противоопухолевыми препаратами в глиальные опухоли. Это новое доказательство концепции предлагает уникальные идеи клеточной терапии в сочетании с модифицированными наночастицами.

В дополнение, полиамидаминоновый (PAMAM) дендример использовали в качестве носителя для доставки антисмыслового олигонуклеотида miR-21 (as-miR-21) и 5-фторурацил (5-FU) в клеточной линии GBM человека U251. As-miR-21 синергировала цитотоксичность 5-FU, увеличивая апоптоз клеток U251. Более того, миграционная способность опухолевых клеток U251 была снижена. Таким образом, представляется, что совмест-

ное использование лекарственных средств и as-miR-21 может быть эффективным методом в лечении GBM посредством снижения экспрессии про-онкогенной miR-21, избыточно экспрессированной в клетках GBM [30].

Визуализация распределения наночастиц

Визуализация опухолей головного мозга является важной задачей начиная от ранних стадий исследований, хирургического планирования и на протяжении всего хирургического процесса до наблюдения в послеоперационном периоде. В настоящее время во время операции применяется все больше вспомогательных методов, таких как интраоперационная МРТ и хирургия с флуоресцентной визуализацией, для повышения безопасности этих операций и увеличения области резекции опухолевой ткани. Многие из этих методов часто бывают недостаточными из-за низкой чувствительности или плохого разрешения операции. Применение контрастных веществ также имеет свои недостатки, так как это требует многократных инъекций контрастного вещества, что может привести к дополнительной травме и увеличению метаболической нагрузки пациента. Кроме того, наличие гематоэнцефалического барьера серьезно ограничивает доставку большинства терапевтических агентов, таких как Dox, в ткани головного мозга [31]. Химиотерапевтические препараты, которые способны транспортироваться через ГЭБ, обычно неспособны эффективно находить опухоль для достижения нужных концентраций, необходимых для уничтожения опухолевых клеток без повреждения нормальной мозговой ткани. С точки зрения традиционной визуализации анатомических структур наночастицы могут исследоваться в качестве потенциальных контрастных агентов для улучшения получения изображений с помощью современных методов диагностики, таких как МРТ. Одним из специфических классов наночастиц, который вызвал большой интерес в этом отношении, являются суперпарамагнитные наночастицы оксида железа (SPIO), которые демонстрируют превосходную биосовместимость и способность к визуализации [32]. Поверхности SPIO наночастиц могут быть легко модифицированы с помощью поверхностно-активных веществ и биоактивных лигандов, что дополнительно повышает их эффективность путем: 1) более продолжительного присутствия в кровотоке; 2) ориентировки наночастиц на определенные целевые участки, например, ткань опухоли и 3) возможности модифицировать наночастицы широким спектром диагностических и терапевтических средств для терапии опухолей. Хотя МРТ имеет превосходное пространственное разрешение, оно ограничено низкой чувствительностью. Напротив, флуоресцентная визуализация ближней инфракрасной области (NIRF), которая имеет высокую чувствительность, показывает относительно низкое разрешение. Индоцианиновый зеленый (ICG) представляет собой амфифильный трикарбоцианиновый краситель, проявляющий максимальное поглощение и излучение в области NIR около 780 и 810 нм соответственно [33]. Это единственный органический краситель NIR, одобренный Управлением по санитарному надзору

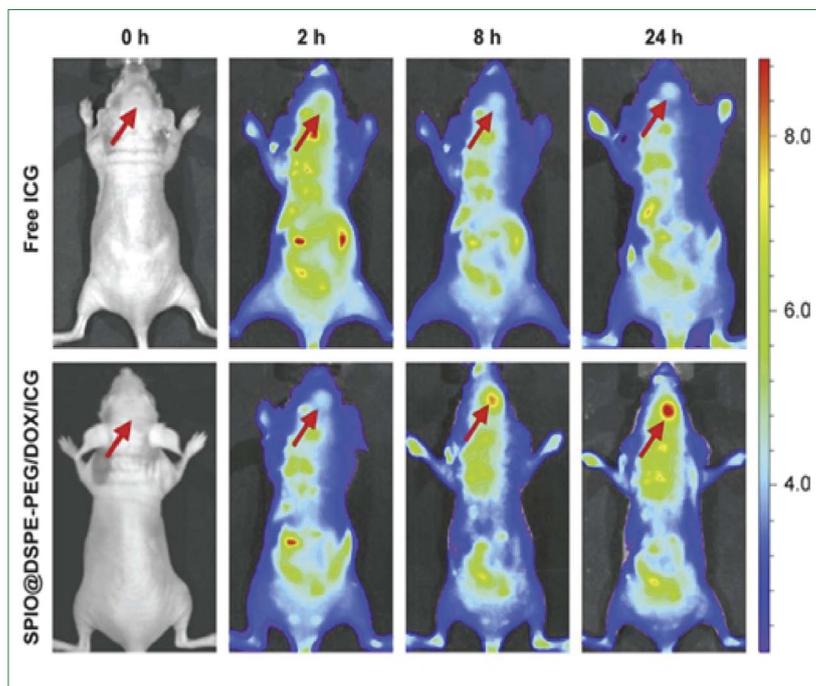


Рисунок 2. Флуоресцентная визуализация *in vivo*. Флуоресцентная визуализация глиомы у лабораторных мышей в разное время после инъекции в хвостовую вену свободного ICG и наночастиц SPIO@DSPE-PEG/DOX/ICG; стрелка указывает направление глиомы. Адаптировано из работ Shen и др. [37]
Figure 2. In vivo fluorescence imaging efficacy. Fluorescence images of glioma-bearing nude mice at different times after tail vein injection of free ICG and SPIO@DSPE-PEG/DOX/ICG NPs; arrow indicates direction of the glioma. Adapted from Shen et al. [37]

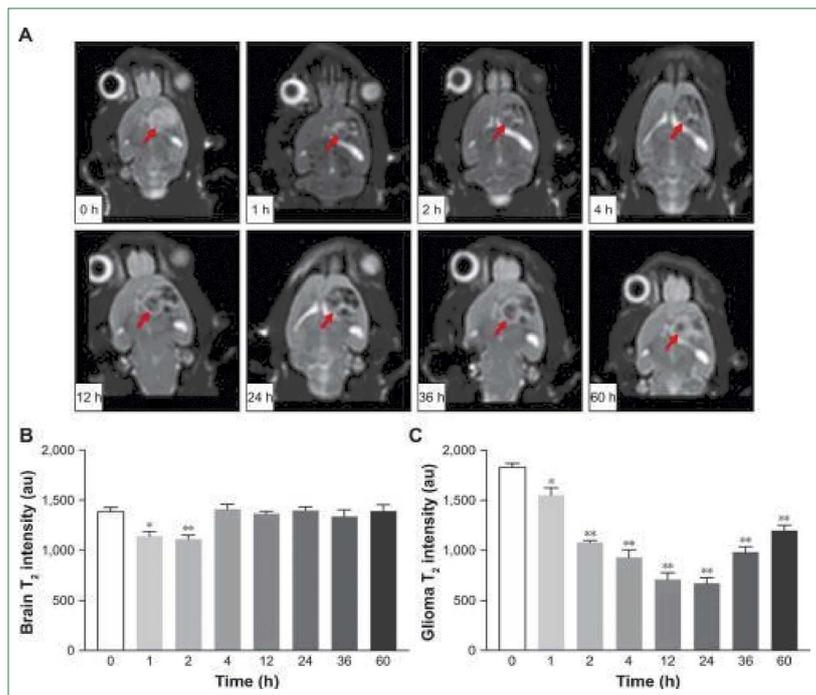


Рисунок 3. МРТ визуализация *in vivo*. МР-визуализация T2-взвешенных изображений глиомы у крыс Wistar в разное время после инъекции в хвостовую вену наночастиц SPIO@DSPE-PEG/DOX/ICG; стрелка указывает направление глиомы. Адаптировано из работ Shen и др. [37]
Figure 3. In vivo MRI efficacy. T2-weighted MR images of glioma-bearing Wistar rats at different times after tail vein injection of SPIO@DSPE-PEG/DOX/ICG NPs (A); arrow indicates direction of the glioma. Adapted from Shen et al. [37]

за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (USFDA) для клинических применений, он представляет собой средство с одной из самых низких токсичностей для человека. В настоящее время ICG широко используется в так называемой индоцианиновой ангиографии сосудов сетчатки в офтальмологической практике и оценке функции печени [34, 35]. Он также широко используется в нейрохирургической практике при исследованиях цереброваскулярных заболеваний, таких как сложные аневризмы и артериовенозные мальформации (ABM) [36]. Shen и др. в своей работе продемонстрировали использование меченных индоцианином зеленого суперпарамагнитных наночастиц оксида железа с ПЕГирированным фосфолипидным покрытием в комбинации с Dox (SPIO@DSPE-PEG/DOX/ICG) для химиотерапии и визуализации методами магнитно-резонансной и флуоресцентной томографии глиальных опухолей [37]. В данном исследовании *in vivo* ICG-флуоресцентная визуализация в ближней инфракрасной области спектра, как и МРТ, были использованы для исследования нацеливания на глиальную опухоль и эффективности визуализации SPIO@DSPE-PEG/DOX/ICG наночастиц. Как показано на рисунке 2, сигналы свободной ICG первоначально наблюдались по всему телу через 2 часа после в/в инъекции, что наиболее вероятно, представляя сигналы данного красителя, накопленного в коже, подкожной клетчатке и внутренних органах, таких как печень и кишечный тракт.

Затем сигналы, зависящие от времени, показали постепенное уменьшение интенсивности в области опухоли, что указывает на то, что свободные молекулы ICG не могут нацеливаться и накапливаться в тканях глиальной опухоли. Напротив, сигналы комбинированных наночастиц с ICG были в основном локализованы в опухоли через 24 часа, в соответствии с результатами, представленными на рисунке 3.

Эти результаты, представленные данными авторами, свидетельствуют о том, что большое количество SPIO@DSPE-PEG/DOX/ICG наночастиц эффективно проникало через ГЭБ и специфически накапливалось в опухолевой ткани, но не в других областях головного мозга. Более того, введение ПЕГирированного фосфолипидного слоя на поверхность SPIO наночастиц позволяет избежать распознавания клетками иммунной системы, например макрофагами, и, таким образом, удаления с помощью РЭС печени и селезенки. Данная способность модифицированных наночастиц является результатом их повышенной гидратации и способствует более продолжительному времени присутствия в организме.

Клинические испытания

Исследования, выполненные на экспериментальных моделях с использованием лабораторных животных, подтверждают безопасность и эффективность целевых наночастиц. Существует множество противоопухолевых химических агентов, включая бевацизумаб, темозоломид, доксорубицин, паклитаксел и иринотекан, которые уже находятся в клиническом применении. Некоторые одобренные USFDA химиотерапевтические

нанопрепараты в настоящее время имеются в продаже [38]. Тем не менее постоянное беспокойство по поводу использования этих лекарств в их естественной форме заключается в их вероятной кумулятивной токсичности для здоровых клеток.

Dox является химиотерапевтическим препаратом, одобренным для лечения различных типов рака и одним из наиболее ценных средств против злокачественных глиом *in vitro*, несмотря на то что Dox обладает пониженной эффективностью *in vivo* из-за его низкого проникновения через ГЭБ. Во II фазе клинических исследований в 2001 году использовался инкапсулированный в липосомах Dox, продемонстрировавший стабилизацию заболевания (54 %) и переносимость в небольшой когорте из 15 пациентов с рецидивирующей GBM, где медиана общей выживаемости после лечения составила 40 недель [39]. В другом клиническом исследовании, также во II фазе, использовались ПЕГирированные липосомы с Dox (PEG-Dox) у пациентов с рецидивирующими глиомами high-grade III–IV, где медиана общей выживаемости после лечения составила 74 недели [40]. В более новом исследовании использовался Tmz (другой общепринятый химиотерапевтический препарат) отдельно или в комбинации с PEG-Dox липосомами, который хорошо переносится, но, по-видимому, не добавляет значительного клинического преимущества в лечении недавно диагностированной GBM [41]. SGT-53 представляет собой наноноситель, состоящий из катионизированных липосом, имеющих в своем составе опухолевый супрессор p53 и демонстрирующий нацеленность на TRK. Впервые на людях были проведены исследования с солидными опухолями, не связанными с ЦНС, и сообщалось о восстановлении функции p53 с отсутствием побочных эффектов [42]. Имеются данные о том, что идет набор пациентов для II фазы клинического испытания с SGT-53 в сочетании с Tmz для пациентов с рецидивирующей GBM. Предполагаемыми результатами являются накопление SGT-53 в опухолевой ткани с активацией апоптоза опухолевых клеток, где выживаемость без прогрессирования составит 6 месяцев [42]. В настоящее время эффективность активно нацеленных наночастиц при глиальных опухолях не была оценена в клинических исследованиях. Например, современные липосомные наночастицы были разработаны для пассивного нацеливания на опухоль и основаны главным образом на эффекте EPR. Как обсуждалось выше, доступ к ЦНС сильно ограничен ГЭБ, и в результате проникновение системно введенных наночастиц через пассивную диффузию будет довольно низким. Более того, даже если эти наночастицы смогут уверенно проникать через эндотелиоциты ГЭБ, эффект EPR вряд ли будет из-за присутствия плотного скопления астроцитов как второго барьера и высокого осмотического давления интерстициальной жидкости, что еще больше ограничивает диффузию в ЦНС.

Заключение

Доступная на данный момент информация из исследований указывает на то, что наночастицы могут быть

очень полезны для доставки терапевтических средств и красителей в глиальные клетки, что открывает новые возможности в терапии и диагностике глиальных опухолей. Наночастицы, описанные в данной работе, представляют собой стабильные, биосовместимые, обычно биоразлагаемые соединения с низкой токсичностью, которые могут быть легко модифицированы на поверхности для возможности целевой доставки химиопрепаратов или нуклеиновых кислот, как *as-miR-21*. Важно отметить, что для потенциального применения в терапии и диагностике глиом наночастица должна быть в состоянии доставить свой «груз» непосредственно в паренхиму головного мозга, что означает, что она должна с легкостью преодолевать ГЭБ. По этой причине разработка по модификации наночастиц, которая позволит эффективно преодолевать ГЭБ, является ключевым моментом в подходе к терапии и диагностике глиом. Это подразумевает, что наночастицы должны быть проверены на эффективность в доклинических исследованиях на моделях животных с ксенотрансплантатом глиальной опухоли головного мозга, где присутствуют все реальные компоненты ГЭБ. Другим же моментом, конечно, является то, что сами наночастицы и химиопрепараты не должны вызывать токсические эффекты по отношению к здоровым клеткам.

Подводя итог, можно сказать, что в последние годы были достигнуты определенные успехи в использовании наночастиц для доставки терапевтических агентов и красителей для визуализации глиальных опухолей, и, хотя предстоит еще много работы, было бы разумно предположить, что в скором времени нанотехнологии внесут свой вклад в повседневную клиническую практику.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа была выполнена при финансовой поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 5 февраля 2019 № УГ-28.

Список литературы / References

- 1 Howell A.E., Zheng J., Haycock P.C., McAleenan A., Relton C., Martin R.M., et al. Use of mendelian randomization for identifying risk factors for brain tumors. *Front Genet.* 2018;9:525. DOI: 10.3389/fgene.2018.00525
- 2 Merve A., Millner T.O., Marino S. Integrated phenotype-genotype approach in diagnosis and classification of common CNS tumours. *Histopathology.* 2019, 01 March. DOI: 10.1111/his.13849
- 3 Wu D.F., He W., Lin S., Han B., Zee C.S. Using real-time fusion imaging constructed from contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for high-grade glioma in neurosurgery. *World Neurosurg.* 2019, Jan 21. PII: S1878-8750(19)30098-1. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.12.215
- 4 Bagley S.J., Schwab R.D., Nelson E., Viaene A.N., Binder Z.A., Lustig R.A., et al. Histopathologic quantification of viable tumor versus treatment effect in surgically resected recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2019;141(2):421–9. DOI: 10.1007/s11060-018-03050-6
- 5 Berberat J., McNamara J., Remonda L., Bodis S., Rogers S. Diffusion tensor imaging for target volume definition in glioblastoma multiforme. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(10):939–43. DOI: 10.1007/s00066-014-0676-3
- 6 Metaweh N.A.K., Azab A.O., El Basmay A.A.H., Mashhour K.N., El Mahdy W.M. Contrast-enhanced perfusion MR imaging to differentiate between recurrent/residual brain neoplasms and radiation necrosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(4):941–8. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.4.941

- 7 Martens K., Meyners T., Rades D., Tronnier V., Bonsanto M.M., Petersen D., et al. The prognostic value of tumor necrosis in patients undergoing stereotactic radiosurgery of brain metastases. *Radiat Oncol.* 2013;8:162. DOI: 10.1186/1748-717X-8-162
- 8 Newton S.L., Kalamaha K., Fernandes H.D. Temozolomide-induced aplastic anemia treated with eltrombopag and granulocyte colony stimulating factor: a report of a rare complication. *Cureus.* 2018;10(9):e3329. DOI: 10.7759/cureus.3329
- 9 Ladha H., Pawar T., Gilbert M.R., Mandel J., O'Brien B., Conrad C., et al. Wound healing complications in brain tumor patients on Bevacizumab. *J Neurooncol.* 2015;124(3):501–6. DOI: 10.1007/s11060-015-1868-0
- 10 Han X., Xu K., Taratula O., Farsad K. Applications of nanoparticles in biomedical imaging. *Nanoscale.* 2019;11(3):799–819. DOI: 10.1039/c8nr07769j
- 11 Chen K.T., Wei K.C., Liu H.L. Theranostic strategy of focused ultrasound induced blood-brain barrier opening for CNS disease treatment. *Front Pharmacol.* 2019;10:86. DOI: 10.3389/fphar.2019.00086
- 12 Grabrucker A.M., Chhabra R., Belletti D., Forni F. Nanoparticles as blood-brain barrier permeable CNS targeted drug delivery systems. *Top Med Chem.* 2014;10:71–89. DOI: 10.1007/7355_2013_22
- 13 Dixit S., Novak T., Miller K., Zhu Y., Kenney M.E., Broome A.M. Transferrin receptor-targeted theranostic gold nanoparticles for photosensitizer delivery in brain tumors. *Nanoscale.* 2015;7:1782–90. DOI:10.1039/c4nr04853a
- 14 Bien-Ly N., Yu Y.J., Bumbaca D., Elstrott J., Boswell C.A., Zhang Y., et al. Transferrin receptor (TfR) trafficking determines brain uptake of TfR antibody affinity variants. *J Exp Med.* 2014;211(2):233–44. DOI: 10.1084/jem.20131660
- 15 Porru M., Zappavigna S., Salzano G., Luce A., Stoppacciaro A., Balastrieri M.L., et al. Medical treatment of orthotopic glioblastoma with transferrin-conjugated nanoparticles encapsulating zoledronic acid. *Oncotarget* 2014;5:10446–59. DOI: 10.18632/oncotarget.2182
- 16 Matsumura Y., Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent SMANCS. *Cancer Res.* 1986; 46: 6387–92. PMID: 2946403
- 17 Rajora M., Ding L., Valic M., Jiang W., Overchuk M., Chen J., et al. Tailored theranostic apolipoprotein E3 porphyrin-lipid nanoparticles target glioblastoma tumours. *Chem Sci.* 2017;8(8):5371–84. DOI: 10.1039/c7sc00732a
- 18 Hayward S.L., Wilson C.L., Kidambi S. Hyaluronic acid-conjugated liposome nanoparticles for targeted delivery to CD44 overexpressing glioblastoma cells. *Oncotarget.* 2016;7(23): 34158–71. DOI: 10.18632/oncotarget.8926
- 19 Rosenblum D., Joshi N., Tao W., Karp J.M., Peer D. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nat Commun.* 2018;9(1):1410. DOI: 10.1038/s41467-018-03705-y
- 20 Parayath N.N., Amiji M.M. Therapeutic targeting strategies using endogenous cells and proteins. *J Control Release.* 2017;258:81–94. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.05.004
- 21 Kumar A., Lee J.-Y., Kim H.-S. Selective fluorescence sensing of 3, 5-dinitrosalicylic acid based on pyrenesulfonamide-functionalized inorganic/organic hybrid nanoparticles. *J Ind Eng Chem.* 2016;44:82–9. DOI: 10.1016/j.jiec.2016.08.010
- 22 Anselmo A.C., Mitragotri S. A review of clinical translation of inorganic nanoparticles. *AAPS J.* 2015;17(5):1041–54. DOI: 10.1208/s12248-015-9780-2
- 23 Sherwood J., Xu Y., Lovas K., Qin Y., Bao Y. Surface functionalization of dopamine coated iron oxide nanoparticles for various surface functionalities. *J Magn Magn Mater.* 2017;427:220–4. DOI: 10.1016/j.jmmm.2016.10.039
- 24 Sofias A.M., Dunne M., Storm G., Allen C. The battle of “nano” paclitaxel. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;122:20–30. DOI: 10.1016/j.addr.2017.02.003
- 25 Hu Q., Gao X., Gu G., Kang T., Tu Y., Liu Z., et al. Glioma therapy using tumor homing and penetrating peptide-functionalized PEG–PLA nanoparticles loaded with paclitaxel. *Biomaterials.* 2013;34(22):5640–50. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.04.025
- 26 Xin H., Sha X., Jiang X., Zhang W., Chen L., Fang X. Anti-glioblastoma efficacy and safety of paclitaxel-loading Angiopep-conjugated dual targeting PEG-PCL nanoparticles. *Biomaterials.* 2012;33(32):8167–76. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.046
- 27 Colen C.B., Shen Y., Ghoddoussi F., Yu P., Francis T.B., Koch B.J., et al. Metabolic targeting of lactate efflux by malignant glioma inhibits invasiveness and induces necrosis: an in vivo study. *Neoplasia.* 2011;13(7):620–32. PMID: 21750656
- 28 Cheng Y., Dai Q., Morshed R.A., Fan X., Wegscheid M.L., Wainwright D.A., et al. Blood-brain barrier permeable gold nanoparticles: an efficient delivery platform for enhanced malignant glioma therapy and imaging. *Small.* 2014;10(24):5137–50. DOI: 10.1002/smll.201400654
- 29 Pang L., Qin J., Han L., Zhao W., Liang J., Xie Z., et al. Exploiting macrophages as targeted carrier to guide nanoparticles into glioma. *Oncotarget.* 2016;7(24):37081–91. DOI: 10.18632/oncotarget.9464
- 30 Ren Y., Kang C.S., Yuan X.B., Zhou X., Xu P., Han L., et al. Co-delivery of as-miR-21 and 5-FU by poly(amidoamine) dendrimer attenuates human glioma cell growth in vitro. *J Biomater Sci Polym.* 2010;21(3):303–14. DOI: 10.1163/156856209X415828
- 31 Yang J., Li Y., Zhang T., Zhang X. Development of bioactive materials for glioblastoma therapy. *Bioact Mater.* 2016;1(1):29–38. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2016.03.003
- 32 Khalid M.K., Asad M., Henrich-Noack P., Sokolov M., Hintz W., Griartzik L., et al. Evaluation of toxicity and neural uptake in vitro and in vivo of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9): E2613. DOI: 10.3390/ijms19092613
- 33 Pathak R.A., Hemal A.K. Intraoperative ICG-fluorescence imaging for robotic-assisted urologic surgery: current status and review of literature. *Int Urol Nephrol.* 2019, March 22. DOI: 10.1007/s11255-019-02126-0
- 34 Stanga P.E., Lim J.L., Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update. *Ophthalmology.* 2003;110(1):15–21. PMID: 12511340
- 35 Halle B.M., Poulsen T.D., Pedersen H.P. Indocyanine green plasma disappearance rate as dynamic liver function test in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(10):1214–9. DOI: 10.1111/aas.12406
- 36 Takagi Y., Kikuta K., Nozaki K., Sawamura K., Hashimoto N. Detection of a residual nidus by surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in a child with a cerebral arteriovenous malformation. *J Neurosurg.* 2007;107(5):416–8. DOI: 10.3171/PED-07/11/416
- 37 Shen C., Wang X., Zheng Z., Gao C., Chen X., Zhao S., et al. Doxorubicin and indocyanine green loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles with PEGylated phospholipid coating for magnetic resonance with fluorescence imaging and chemotherapy of glioma. *Int J Nanomedicine.* 2018;14:101–17. DOI: 10.2147/IJN.S173954
- 38 Pillai G. Nanomedicines for cancer therapy: an update of FDA approved and those under various stages of development. *SOJ Pharm Pharm Sci.* 2014;1(2):13. DOI: 10.15226/2374-6866/1/2/00109.
- 39 Fabel K., Dietrich J., Hau P., Wismeth C., Winner B., Przywara S., et al. Long-term stabilization in patients with malignant glioma after treatment with liposomal doxorubicin. *Cancer.* 2001;92(7):1936–42. PMID: 11745268
- 40 Hau P., Fabel K., Baumgart U., Rümmele P., Grauer O., Bock A., et al. Pegylated liposomal doxorubicin-efficacy in patients with recurrent high-grade glioma. *Cancer.* 2004;100(6):1199–207. DOI: 10.1002/cncr.20073
- 41 Ananda S., Nowak A.K., Cher L., Dowling A., Brown C., Simes J., et al. Phase 2 trial of temozolomide and pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of patients with glioblastoma multiforme following concurrent radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Neurosci.* 2011;18(11):1444–8. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.02.026
- 42 Papademetriou I.T., Porter T. Promising approaches to circumvent the blood-brain barrier: progress, pitfalls and clinical prospects in brain cancer. *Ther Deliv.* 2015;6(8):989–1016. DOI: 10.4155/tde.15.48

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-75-79>



Острая тонкокишечная непроходимость, вызванная эктопированным участком поджелудочной железы.

Клинический случай

А.Г. Хасанов¹, И.Ф. Суфияров¹, Э.Р. Бакиров², М.А. Нуртдинов¹, А.В. Ибраев², Е.В. Евдокимов²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

² Городская клиническая больница № 13, Россия, 450112, Уфа, ул. Нежинская, 28

Контакты: Суфияров Ильдар Фанусович, e-mail: ildars74@mail.ru, тел.: 8 927 3179420

Хасанов Анвар Гиниятович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней

Суфияров Ильдар Фанусович — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней, e-mail: ildars74@mail.ru, тел.: 8 927 3179420

Бакиров Эльдар Рифович — врач-хирург хирургического отделения

Нуртдинов Марат Акдасович — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней

Ибраев Айрат Вагизович — зав. хирургическим отделением

Евдокимов Евгений Викторович — зав. центральным патологоанатомическим отделением

Резюме

Введение. Эктопия поджелудочной железы — это аномалия, связанная с необычным расположением панкреатической ткани с собственным кровоснабжением и протоками. Она не имеет анатомического, сосудистого и нервного контакта с нормально расположенной поджелудочной железой. Добавочная поджелудочная железа (ПЖ), самый частый порок развития железы, который заключен в гетеротопии ее ткани в стенку желудка, кишечника, желчного пузыря, дивертикул Меккеля, печень, селезенку и, значительно реже, в другие органы без связи с основной поджелудочной железой. В настоящее время частота встречаемости гетеротопии поджелудочной железы значительно увеличилась и составляет в среднем до 0,2 % при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости и 0,5–13 % случаев при аутопсиях. Наиболее часто aberrантная ПЖ локализована в гастродуоденальной зоне (63–70 % от всех случаев гетеротопии ПЖ) с преимущественным расположением в антральном и пилорическом отделах желудка (85–95 % от всех случаев гетеротопии ПЖ в желудке).

Материалы и методы. В статье представлен клинический пример успешного лечения 39-летнего мужчины с острой тонкокишечной непроходимостью, вызванной эктопированной тканью поджелудочной железы в стенку тонкой кишки. Пациенту была выполнена диагностическая лапароскопия, произведена средне-срединная лапаротомия с клиновидной резекцией тонкой кишки.

Результаты. Послеоперационный период гладкий, больной выписан на девятые сутки после хирургического вмешательства после снятия кожных швов. По результатам гистологического исследования: фрагмент тонкой кишки и полиповидное образование, представленное гетеротопированными участками поджелудочной железы, состоящими из ацинусов и протоков, располагающихся между мышечными тяжами, с обширными кровоизлияниями и некрозами.

Заключение. Диагностика эктопированной ткани поджелудочной железы в тонкую кишку является крайне сложной проблемой в абдоминальной хирургии и выявляется в большинстве случаев при развитии осложнений. Для окончательной диагностики данного заболевания имеет огромное значение патоморфологическая верификация, которая позволяет правильно определить причину и механизм развития острого хирургического заболевания.

Ключевые слова: кишечная непроходимость, тонкий кишечник, поджелудочная железа, эктопия, дивертикул Меккеля, лапароскопия

Для цитирования: Хасанов А.Г., Суфияров И.Ф., Бакиров Э.Р., Нуртдинов М.А., Ибраев А.В., Евдокимов Е.В. Острая тонкокишечная непроходимость, вызванная эктопированным участком поджелудочной железы. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):75–79. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-75-79>

Acute Small Intestinal Obstruction Caused by Ectopic Pancreas. A Clinical Case Report

Khasanov Anvar
Giniyatovich —
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of the
Department of Surgical
Diseases

Sufiyarov Ildar Fanusovich —
Doctor of Medical Sciences,
Professor of the Department of
Surgical Diseases,
e-mail: ildars74@mail.ru,
tel.: 8 927 3179420

Bakirov Eldar Rifovich —
Surgeon at the Surgery
Department

Nurtdinov Marat
Akdasovich —
Doctor of Medical Sciences,
Professor of the Department of
Surgical Diseases

Ibraev Ayrat Vagizovich —
Head of the Surgery
Department

Evdokimov Evgeniy
Viktorovich —
Head of the Central
Department of Anatomical
Pathology

Anvar G. Khasanov¹, Ildar F. Sufiyarov¹, Eldar R. Bakirov², Marat A. Nurtdinov¹, Ayrat V. Ibraev², Evgeniy V. Evdokimov²

¹ Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

² City Clinical Hospital № 13, 28 Nezhinskaya str., Ufa, 450112, Russian Federation

Contacts: Sufiyarov Ildar Fanusovich, e-mail: ildars74@mail.ru, tel.: 8 927 3179420

Summary

Introduction. An ectopic pancreas is an abnormality in which pancreatic tissue has grown outside its normal location with its own blood supply and ducts while having no anatomical, vascular or innervation connections with the pancreas situated normally. The accessory pancreas is the most frequent congenital disorder of this gland. The pancreatic tissue can be found in the walls of stomach, intestine, gallbladder, Meckel's diverticulum, the liver, spleen and, seldom, in other organs having no contact with the pancreas. Currently the ectopic pancreas incidence is on the rise and amounts up to 0.2% on average in abdominal surgeries and is reported in 0.5–13% of autopsy cases. Most frequently the aberrant pancreas is located in the gastroduodenal zone (63–70% of all the heterotopic pancreas cases); most often it is found in the pylorus and antrum (85–95% of all the gastric ectopic pancreas cases).

Materials and methods. This paper presents a case of a successful treatment of a 39 year old male with an acute small intestinal obstruction caused by ectopic pancreatic tissue in the intestinal wall. The patient received a diagnostic laparoscopy and a mid-midline laparotomy with the wedge resection of the small intestine.

Results. The postoperative period was recorded as uneventful; the patient was discharged home on day nine following the surgery after removal of cutaneous sutures. The pathology of the small intestinal fragment with the polyp-like neoplasm identified heterotypic pancreatic foci (with acini and ducts) located between muscular bands, with extensive areas of haemorrhaging and necrosis.

Conclusion. The diagnosis of the ectopic pancreas tissue in intestinal wall is an extremely complex issue in abdominal surgery; this diagnosis is normally made only when complications occur. Pathomorphological verification is of paramount importance to make the final diagnosis of this disease, making it possible to identify correctly the cause and mechanism of the development of an acute surgical disorder.

Keywords: intestinal obstruction, small intestine, pancreas, ectopic, Meckel's diverticulum, laparoscopy

For citation: Khasanov A.G., Sufiyarov I.F., Bakirov E.R., Nurtdinov M.A., Ibraev A.V., Evdokimov E.V. Acute Small Intestinal Obstruction Caused by Ectopic Pancreas. A Clinical Case Report. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):75–79. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-75-79>

Введение

Эктопия поджелудочной железы — это аномалия, связанная с необычным расположением панкреатической ткани с собственным кровоснабжением и протоками. Она не имеет анатомического, сосудистого и нервного контакта с нормально расположенной поджелудочной железой [1]. Добавочная (аберрантная) поджелудочная железа (ПЖ) — самый частый порок развития железы, который заключен в гетеротопии ее ткани в стенку желудка, кишечника, желчного пузыря, дивертикул Меккеля, печень, селезенку и, значительно реже, в другие органы без связи с основной поджелудочной железой [2, 3]. Аберрантная ПЖ по своим проявлениям неспецифична, в значительной степени клиническая картина зависит от локализации и размера гетеротопии и чаще всего появляется при развитии осложнений, к которым относят воспаление, некроз, перфорацию желудочной или кишечной стенки, кровотечение, кишечную непроходимость — которую мы хотим представить в виде клинического примера.

Клинический случай

Описан случай острой тонкокишечной непроходимости, вызванной эктопированной тканью поджелудочной железы в стенку тонкой кишки.

Больной Б., 39 лет, доставлен скорой помощью в приемное отделение хирургии ГКБ № 13 г. Уфы с жалобами на приступообразные боли в животе, тошноту, однократную рвоту, вздутие живота, слабость. Заболел около 4-х часов назад, когда появился сначала дискомфорт в животе, в области эпигастрия. В динамике боли в животе усилились, начали носить приступообразный характер. Принимал лекарственные препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств. До госпитализации обращался в частную клинику, где периодически обследовался и находился на амбулаторном лечении в течение 4-х месяцев, и был направлен на скорой помощи в ГКБ № 13 с направительным диагнозом «Перфоративная язва двенадцатиперстной кишки», так как в анамнезе у больного отмечалась язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

При осмотре — состояние средней тяжести. Кожные покровы, видимые слизистые чистые, бледноватой окраски. Язык суховат, обложен серым налетом. Живот умеренно вздут, при пальпации мягкий, болезненный преимущественно в нижних отделах живота. Симптомы раздражения брюшины нет. Перистальтика кишечника усилена. Печень у края реберной дуги. Печеночная тупость сохранена. Стул самостоятельный жидкий, накануне, естественной окраски. Газы не отходили. Мочеиспускание не нарушено. Рег гестум: сфинктер в тонусе. Ампула прямой кишки пустая. Патологических образований на высоте пальца не определяется. На перчатке следы кала естественной окраски.

Больной обследован в приемном отделении: ОАК: эр. $4,2 \times 10^{12}/л$, Hb 128 г/л, Ht 37,3 %, тр. $221,0 \times 10^9/л$, Л $8,3 \times 10^9/л$; биохимический анализ крови: общий белок 57,0 г/л, мочевины 2,8 ммоль/л, креатинин 69,3 ммоль/л,

билирубин общий 8,0 мкмоль/л, глюкоза 10,5 ммоль/л, АЛТ 8,6 Е/л, АСТ 16,8 Е/л.

Обзорная рентгенография органов брюшной полости показала чаши Клойбера, арки, преимущественное расположение — левые отделы брюшной полости (рис. 1). На УЗИ ОБП — картина инвагинации кишечника на фоне выраженного пневматоза и гиперперистальтики, на левой половине правого рисунка — поперечная проекция инвагинации, так называемый «бутон розы» (рис. 2).



Рисунок 1. Обзорная рентгенография органов брюшной полости — картина острой тонкокишечной непроходимости

Figure 1. Plain abdominal X-ray presenting acute small intestinal obstruction

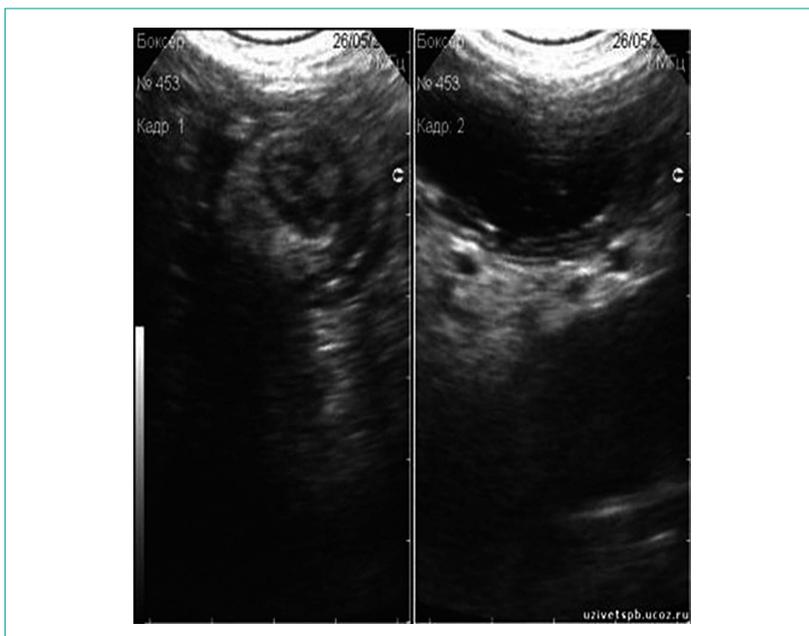


Рисунок 2. Ультразвуковая картина инвагинации кишечника

Figure 2. Intestinal intussusception, ultrasound imaging

Принято решение о диагностической лапароскопии. На лапароскопии — в брюшной полости серозный выпот до 40 мл, вздутые петли тонкой кишки, при ревизии обнаружен тонко-тонкокишечный инвагинат (рис. 3). Учитывая опасность повреждения стенки тонкой кишки, выполнена конверсия. Произведена средне-срединная лапаротомия, в тонкой кишке на расстоянии 240 см от связки Трейтца определяется инвагинат. С техническими трудностями произведена дезинвагинация. При ревизии тонкой кишки, вовлеченной в инвагинацию, перистальтика и пульсация прослеживаются, кишка признана жизнеспособной. В просвете данного участка тонкой кишки пальпируется округлой формы образование размерами 6,0×1,5×1,5 см, которое внешне напоминает дивертикул Меккеля, инвагинированный в просвет кишки.

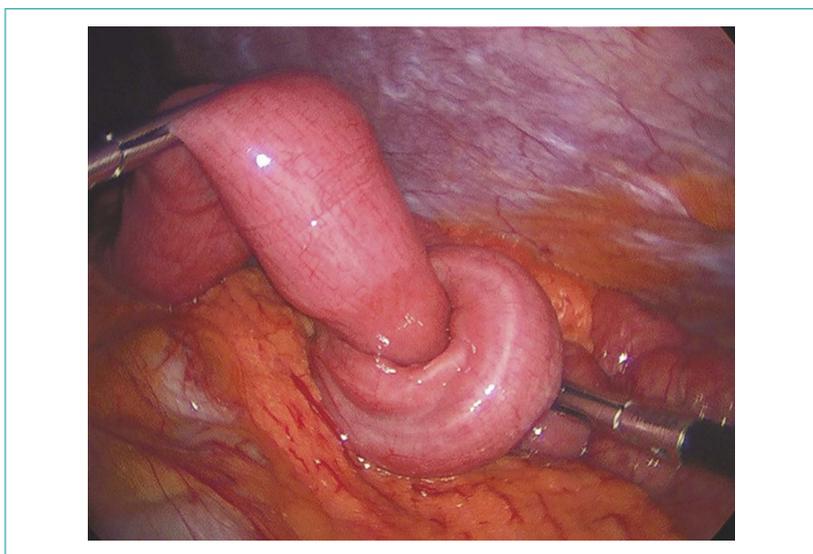


Рисунок 3. Диагностическая лапароскопия. Тонкокишечный инвагинат
Figure 3. Diagnostic laparoscopy, small intestine intussusception

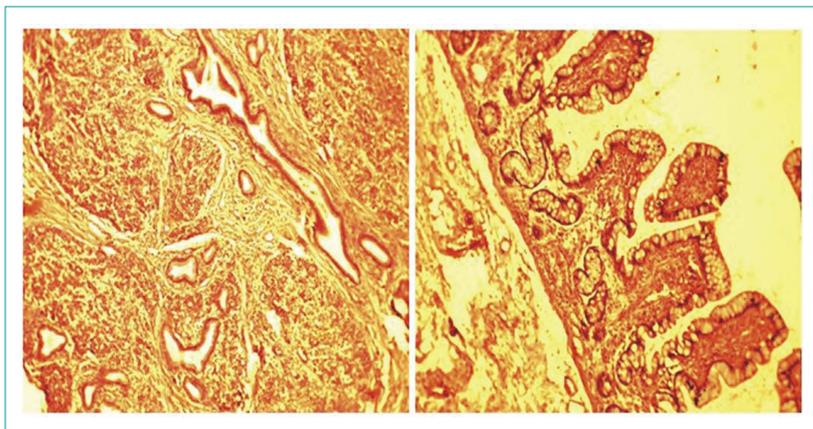


Рисунок 4. Фрагмент тонкой кишки и полиповидное образование, представленное гетеротопированными участками поджелудочной железы, состоящими из ацинусов и протоков, расположенных между мышечными тяжами, с обширными кровоизлияниями и некрозами. Слева ацинусы и протоки поджелудочной железы, справа — эпителий тонкой кишки. Окраска по Ван-Гизону
Figure 4. Small intestinal fragment with the polyp-like neoplasm: heterotopic pancreatic foci (with acini and ducts) located between muscular bands, with extensive areas of haemorrhaging and necrosis. On the left — pancreatic acini and ducts, on the right — small intestine epithelium

Произведена клиновидная резекция тонкой кишки с данным образованием, с ушиванием просвета кишки двухрядным узловым швом. Данное образование и вызвало непроходимость тонкой кишки, явившееся таким «грузилом», запустившим механизм инвагинации.

Результаты

Послеоперационный период гладкий, больной выписан на девятые сутки после хирургического вмешательства после снятия кожных швов.

Нас удивил результат патоморфологического исследования материала. В материале — фрагмент тонкой кишки и полиповидное образование, представленное гетеротопированными участками поджелудочной железы, состоящими из ацинусов и протоков, располагающихся между мышечными тяжами, с обширными кровоизлияниями и некрозами.

Таким образом, можно говорить о развитии панкреатита добавочной поджелудочной железы в течение нескольких месяцев, обструкция выводных протоков которой вызвала отек и воспаление, что, в свою очередь, запустило механизм инвагинации тонкой кишки.

При контрольном осмотре через два месяца — жалоб не предъявляет, самочувствие у больного хорошее, дискомфорт, периодические боли в животе, беспокоившие его несколько месяцев до поступления в стационар, купировались. Послеоперационный рубец в удовлетворительном состоянии. На УЗИ органов брюшной полости без значимой патологии. Уровень глюкозы крови в пределах нормы.

Ближайшие результаты проведенного лечения оцениваются как хорошие.

Обсуждение

Впервые описание дополнительной поджелудочной железы предоставил Шульц (1727), который обнаружил ее в дивертикуле Меккеля.

Существуют описания ассоциации aberrантной ПЖ, локализующейся в дивертикуле Меккеля, в сочетании с болезнью Крона, при этом эктопированная железа не проявлялась какими-либо самостоятельными симптомами. Вероятно, данную связь следует признать случайной, по крайней мере в настоящее время. При воспалении aberrантной ПЖ, локализующейся в дивертикуле Меккеля [4, 5], клиническая картина может имитировать острый аппендицит [6].

Первое гистологическое описание гетеротопии поджелудочной железы принадлежит J. Klob в 1859 г. К 1927 г. было описано 60 случаев добавочной поджелудочной железы. В последующие 20 лет — еще 415. В отечественной и зарубежной литературе к 1960 г. было описано 724 случая хористом.

Учитывая морфологическую картину, различают четыре варианта эктопии ПЖ:

- наличие всех ее компонентов;
- наличие только экзокринной части;
- наличие только островков;
- наличие одних протоков (аденомиоз).

В настоящее время частота встречаемости гетеротопии поджелудочной железы значительно увеличилась и составляет в среднем до 0,2 % при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости и 0,5–13 % случаев при аутопсиях.

Такой существенный разброс статистических данных объясняют особенностями исследования секционного материала в разных прозектурах. Аберрантную ПЖ примерно вдвое чаще встречают у мужчин, чем у женщин. Наиболее часто аберрантная ПЖ локализована в гастродуоденальной зоне (63–70 % от всех случаев гетеротопии ПЖ) с преимущественным расположением в антральном и пилорическом отделах желудка (85–95 % всех случаев гетеротопии ПЖ в желудке) [7, 8]. В желудке аберрантная ПЖ чаще находится в подслизистом слое, ограничиваемая мышечной оболочкой, реже располагается субсерозно). В двенадцатиперстной и тощей кишке аберрантную железу встречают сравнительно реже: 9–36 % и 0,5–27 % случаев соответственно [9, 10]. Остальные локализации эктопии ПЖ: в стенку желчного пузыря, печень и внепеченочные желчные протоки, селезенку, дивертикул Меккеля обнаруживают не часто [11]. Достаточно редкой локализацией аберрантной ПЖ считают субсерозное расположение в тонкой кишке [12, 13], в стенке кисты ДПК, пищеводе. В исключительных случаях встречают гетеротопию ПЖ в легочную ткань, пупок и корень языка [14, 15].

Следует отметить, что при локализации в тонкой кишке бессимптомно протекает менее половины случаев, поскольку осложнения возникают несколько чаще [1].

Заключение

Диагностика эктопированной ткани поджелудочной железы в тонкую кишку является крайне сложной проблемой в абдоминальной хирургии и выявляется в большинстве случаев при развитии осложнений. Для окончательной диагностики данного заболевания имеет огромное значение патоморфологическая верификация, которая позволяет правильно определить причину и механизм развития острого хирургического заболевания. В нашем случае можно предположить, что своевременное хирургическое вмешательство у данного больного предупредило развитие возможных последующих осложнений эктопированной ткани поджелудочной железы в стенку тонкой кишки, таких как малигнизация, кишечное кровотечение, перфорация стенки кишки и перитонит.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Marques J., Castro J., Oliveira H. Ectopic pancreas: a less common presentation. *Rev Portug Cir.* 2015;(34):43.
- 2 Jang K.M., Kim S.H., Park H.J., Lim S., Kang T.W., Lee S.J., et al. Ectopic pancreas in upper gastrointestinal tract: MRI findings with emphasis on differentiation from submucosal tumor. *Acta Radiol.* 2013;54(10):1107–16. DOI: 10.1177/0284185113491251
- 3 Litchinko A., Cherbanyk F., Roszkopfova P., Blant S.A., Macedo O. Jejunal mucinous cystadenoma in ectopic pancreatic tissue: a first observation. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017;26(3):223. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.263.ltk
- 4 Juricic M., Djagbare D.Y., Carmassi M., Panait N., Faure A., NDour O., et al. Heterotopic pancreas without Meckel's diverticulum in children as unique cause of gastrointestinal bleeding: think about it! *Surg Radiol Anat.* 2018;40(8):963–5. DOI: 10.1007/s00276-018-2042-0
- 5 Kim S.W., Kim H.C., Yang D.M., Kim G.Y., Choi S.I. MDCT findings of a Meckel's diverticulum with ectopic pancreatic tissue. *Clin Imaging.* 2014;38(1):70–2. DOI: 10.1016/j.clinimag.2013.09.004
- 6 Shiratori H., Nishikawa T., Shintani Y., Muroto K., Sasaki K., et al. Perforation of jejunal diverticulum with ectopic pancreas. *Clin J Gastroenterol.* 2017;10(2):137–41. DOI: 10.1007/s12328-017-0712-9
- 7 Li W.W., van Boven W.J., Jurhill R.R., Bonta P.L., Annema J.T., de Mol B.A. Ectopic pancreas in a giant mediastinal cyst. *Clin Respir J.* 2016;10(1):125–8. DOI: 10.1111/crj.12176
- 8 Vitiello G.A., Cavnar M.J., Hajdu C., Khaykis I., Newman E., Melis M., et al. Minimally invasive management of ectopic pancreas. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(3):277–82. DOI: 10.1089/lap.2016.0562
- 9 Hashimoto R., Matsuda T. Jejunal ectopic pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018. PII: S1542-3565(18)30366-5. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.010
- 10 Giordano A., Alemanno G., Bergamini C., Prosperi P., Bruscolo A., Valeri A. The Role of laparoscopy in the management of a diagnostic dilemma: jejunal ectopic pancreas developing into jejuno-jejunal intussusception. *Case Rep Surg.* 2017;2017:8452947. DOI: 10.1155/2017/8452947
- 11 Stauffer J.A., Asbun H.J. Minimally invasive pancreatic surgery. *Semin Oncol.* 2015;42(1):123–33. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.011
- 12 Montalvo D., Hernandez P., Larrazabal A. Unexpected ectopic pancreatic tissue during laparoscopic bariatric surgery. Case report and literature review. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(10):e87–8. DOI: 10.1016/j.soard.2016.09.019
- 13 Serrano J.S., Stauffer J.A. Ectopic pancreas in the wall of the small intestine. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(7):1407–8. DOI: 10.1007/s11605-016-3104-4
- 14 Yogi N., Kaiho T., Yanagisawa S., Kataoka M., Nishimura M., Kobayashi S., et al. A case of jejunal ectopic pancreatic cancer with small bowel obstruction. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2017;44(12):1829–31. PMID: 29394790.
- 15 Nasser H.A., Sleiman Y.A., Hassoun Z.A., Elzaatari M., Berjawi T., Hamdan W., et al. Bowel obstruction secondary to an ectopic pancreas in the small bowels: About 2 cases. *Int J Surg Case Rep.* 2017;31:72–4. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.01.019



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-80-86>

Экстракция малых РНК из биологических жидкостей человека для последующего секвенирования нового поколения

Бейлерли Озал Арзуман-оглы — аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, e-mail: obeylerli@mail.ru, тел.: +79875980003, orcid.org/0000-0002-6149-5460

О.А. Бейлерли, А.Т. Бейлерли, И.Ф. Гареев

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Контакты: Бейлерли Озал Арзуман-оглы, e-mail: obeylerli@mail.ru, тел.: +79875980003

Бейлерли Аферин Тагикзы — клинический ординатор 2-го года обучения кафедры акушерства и гинекологии № 1, e-mail: agamidli@mail.ru, orcid.org/0000-0002-3486-6246

Резюме

Существует ряд вопросов при выборе методик для экспериментов, связанных с секвенированием нового поколения (Next-Generation Sequencing). С одной стороны, во время работы с экстракцией РНК добавленные реагенты и их остатки часто могут ингибировать чувствительные химические вещества, с помощью которых осуществляется последовательный синтез для секвенирования. С другой, обработка данных с применением различного программного обеспечения для анализа результатов также может влиять на результаты секвенирования. Текущая работа будет описывать поэтапно, как готовятся образцы из биологических жидкостей человека для последующего секвенирования малых РНК, в частности некодирующих. Что касается способов экстракции или изоляции РНК, мы обнаружили, что малый выход РНК может быть значительно увеличен, по методу изоляции тотальной РНК и ее фракций, включенных в набор MirVana PARIS Kit от Ambion, при специальном подходе и модификации этапа органической экстракции. По сравнению с другими методиками поставляемые с имеющимися в продаже наборами на момент этой работы требуют только одной органической экстракции. Эта простая, но, как оказалось, весьма полезная модификация позволяет получить доступ к ранее недоступному материалу. Потенциальными преимуществами этой модификации являются более полное профилирование малых РНК, а также более широкий доступ к небольшим объемам образцов, как правило, доступ к биологическим жидкостям человека, которые могут быть приготовлены для секвенирования РНК на платформе Illumina.

Гареев Ильгиз Фанилевич — аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4965-0835

Ключевые слова: экстракция РНК, малые РНК, секвенирование нового поколения, цереброспинальная жидкость, биологические жидкости

Для цитирования: Бейлерли О.А., Бейлерли А.Т., Гареев И.Ф. Экстракция малых РНК из биологических жидкостей человека для последующего секвенирования нового поколения. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):80–86. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-80-86>

Extracting Small RNAs from Human Biological Fluids for Subsequent Next-Generation Sequencing

Ozal A. Beylerli, Aferin T. Beylerli, Il'giz F. Gareev

Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

Contacts: Beylerli Ozal Arzuman-ogly, e-mail: obeylerli@mail.ru, tel.: +79875980003

Summary

A number of questions arise when choosing methods for experiments related to next-generation sequencing. On the one hand, while working with RNA extraction, added reagents and their residues can often inhibit sensitive chemicals with which the sequential synthesis is carried out for the sequencing. On the other hand, processing the same data using different software for the analysis can also impact on the sequencing results. This paper will present the step by step procedure for the preparation of samples taken from human biological fluids for subsequent sequencing of small RNAs, small noncoding RNAs in particular. Regarding the methods of extraction or isolation of RNAs, we found that low RNA yield can be improved significantly by following the isolation method for total RNA and its fractions included in Ambion's MirVana PARIS kit, but only if using a special approach and modifying the organic extraction step. Compared to others, the methods supplied with commercially available kits at the time of researching this paper require only one organic extraction. This simple but, as it turned out, very useful modification makes it possible to access previously unavailable material. Potential advantages of this modification include a more complete profiling of small non-coding RNAs and a broader access to small sample volumes, as a rule, access to human biological fluids which can be prepared for RNA sequencing on the Illumina platform.

Keywords: RNA extraction, small RNA, next-generation sequencing, cerebrospinal fluid, biological fluids

For citation: Beylerli O.A., Beylerli A.T., Gareev I.F. Extracting Small RNAs from Human Biological Fluids for Subsequent Next-Generation Sequencing. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):80–86. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-80-86>

*Beylerli Ozal Arzuman-ogly —
Post-graduate student of
the Department of Urology
with the Course of Additional
Professional Education,
e-mail: obeylerli@mail.ru,
мен.: +79875980003,
orcid.org/0000-0002-6149-5460*

*Beylerli Aferin Tagi-kyzy —
Resident of the Department of
Obstetrics and Gynecology №1,
e-mail: agamidli@mail.ru,
orcid.org/0000-0002-3486-6246*

*Garaev Il'giz Fanilevich —
Post-graduate student of the
Department of Neurosurgery
and Medical Rehabilitation
with the Course of Additional
Professional Education,
e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru,
orcid.org/0000-0002-4965-0835*

Введение

Исследователи, которые хотят выполнить секвенирование нового поколения (NGS), должны решить ряд проблем, связанных со способами и методами подготовки образцов. Способы экстракции РНК из тканей или клеток, создание базы данных для секвенирования и типов секвенирования, которые будут выполняться, становятся решающими факторами в дизайне экспериментальной работы [1]. В частности, для секвенирования различных классов молекул РНК, по крайней мере частично, определяются и упорядочиваются по их размеру. Микро-РНК (miRNAs, 18–22 нуклеотида), малые интерферирующие РНК (siRNAs, 20–25 нуклеотидов) и PIWI-взаимодействующие РНК (piRNA, приблизительно 30 нуклеотидов) являются разновидностями малых некодирующих РНК, участвующих в последовательном ингибировании экспрессии генов на посттранскрипционном уровне [2]. Хотя в настоящее время малые РНК известны как наименьший функциональный класс, но их биологическая значимость для регулирования экспрессии генов все еще изучается на протяжении 20 лет с момента их открытия [3]. С недавних пор NGS используется для получения небольших дифференциальных профилей экспрессии РНК для изучения этапов развития тканей, типов тканей и патологических состояний, таких как онкология, сердечно-сосудистые заболевания и психические расстройства с потенциалом для поиска новых биомаркеров [4–7].

До недавнего времени считалось, что способы экстракции РНК из тканей позволяли извлекать все виды РНК: примерно от длинных до малых РНК, которые включают кодирующие РНК (мРНК), длинные некодирующие РНК (lncRNA), транспортные РНК (тРНК), малые ядрышковые РНК (snoRNA), PIWI-взаимодействующие РНК (piRNA) и микро-РНК (miRNA) [2]. Экстракция всех видов РНК подразумевается в описании многих коммерчески доступных наборов и методов, описывающих изоляцию тотальной РНК. Фактически они используются для методов, которые вообще не извлекают малые РНК, но имеются такие наборы, которые основываются на использовании мини-колонок с диоксидом кремния (SiO₂), которые и проводят экстракцию малых РНК. Кроме того, в ряде наборов использовались соотношения солей и спирта, не достаточные для изоляции малых РНК из образцов. В настоящее время существует множество коммерчески доступных наборов для экстракции малых РНК. Хотя методики имеют некоторые отличия, большинство из них используют тиоцианат гуанидина для денатурирования РНКаз и белков с последующей экстракцией РНК с фенол-хлороформом [8, 9]. Систематическое тестирование показало, что производительность наборов для изоляции РНК варьируется в зависимости от типов образцов [10]. Ряд наборов лучше подходит к конкретным видам образцов, чем к другим. Например, соединительная ткань, такая как мышечная, должна обрабатываться иначе, чем богатая липидами нервная ткань. Лучшим вариантом может быть выбор комплекта, специально разработанного для решения проблем с экстракцией РНК для конкретного типа ткани.

Из трех лучших наборов для изоляции тотальной РНК и ее фракций набор MaxRecovery BiooPure RNA (Bio Scientific, Austin, TX, USA) не был выбран, так как проявлялась некоторая потеря РНК в отдельных образцах. Стандартный набор MirVana Kit (Life Technologies), который в своей методике не предлагает исследователям возможность выделения белка из исходного лизата, хорошо работает, но не был выбран, потому что первый буфер добавляется в соотношении 10:1 к объему образца. Таким образом, для каждого образца объемом 1 мл потребуется более 50 отдельных этапов центрифугирования, что делает этот метод логически необоснованным для выделения РНК из биологических жидкостей. Набор MirVana PARIS (выделения белка и РНК) Kit (Life Technologies) наилучшим образом обеспечивал выход РНК вследствие легкости применения при систематическом сравнении с другими коммерчески доступными наборами и методами [10].

Набор MirVana PARIS включает использование запатентованного лизирующего буфера с β-меркаптоэтанолом, который служит для денатурирования белков биологических жидкостей, экстракции РНК фенол-хлороформом из образца, с высоким содержанием белка, липидов и ДНК, с последующей очисткой на спиртовой/колоночной основе перед элюированием РНК. В этой работе мы описываем метод экстракции малых РНК длиной менее 200 нуклеотидов из биологических жидкостей человека и его оптимизацию по экстракции малых РНК длиной менее 200 нуклеотидов из биологических жидкостей человека [10]. Основные изменения в дополнение к стандартному протоколу, предоставленному изготовителем, включают повторное извлечение РНК вместо удаления остаточного фенол-хлороформа путем добавления воды, свободной от РНКаз, ремиксации и отделения другого объема раствора. Хотя уровень для лучшей экстракции малых РНК с использованием модификаций, предложенных в этой работе, будет варьироваться в зависимости от конкретного набора, к которому применяется эта методика, было показано, что он обладает кроссплатформенной применимостью [10]. Наборы, использующие кислота-фенол-хлороформную основу, могут быть полезны с некоторыми дополнениями для набора mirVana PARIS. Выход РНК из всех образцов, которые были протестированы, получался из второй водной экстракции из остаточного кислота-фенол-хлороформного материала [10]. Поскольку современные методы NGS для малых РНК выполняются отдельно от РНК с более длинной цепочкой нуклеотидов, тот факт, что лучшие наборы для изоляции малых или больших молекул РНК различны, не представляет проблем на момент этой работы.

Материалы

1. MirVana PARIS Kit от Ambion (см. примечание 1):
 - раствор для промывки 1;
 - раствор для промывки 2/3 (см. примечание 2);
 - сборные пробирки и фильтровальные картриджи (см. примечание 3);
 - буфер для лизиса клеток (см. примечание 4);

- 2 денатурирующий раствор, тиоцианат гуанидиния-фенол-хлороформная основа (см. примечание 5);
- раствор для элюирования (см. примечание 6).
- 2. Абсолютный этиловый спирт (95,6–100 %) ACS-класса или лучше (см. примечание 7).
- 3. β -меркаптоэтанол.
- 4. 7 М ацетат аммония.
- 5. Криопробирки 2 мл (для образцов).
- 6. Бенчтоп-центрифуга (скорость не менее 800 об/мин).
- 7. Бокс биологической безопасности, класс II.
- 8. Вытяжной шкаф с отрицательным воздушным потоком (см. примечание 8).
- 9. Центрифуга, способная поддерживать комнатную температуру и центрифугировать по меньшей мере 10 000 об/мин, используя ротор, способный удерживать конические пробирки 15 мл (см. примечание 9).
- 10. Лабораторный нагревательный блок, установленный на 95–100 °C.
- 11. Орбитально-качающийся шейкер (см. примечание 10).
- 12. Пробирки 1,5 мл, не содержащие РНКаз (см. примечание 11).
- 13. Салфетки или растворы в виде спрея для обеззараживания РНКаз (см. примечание 12).

Методы

Приготовление образцов

После взятия биологической жидкости (цереброспинальная жидкость) помещаем образцы в криопробирки 2 мл, их необходимо быстро заморозить в жидком азоте либо в суспензии абсолютного этанола с сухим льдом, чтобы сохранить профиль РНК (см. примечание 13). Использование шкафа биобезопасности требуется при обращении с биологическими образцами для защиты исследователей от воздействия патогенов человека.

Подготовка набора MirVana PARIS Kit

1. Инкубируем компоненты mirVana PARIS Kit при комнатной температуре (см. примечание 14).
2. Добавляем 21 мл 100 % этанола в раствор для промывки РНК (см. примечание 7).
3. Добавляем 40 мл 100 % этанола в раствор для промывки 2/3 (см. примечание 7 и 15).
4. Добавляем 375 мкл β -меркаптоэтанол в 2 денатурирующий раствор см. примечание 16).
5. Добавляем аликвоту 1 мл воды, свободной от РНКаз (см. примечание 6), в микроцентрифужные пробирки 1,5 мл и помещаем их на нагревательный блок, установленный на 95 °C. Эта предварительно нагретая вода будет использоваться для элюирования РНК из мембран мини-колонок на конечной стадии (см. примечание 17).

Измененная методика протокола MirVana PARIS Kit

1. Добавляем равный объем 2 денатурирующего раствора к замороженному образцу (цереброспинальная жидкость) (см. примечание 18).
2. Помещаем образец на орбитально-качающийся шейкер при комнатной температуре до полного оттаивания и смешивания (см. примечание 10).

3. Инкубируем в течение 10 мин при комнатной температуре.
4. Добавляем равные объемы тиоцианат гуанидиния, фенола и хлороформа (кислотно-фенол-хлороформная основа) (см. примечание 19).
5. Смешиваем на вортексе в течение 30 сек.
6. Центрифугируем при 10,000 об/мин в течение 5 мин при комнатной температуре (см. примечание 20).
7. Осторожно снимаем пробирки с центрифуги, и нужно убедиться, что имеются верхний (водный) слой и нижний (органический) слой.
8. Переносим приблизительно 90 % верхней водной фазы от этой первой экстракции в чистую пробирку 2 мл и определяем объем. Позаботьтесь о том, чтобы мениск оставшегося объема водной фазы не касался интерфазы (см. примечание 21). Откладываем в сторону.
9. В оставшийся органический остаток добавляем объем воды, свободной от РНК, эквивалентный водному объему, который был просто перенесен в новую пробирку.
10. Смешиваем на вортексе в течение 30 сек.
11. Центрифугируем при 10,000 об/мин в течение 5 мин при комнатной температуре.
12. Переносим приблизительно 90 % верхней водной фазы этой второй экстракции в ту же самую пробирку, которая содержит водный объем от первой водной фазы (белки и РНК) (см. примечание 21). Остальная часть с органической фазой теперь может быть выброшена (см. примечание 5).
13. Добавляем 1,5 объема 100 % этанола в общий объем полученной жидкости, рассчитанный от удаленного из первого и второго органических экстрактов (см. примечание 7).
14. Инвертируем 10 раз для смешивания и даем раствору инкубироваться при комнатной температуре в течение 10 мин.
15. Добавляем 700 мкл полученной жидкости в мини-колونки и центрифугируем при 800 об/мин при комнатной температуре (см. примечание 22), сбрасываем полученную жидкость из сборной пробирки и повторяем шаги, пока не закончится исследуемый образец (см. примечание 3).
16. Добавляем 700 мкл подготовленного промывочного раствора 1 в мини-колонки и центрифугируем при 800 об/мин в течение 30 сек. для пропускания раствора через мембрану мини-колонок (см. примечания 23 и 22). Сбрасываем полученную жидкость из сборной пробирки (см. примечание 3).
17. Добавляем 500 мкл подготовленного промывочного раствора 2/3 в мини-колонки (см. примечание 24) и центрифугируем при 800 об/мин в течение 30 сек. (см. примечание 22). Сбрасываем полученную жидкость из сборной пробирки.
18. Повторяем шаг 17.
19. Без применения каких-либо других растворов мини-колонок после центрифугирования и их пустые сборные пробирки в течение 30 сек. высушиваются от остаточного этанола.
20. Перемешиваем мини-колонки в новые сборные пробирки (см. примечание 25).

21. Добавляем 100 мкл 95 °С (см. примечание 26) воды, свободной от РНКаз, (см. примечание 6) в мини-колонок и инкубируем при комнатной температуре в течение 1 минуты.
22. Центрифугируем при 10,000 об/мин в течение 1 мин для элюирования РНК через мембрану мини-колонок (см. примечание 27).
23. Повторяем шаги 21 и 22.
24. Фильтрующий компонент мини-колонок можно выбросить, поскольку РНК элюируется из фильтра и находится в сборной пробирке.
25. Центрифугируем данные образцы с РНК на максимальной скорости в течение 1 мин до выпадения осадка.
26. Избегая осадка, переносим РНК из данной пробирки в новую пробирку. Приступаем к осаждению этанолом для подготовки малых РНК к NGS (см. примечание 27).
27. Добавляем 0,5 объема 7 М ацетата аммония до конечной концентрации 2–2,5 М и хорошо смешиваем (см. примечание 28).
28. Добавляем 4 объема от объема РНК абсолютного спирта и хорошо смешиваем. Инкубируем полученный образец при температуре -20 °С с 4 до 12 часов.
29. Центрифугируем при 16,000 об/мин в течение 30 мин. при 4 °С для осаждения РНК.
30. Промываем полученные гранулы дважды 80 % спиртом.
31. Ресуспендируем гранулы РНК в объеме воды, свободной от РНКаз, следуя стандартному протоколу производителя.

Примечания

1. Комплект MirVana PARIS рассчитан на 40 реакций при использовании протокола, предоставленного производителем, и предлагаемых тканей (см. Руководство пользователя Ambion mirVana PARIS Kit). С модифицированным протоколом, описанным здесь, этот комплект представлен приблизительно для 20 мл биожидкости.
2. 2/3 промывочного раствора используется для второй и третьей промывки колонки на основе диоксида кремния, содержащей иммобилизованную РНК.
3. Фильтр мини-колонок и ее сборная пробирка будут повторно использоваться на всех этапах в этом модифицированном протоколе, за исключением последнего, в котором завершена изоляция и очистка РНК.
4. Буфер для лизиса клеток включен в список реагентов, однако он не будет использоваться для текущего метода, который был разработан для образцов биологических жидкостей.
5. Кислота-фенол-хлороформная основа является едкой, поэтому при обращении и утилизации необходимо соблюдать осторожность. Необходимы средства индивидуальной защиты и использование вытяжного шкафа.
6. В текущем протоколе для элюирования тотальной РНК и ее фракций используют воду, свободную от РНКаз.
7. Поскольку соотношение этанола и водного буфера важно независимо от того, растворена ли РНК, или выпала в осадок в растворе, крайне важно использовать абсолютный этанол ACS-класса (ACS — Американское химическое общество) или лучше при приготовлении

спиртовых буферных растворов. Каждый раз, когда обезвоженный этанол подвергается воздействию окружающей среды, в нем растворяется вода из окружающей среды, что впоследствии уменьшает содержание этанола в растворе ниже по потоку.

8. Из-за соображений безопасности, за исключением последнего шага, весь протокол должен выполняться в вытяжном шкафу с отрицательным воздушным потоком, предназначенным для летучих химических веществ.

9. Важным аспектом молекулярной функции всех буферов и растворов является их pH. Поскольку температура оказывает существенное влияние на pH, ее следует контролировать. Все описанные здесь шаги выполняются при комнатной температуре, если не указано иное. Однако центрифугирование может увеличить температуру центрифугируемого образца. Таким образом, центрифуги, используемые на этапах центрифугирования без мини-колонок, должны быть установлены на стандартную температуру окружающей среды 25 °С. Для кратковременных этапов центрифугирования, например для пропускания жидкости через мини-колонок, центрифуга с контролируемой температурой не требуется.

10. Не важно, при какой скорости используется стандартный лабораторный орбитально-качающийся шейкер, если он позволяет тщательно перемешивать замороженные образцы в денатурирующем растворе.

11. Мы обнаружили, что сборные пробирки, поставляемые с комплектом mirVana PARIS Kit, не всегда плотно закрывались. Кроме того, использование пробирок с неплотно закрывающимися крышками приводит к испарению и уменьшает остаточный материал РНК, находящийся в сборной пробирке. Поэтому, как только РНК элюируется из мини-колонок, ее следует перенести в плотно закрывающуюся стерильную пробирку без РНКаз.

12. Очистим рабочий стол и все оборудование, которое будет использоваться для экстракции РНК, с помощью растворов-деактиваторов РНКаз или салфеток в соответствии с рекомендациями производителя для этих продуктов. Следует принять общие меры предосторожности, чтобы свести к минимуму возможное воздействие РНКаз на РНК.

13. Хотя малые РНК относительно стабильны в биологических жидкостях [12], обрабатывая образцы одинаковым способом, каждый раз можно будет гарантировать минимизацию смещения сбора и сохранить общий профиль тотальной РНК. В замороженных образцах РНКазы неактивны из-за низкой температуры, которая не позволяет воде находиться в жидкой форме, необходимой для того, чтобы эти ферменты меняли структуру РНК. Образцы оттаивают в присутствии 2 денатурирующего раствора, чтобы гарантировать, что РНКазы будут денатурированы, поэтому они необратимо инактивируются [11].

14. Набор MirVana PARIS поставляется при комнатной температуре, а компоненты хранятся либо при комнатной температуре, либо при температуре 4 °С в соответствии с правилами производителя. Для использования в обычном режиме или в текущем модифицированном

ном протоколе перед использованием компонентов MirVana Paris Kit необходимо довести их до комнатной температуры.

15. В промывочном растворе 2/3 может образовываться осадок белого цвета, но это не имеет никакого значения, и его следует оставить в бутылке при использовании этого раствора.

16. 2 денатурирующий раствор образует осадок при рекомендуемой температуре хранения 4 °С. После прогрева до комнатной температуры нужно осмотреть, остался ли осадок в растворе. Если присутствует твердый белый осадок, нужно плотно закрыть бутылку и при 37 °С перемешивать его до полного растворения.

17. Для обеспечения герметичности пробирок и исключения испарения раствора под воздействием повышенной температуры и давления при центрифугировании можно использовать алюминиевую фольгу.

18. Оцениваем объем биологического образца. Если пробирка для образцов заполнена больше, чем наполовину, нужно предотвратить добавление равного объема 2 денатурирующего раствора и добавить только 1/10 объема 2 денатурирующего раствора, энергично перемешивая до тех пор, пока замороженный образец не будет слегка разморожен. Перенесите этот образец и остаточный раствор в большую пробирку, где есть оставшийся 2 денатурирующий раствор.

19. Небольшой объем водного буфера покрывает органическую кислотно-фенол-хлороформную основу. При использовании этого реагента убедитесь, что присутствуют два разных слоя. Следует избегать взбалтывания этого раствора, чтобы слои не смешивались. Если раствор выглядит мутным или присутствуют пузырьки воздуха, следует подождать осаждения до тех пор, пока два слоя не будут заметно разделены. При использовании этого раствора обязательно удалите кислотно-фенол-хлороформную основу из-под водного буферного слоя. Когда объем раствора уменьшится, обязательно проконтролируйте, что вы удалили эту основу, а не вышележащий водный буфер.

20. Стадия фазового разделения фенол-хлороформа включает центрифугирование относительно большого объема. Поэтому рекомендуется, чтобы ротор для центрифуги был с регулируемой температурой (см. примечание 9) и был совместим с центрифужными пробирками. Пробирки должны быть способны удерживать раствор в 5 раз больше своего объема.

21. В зависимости от образцов (биологических жидкостей) белая интерфаза может и не наблюдаться, особенно для второй экстракции. При тщательном осмотре фазы должны быть видны и не должны смешиваться при пипетировании верхнего водного объема.

22. Мини-колонок из набора MirVana PARIS были разработаны для протокола изготовителя. С помощью модифицированного метода большие объемы, чем первоначально предполагалось, проходят через весь столбец мини-колонок. Поскольку РНК будет связываться с мембраной (диоксид кремния) столбца мини-колонок, лучше всего тщательно поддерживать целостность столбца. Поэтому максимальная скорость центрифуги-

рования, рекомендуемая для пропускания водного раствора экстракции/этанола, составляет 800 g.

23. Готовый промывочный раствор 1 содержит 21 мл 100 % этанола.

24. Готовый промывочный раствор 2/3 содержит 40 мл 100 % этанола.

25. Чтобы предотвратить проникновение высушенного остаточного материала в свежий резервуар пробирки, очистите внешнюю поверхность колонки фильтра, используя протирание раствором 70 % этанола, но избегайте смачивания фильтра.

26. Разогреваем воду, свободную от РНКаз, на тепловом блоке до 95 °С и используем эту воду для элюирования РНК из мембраны мини-колонок. Чтобы учесть, что при этой температуре происходит испарение, нужно удвоить объем воды, которая будет использоваться, а также она должна быть предварительно нагрета.

27. Если РНК будет использоваться для любых других методов секвенирования, помимо малых РНК, может потребоваться обработка ДНК-образца.

28. Осаждение РНК этанолом должно всегда происходить с добавлением солевых растворов, и они должны быть тщательно перемешаны перед добавлением спирта.

Обсуждение

Мы протестировали различные коммерчески доступные наборы для извлечения РНК и обнаружили, что некоторые из них были более эффективными при выделении малых РНК из биологических жидкостей, чем другие. Также были проверены модификации протоколов, сделанных другими исследователями, для более высокого выхода РНК [13]. Лучшие условия для получения высокого выхода малых РНК из биожидкостей описаны в этой методике, так как мы считаем, что она имеет ценность для исследователей, которые планируют работать с NGS. Настоящее исследование специально было разработано и протестировано для изоляции малых РНК из цереброспинальной жидкости человека для последующей работы с NGN на платформе Illumina (Illumina, San Francisco, CA, USA). Также метод может быть дополнительно применен к образцам слюны и мочи человека [14].

Описанный здесь метод был протестирован и показал, что он улучшает восстановление или выделение малых РНК из цереброспинальной жидкости. Однако этот метод не ограничивается этим типом образцов и может разумно применяться к другим типам биологических жидкостей [15]. Поскольку каждый тип выборки может создавать определенные проблемы, мы настоятельно рекомендуем тестировать различные методы для каждого конкретного типа образца, т. е. типа ткани.

Доказана роль секвенирования следующего поколения в дифференциальной диагностике сложных новообразований. Acosta и др. оценили потенциальное применение NGS в диагностике этих редких новообразований [16]. В исследовании были включены четыре новообразования. Два были диагностированы как смешанная аденонейроэндокринная карцинома желчного пузыря и метастатический папиллярный рак щитовидной железы с плоскоклеточной дедифференцировкой, а два были

интерпретированы как аденокарцинома пищевода в аденокарциному легких и мелкоклеточная карцинома легкого на/в менингеальную меланому. Это исследование иллюстрирует роль NGS в дифференциальной диагностике редких новообразований как дополнения к световой микроскопии и иммуногистохимии.

Заключение

В этой статье мы описали методику для экстракции малых РНК из биологических жидкостей человека для последующего секвенирования нового поколения, которую сочли полезной при исследованиях данных типов РНК в качестве потенциальных биомаркеров. Как указано выше, подготовка образцов, выбор реагентов — немаловажные факторы, учитывая текущую нехватку знаний об их влиянии на последующее секвенирование нового поколения малых РНК. Кроме того, тщательно построенный план эксперимента, связанный с выбором типов образцов и техники экстракции малых РНК, важен для получения хороших результатов в работе с секвенированием нового поколения.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- Baudhuin L.M. Quality guidelines for next-generation sequencing. *Clin Chem* 2013;59:858–9. DOI:10.1373/clinchem.2013.203091
- Castel S.E., Martienssen R.A. RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond. *Nature*. 2013;14:100–12. DOI: 10.1038/nrg3355
- Fire A., Xu S., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mel-lo C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;(391):806–11. DOI: 10.1038/35888
- O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Chun Peng. Overview of MicroRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
- Wang H., Zhong J., Chai Z., Zhu J., Xin J. Comparative expression profile of microRNAs and piRNAs in three ruminant species testes using next-generation sequencing. *Reprod Domest Anim*. 2018;53(4):963–70. DOI: 10.1111/rda.13195
- Schee K., Lorenz S., Worren M.M., Günther C.C., Holden M., Hovig E. et al. Deep sequencing the microRNA transcriptome in colorectal cancer. *PLoS One*. 2013;8:e66165. DOI: 10.1371/journal.pone.0066165
- Chana G., Bousman C.A., Money T.T., Gibbons A., Gillett P., Dean B. et al. Biomarker investigations related to pathophysiological pathways in schizophrenia and psychosis. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:95. DOI: 10.3389/fncel.2013.00095
- Liu L., Wang J., Khanabdali R., Kalionis B., Tai X., Xia S. Circular RNAs: Isolation, characterization and their potential role in diseases. *RNA Biol*. 2017;14(12):1715–21. DOI: 10.1080/15476286.2017.1367886
- Lekhnov E.A., Zaporozhchenko I.A., Morozkin E.S., Bryzgunova O.E., Vlassov V.V., Laktionov P.P. Protocol for miRNA isolation from biofluids. *Anal Biochem*. 2016;499:78–84. DOI: 10.1016/j.ab.2016.01.025
- Burgos K.L., Javaherian A., Bompreszi R., Ghaffari L., Rhodes S., Courtright A. et al. Identification of extracellular miRNA in human cerebrospinal fluid by next-generation sequencing. *RNA*. 2013;5:712–22. DOI: 10.1261/rna.036863.112
- Sun Z., Shi K., Yang S., Liu J., Zhou Q., Wang G. et al. Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications. *Mol Cancer*. 2018;17(1):147. DOI: 10.1186/s12943-018-0897-7
- Anfossi S., Babayan A., Pantel K., Calin G.A. Clinical utility of circulating non-coding RNAs — an update. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(9):541–63. DOI: 10.1038/s41571-018-0035-x
- Amini P., Ettlin J., Opitz L., Iementi E., Malbon A., Markkanen E. An optimised protocol for isolation of RNA from small sections of laser-capture microdissected FFPE tissue amenable for next-generation sequencing. *Mol Biol*. 2017;18(1):22. DOI: 10.1186/s12867-017-0099-7
- Majem B., Li F., Sun J., Wong D.T. RNA sequencing analysis of salivary extracellular RNA. *Methods Mol Biol*. 2017;1537:17–36. DOI: 10.1007/978-1-4939-6685-1_2
- Gautam A., Kumar R., Dimitrov G., Hoke A., Hammamieh R., Jett M. Identification of extracellular miRNA in archived serum samples by next-generation sequencing from RNA extracted using multiple methods. *Mol Biol Rep*. 2016;43(10):1165–78. DOI: 10.1007/s11033-016-4043-6
- Acosta A.M., Al Rasheed M.R.H., Pins M.R., Borgen K.R., Panchal D., Rogozinska M. et al. The role of next-generation sequencing in the differential diagnosis of composite neoplasms. *Hum Pathol*. 2018;81:78–88. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.06.022

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-87-88>

Importance of Novel Intraperitoneal Therapy of NF-kappa B Inhibitor DHMEQ

Shamil Kh. Gantsev¹, Kazuo Umezawa²¹ Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation² Aichi Medical University, 1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi, Japan**Keywords:** NF-kappa B, cancer, leukemia, dehydroxymethylepoxyquinomicin, DHMEQ**For citation:** Gantsev Sh., Umezawa K. Commentary: Importance of Novel Intraperitoneal Therapy of NF-kappa B Inhibitor DHMEQ. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):87–88. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-87-88>Gantsev Shamil —
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of the
Department of Oncology with
Department of Anatomical
Pathology courses in the
Institute of Additional
Professional Education,
tel.: 8 (347) 248-40-58,
e-mail: prfg@mail.ru,
orcid.org/0000-0003-2047-963XUmezawa Kazuo —
Professor of the Department
of Molecular Target Medicine
Screening

Перспективы ингибирования NF-карпа В внутрибрюшинным введением DHMEQ

Шамиль Х. Ганцев¹, Казуо Умегава²¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3² Медицинский университет Аичи, Япония, Нагакуте, Аичи, Язакокаримата, 1-1**Ключевые слова:** NF-каппа В, рак, лейкемия, гидроксиметилэпоксихиномицин, DHMEQ**Для цитирования:** Ганцев Ш.Х., Умегава К. Перспективы ингибирования NF-карпа В внутрибрюшинным введением DHMEQ. *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(1):87–88. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-87-88>.Gantsev Shamil —
Ганцев Шамиль
Ханафиевич —
д.м.н., профессор, зав. кафе-
дрой онкологии с курсами
онкологии и патологической
анатомии ИДПО,
тел.: 8 (347) 248-40-58,
e-mail: prfg@mail.ru,
orcid.org/0000-0003-2047-963XУмегава Казуо —
профессор кафедры целевой
молекулярной медицины

There have been great advances in the therapy of cancer and leukemia. But it is still true that many neoplastic diseases are difficult to treat. Especially, there is often no way to treat difficult ones such as hormone-insensitive breast carcinoma and prostate carcinoma, pancreatic carcinoma, cholangiocarcinoma, and multiple myeloma.

NF-kappa B is a transcription factor that enhance expressions of many inflammatory cytokines. It has a role on activation of immunity and on tissue stability. But excess activation of NF-kappa B especially in macrophages often causes inflammation and cancer. Around 2000, dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ, fig. 1) was discovered by Umezawa as an inhibitor of NF-kappa B [1].

It was shown to be a very specific inhibitor that directly binds to and inactivates NF-kappa B components [2]. Until now DHMEQ has been used by many scientists in the world to suppress animal models of cancer and inflammation (3). Especially it suppressed difficult cancer models such as hormone-insensitive breast cancer and prostate cancer, and multiple myeloma.

All the results in figure 2 were published in various international journals including the top class ones such as *Cancer Research and Blood*. Moreover, no toxicity has been reported ever. Chemicals are usually injected into the peritoneal cavity in rodent experiments because of the easy technique.

Later, Umezawa suggested that intraperitoneal (IP) administration itself is important for the effectiveness and safety of DHMEQ [3–5], as shown in figure 3.

DHMEQ does not go to systemic circulation. DHMEQ inhibits inflammatory reaction in human peritoneal cells [6]. Gantsev and Umezawa began collaboration on the clinical use of DHMEQ IP therapy in Bashkortostan State Medical

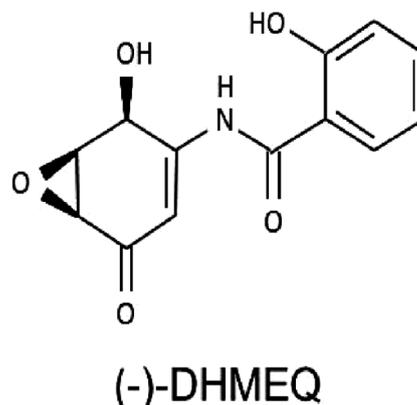


Figure 1. Structure of DHMEQ, an NF-kappa B inhibitor

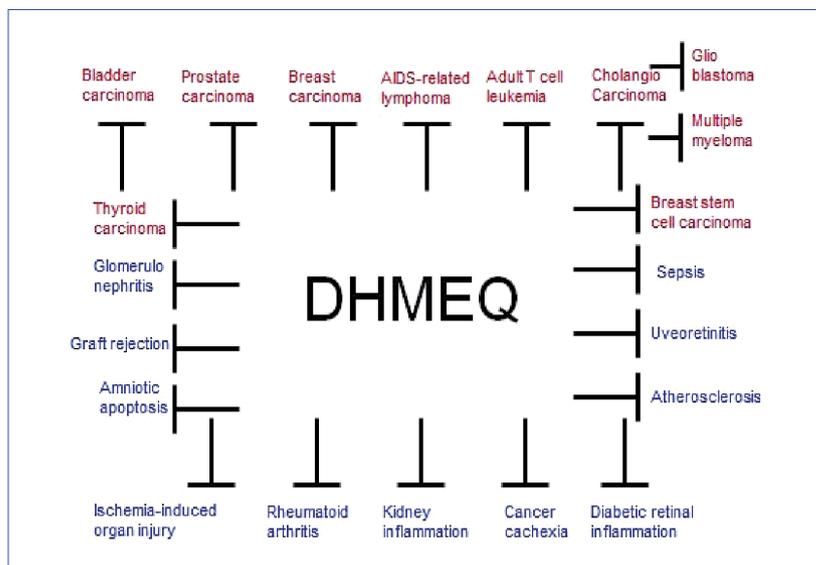


Figure 2. Suppression of various inflammatory and neoplastic disease models in animal experiments by intraperitoneal administration of DHMEQ

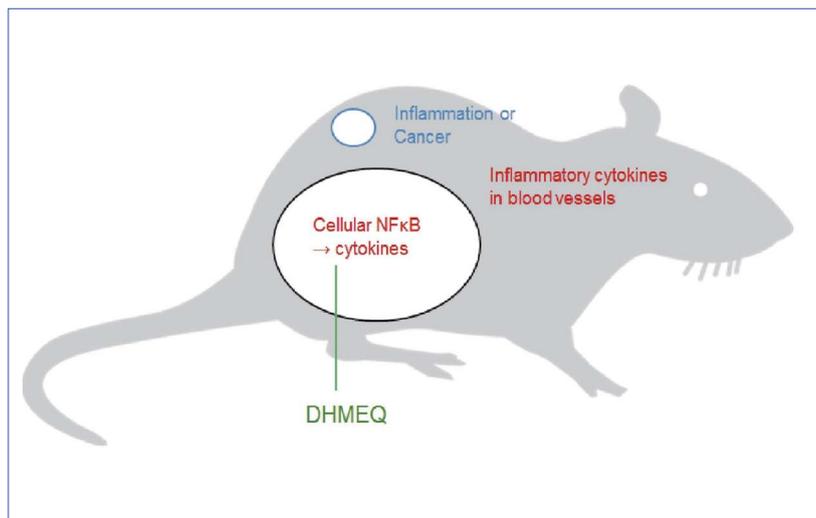


Figure 3. Target of DHMEQ is likely to be NF-kappa B of peritoneal cells. IP administration of DHMEQ lowers inflammatory cytokines in the blood vessels to inhibit local inflammation and cancer

University in 2013. Kickoff Meeting with the President of Bashkortostan State was broadcasted in TV. PeritonTreat Ltd was founded in Ufa for the development of DHMEQ IP therapy. Since then, marked progress has been made. For example, in the occasion of BRICS Summit in Ufa in 2015, we organized Satellite Symposium of BRICS Summit entitled “Development of novel drug DHMEQ in BRICS countries”. Now we are very close to the clinical use of DHMEQ IP therapy on difficult cancer. It is now an international project including Russia, Japan, and Kazakhstan.

Anti-PD-1 antibody and anti-CTLA-4 antibody therapies are effective on melanoma and other cancers. However, they say, anti-PD-1 therapy is effective on 20–30 % of even melanoma. The rest 70–80 % of patients are non-responding. These therapies are immune-activation therapy. Instead, DHMEQ IP therapy is an immunosuppressive therapy. It may be effective on the patients who are resistant to immune-activation therapy.

DHMEQ has been used in many laboratories in the world to show effectiveness to various cancer and inflammation animals. The therapy is extremely safe because of the IP therapy. If it can be used for patients, there appears a good possibility to save many patients suffering cancer and severe inflammation.

References

- 1 Ariga A., Namekawa J., Matsumoto N., Inoue J., Umezawa K. Inhibition of tumor necrosis factor- α -induced nuclear translocation and activation of NF- κ B by dehydroxymethylepoxyquinomicin. *J Biol Chem.* 2002;277(27):24625–30. DOI: 10.1074/jbc.M112063200
- 2 Yamamoto M., Horie R., Takeiri M., Kozawa I., Umezawa K. Inactivation of nuclear factor kappa B components by covalent binding of (-)-dehydroxymethylepoxyquinomicin to specific cysteine residues. *J Med Chem.* 2008;51(18):5780–8. DOI: 10.1021/jm8006245
- 3 Lin Y., Ukaji T., Koide N., Umezawa K. Inhibition of late and early phases of cancer metastasis by NF- κ B inhibitor DHMEQ derived from microbial bioactive metabolite epoxyquinomicin: A review. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):729. DOI: 10.3390/ijms19030729
- 4 Umezawa K. Possible role of peritoneal NF- κ B in peripheral inflammation and cancer: Lessons from the inhibitor DHMEQ. *Biomed Pharmacother.* 2011;65(4):252–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.02.003
- 5 Umezawa K. Peritoneal NF- κ B as a possible molecular target for suppression of various cancers and inflammation. (Review) *Forum Immunopathol Dis Therap.* 2013;4(1):63–77. DOI: 10.1615/ForumImmunDisTher.2013008314
- 6 Sosinnska P., Maczkowiak B., Staniszewski R., Umezawa K., Breborowicz A. Inhibition of NF- κ B with dehydroxyepoxyquinomicin modifies function of human peritoneal mesothelial cells. *Am J Transl Res.* 2016;8(12):5756–5. PMID: 28078047

