

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 10, № 2, 2020
Vol. 10, No. 2, 2020

16+

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

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 10, № 2, 2020

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

Главный редактор

Павлов Валентин Николаевич,
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО
БГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой урологии с курсом
ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член президиума РОО
«Российское общество урологов», член Европейской ассоциации
урологов

Заместители главного редактора

Ганцев Шамиль Ханафиевич,
член-корреспондент АН РБ, д.м.н., профессор, директор НИИ
онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий
кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической
анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Плечев Владимир Вячеславович,
член-корреспондент АН РБ, д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава
России

Ответственный секретарь

Ишметов Владимир Шамильевич,
д.м.н., проректор по воспитательной и социальной работе
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, профессор кафедры
госпитальной хирургии, зав. отделением сердечно-сосудистой
и рентгенхирургии и отделом рентгенхирургических методов
диагностики и лечения

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа)
В.А. Вишневский — 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)
М.В. Тимербулатов — д.м.н., профессор (Уфа)
А.А. Фокин — д.м.н., профессор (Челябинск)
Е.Л. Чойнзонов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — Prof. Dr.
(Регенсбург, Германия)
Казуо Умегава (Kazuo Umezawa) — профессор
(Нагакуте, Япония)
Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
Сергей А. Леонтьев (Sergey A. Leontyev) — Prof. Dr. med.
(Лейпциг, Германия)
Стефан Пост (Stefan Post) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
Ханс Ю. Шлитт (Hans J. Schlitt) — Prof., MD
(Регенсбург, Германия)
Шигуанг Джао — MD-PhD, профессор (Харбин, Китай)

Редакция

Зав. редакцией Н.Р. Кобзева

Ответственный за выпуск А.В. Самородов

Перевод Ю.К. Ксенофонтова

Секретарь Н.В. Понкратова

Дизайн и верстка С.И. Чорненький

Учредитель:

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

Адрес редакции и издателя:

450008, Россия, 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 10, No. 2, 2020

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

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, Member of the Board of the Russian Society of Urology, Member of the European Association of Urology

Deputy Chief Editor

Shamil Kh. Gantsev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, 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 with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education of Bashkir State Medical University

Vladimir V. Plechev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Head of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University

Executive Editor

Vladimir Sh. Ishmetov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Educational and Social Work of Bashkir State Medical University, Professor of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Cardiovascular and Roentgenosurgery and the Interventional Radiology Department

Editorial Board

Anvar A. Bakirov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Vladimir A. Vishnevsky — Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Mikhail I. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Valery A. Kubyshkin — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Igor S. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

Oleg N. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Oleg B. Loran — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Fedor V. Moiseenko — Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)

Irina R. Rakhmatullina — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Vladimir F. Semiglasov — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Makhmud V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Aleksey A. Fokin — Dr. Sci. (Med.), Professor (Chelyabinsk, Russia)

Evgeny L. Choinzonov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Tomsk, Russia)

Wolf F. Wieland — Prof. Dr. (Regensburg, Germany)

Kazuo Umezawa — Professor (Nakagute, Japan)

Lucas M. Wessel — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)

Sergey A. Leontyev — Prof. Dr. med. (Leipzig, Germany)

Stefan Post — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)

Hans J. Schlitt — Prof., MD (Regensburg, Germany)

Shiguang Zhao — MD-PhD, Professor (Harbin, China)

Editorial office

Managing editor Natalya R. Kobzeva

Issuing editor Aleksandr V. Samorodov

Translator Yuliana K. Ksenofontova

Secretary Natalya V. Ponkratova

Design and Artwork Sergey I. Chornenkiy

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, Russian Federation

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.Ф. Виланд, М. Бургер, С. Дензингер, В. Отто, В.Н. Павлов**
Радикальная простатэктомия: от открытой хирургии до роботизированной лапароскопической операции.....87
- А.Г. Хасанов, А.М. Меньшиков, А.И. Сендик, Э.Р. Ибатуллин, Т.Ю. Латыпов, Ю.Р. Сагадатов**
Некоторые аспекты диагностики и лечения пациентов хирургического профиля с новой коронавирусной инфекцией. Клинико-эпидемиологический анализ.....94
- Р.Н. Мустафин**
Аваскулярный некроз головки бедренной кости в Республике Башкортостан (клинико-эпидемиологическое исследование).....100
- И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, Г. Янг, Д. Жанг**
Экстракция некодирующих РНК из студенистого ядра межпозвоночного диска с последующим профилированием их экспрессии.....108

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова**
Перспективы исследования нейрофиброматоза I типа в Республике Башкортостан.....115
- Ш.В. Тимербулатов, Э.Н. Гайнуллина, М.В. Тимербулатов**
Неоперативные методы лечения дивертикулита ободочной кишки (обзор литературы).....122
- В.В. Чеботарев, З.Р. Хисматуллина, Л.К. Насырова**
Ранозаживляющие технологии: пути развития (обзор литературы).....130

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.В. Самородов, К.Н. Золотухин**
Профилактика COVID-19-ассоциированного нарушения гемостаза у пациента со стентированными коронарными артериями. Клинический случай.....137
- К.В. Меньшиков, А.В. Пушкарёв, А.В. Султанбаев, В.А. Пушкарёв, И.А. Шарифгалиев**
Радиоиндуцированная ангиосаркома влагалища: клинический случай.....143
- С.П. Мужиков, М.Ю. Еременко, В.В. Шефер, Е.Э. Селезнева**
Лапароскопическая аппендэктомия с использованием погружного способа обработки культи червеобразного отростка у пациента с аномалией червеобразного отростка.....149
- А.В. Самородов, А.Л. Ураков, К.Н. Золотухин, Р.Р. Дашкин, Н.Г. Исмагилов, А.И. Абубакирова, З.Р. Пахомова, З.Р. Мухаметшина**
Клинический и патологоанатомический анализ причин внезапной смерти после планового хирургического лечения.....154

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

- Ш.Х. Ганцев, А.М. Беляев, В.В. Старинский, Э.Р. Иванова, Ш.Р. Кзыргалин**
Становление российской онкологической службы после Великой Отечественной Войны.....162

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Contents

Volume 10, No. 2, 2020

ORIGINAL STUDIES

- 87..... **Wolf F. Wieland, Maximilian Burger, Stefan Denzinger, Wolfgang Otto, Valentin N. Pavlov**
Radical Prostatectomy: from Open Surgery towards Robotic Laparoscopy
- 94..... **Anvar G. Hasanov, Aleksey M. Menshikov, Alexandr I. Sendik, Elmir R. Ibatullin, Timur Yu. Latypov, Yuliya R. Sagadatova**
Selected Aspects of Diagnosis and Treatment of Surgical Patients with New Coronavirus Infection: a Clinical and Epidemiological Assay
- 100..... **Rustam N. Mustafin**
Avascular Necrosis of Femoral Head in the Republic of Bashkortostan: a Clinical and Epidemiological Study
- 108..... **Ilgiz F. Gareev, Ozal A. Beylerli, Guang Yang, Daming Zhang**
Non-Coding RNA Extraction from Nucleus Pulposus of Intervertebral Discs with Subsequent Expression Profiling

LITERATURE REVIEW

- 115..... **Rustam N. Mustafin, Elza K. Khusnutdinova**
Outlook for Neurofibromatosis Type I Research in the Republic of Bashkortostan
- 122..... **Shamil V. Timerbulatov, Elza N. Gainullina, Mahmud V. Timerbulatov**
Non-Surgical Treatment of Colonic Diverticulitis (a Review)
- 130..... **Vyacheslav V. Chebotarev, Zarema R. Khismatullina, Liana K. Nasyrova**
Outlook for Wound Healing Technologies (a Review)

CLINICAL CASE

- 137..... **Aleksandr V. Samorodov, Konstantin N. Zolotukhin**
Prevention of COVID-19-associated Haemostasis Failure in Patient with Stented Coronary Arteries: a Clinical Case
- 143..... **Konstantin V. Menshikov, Aleksey V. Pushkarev, Aleksandr V. Sultanbaev, Vasily A. Pushkarev, Ildar A. Sharifgaliev**
Radiogenic Vaginal Angiosarcoma: a Clinical Case
- 149..... **Stanislav P. Muzhikov, Marina Yu. Eremenko, Viktoriya V. Shefer, Elena E. Selezneva**
Laparoscopic Appendectomy with Immersive Appendiceal Stump Closure in Patient with Vermiform Appendix Abnormality
- 154..... **Aleksandr V. Samorodov, Aleksandr L. Urakov, Konstantin N. Zolotukhin, Ravil R. Dashkin, Nail G. Ismagilov, Alfiya I. Abubakirova, Zulfya R. Pakhomova, Zulfya R. Mukhametshina**
Clinical and Pathological Analysis of Sudden Death after Planned Surgery

LETTER TO THE EDITORIAL OFFICE

- 162..... **Shamil Kh. Gantsev, Aleksey M. Belyaev, Valery V. Starinsky, Ervika R. Ivanova, Shamil R. Kzyrgalin**
Establishment of the Russian Oncology Service after the Great Patriotic War

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-87-93>



Радикальная простатэктомия: от открытой хирургии до роботизированной лапароскопической операции

В.Ф. Виланд¹, М. Бургер¹, С. Дензингер¹, В. Отто¹, В.Н. Павлов²

¹ Университет Регенсбурга, Германия, Регенсбург

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Контакты: Виланд Вольф Ф., e-mail: wolfwieland@me.com

Аннотация

Впервые радикальная простатэктомия была выполнена более 100 лет назад и с тех пор является «золотым стандартом» лечения местнораспространенного рака предстательной железы. Однако открытый хирургический доступ в настоящее время почти полностью заменен роботическим — в данном случае полное название операции: робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП). Данная статья знакомит с основами этого инновационного и в то же время уже стандартного операционного доступа, а также рассматривает медико-исторические аспекты и онкологические, медицинские и организационно-экономические преимущества и недостатки роботизированной помощи по сравнению с открытой радикальной простатэктомией. Операционная травма при выполнении РАРП, несомненно, меньше, чем при открытом хирургическом доступе. Это связано со значительно более быстрой активизацией пациентов в послеоперационном периоде и более коротким периодом реабилитации, что приводит к статистически значимому снижению продолжительности пребывания пациента в стационаре после РАРП. Наряду с улучшением интракорпоральной визуализации за счет 16-кратного оптического увеличения в сочетании с более коротким периодом удаления уретрального катетера выполнение РАРП способствует раннему началу упражнений по укреплению тазового дна, что уменьшает послеоперационное недержание мочи, снижает потребность в послеоперационных обезболивающих средствах. Уже упомянутые технические преимущества роботизированного метода имеют преимущества не только для пациента, но также и для хирурга — всегда есть возможность вмешаться или привлечь более опытного коллегу, не прерывая операционный процесс. Следует подчеркнуть, что растущее распространение роботических систем в западных индустриальных странах и за их пределами приводит к отказу хирургов-урологов от открытых операций. Недостатком данного метода являются значительно более высокие затраты, которые влечет за собой роботизированный метод. Однако высокие затраты на процедуру в долгосрочной перспективе могут быть компенсированы за счет сокращения пребывания в стационаре, более короткого курса реабилитации и низкого количества осложнений, требующих дополнительных вмешательств и госпитализаций.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатэктомия, биопсия, ультразвук, простат-специфический антиген, трансуретральная резекция простаты, роботизированные хирургические операции

Для цитирования: Виланд В.Ф., Бургер М., Дензингер С., Отто В., Павлов В.Н. Радикальная простатэктомия: от открытой хирургии до роботизированной лапароскопической операции. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):87–93. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-87-93>

Виланд Вольф Ф. — Prof. Dr., кафедра урологии, e-mail: wolfwieland@me.com

Бургер Максимилиан — Prof. Dr., кафедра урологии

Дензингер Стефан — Prof. Dr. med., кафедра урологии

Отто Вольфганг — Prof. Dr. med., кафедра урологии, orcid.org/0000-0003-0523-5442

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., член-корр.

РАН, профессор, ректор, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Radical Prostatectomy: from Open Surgery towards Robotic Laparoscopy

Wolf F. Wieland — Prof. Dr.,
Department of Urology, e-mail:
wolfwieland@me.com

Maximilian Burger — Prof.
Dr., Department of Urology

Stefan Denzinger — Prof. Dr.
med., Department of Urology

Wolfgang Otto — Prof. Dr.
med., Department of Urology,
orcid.org/0000-0003-0523-5442

Valentin N. Pavlov — Dr. Sci.
(Med.), Corresponding Member
of the Russian Academy of Sci-
ences, Prof., Rector, Department
of Urology with a Course of
Advanced Professional Educa-
tion, orcid.org/0000-0003-
2125-4897

Wolf F. Wieland¹, Maximilian Burger¹, Stefan Denzinger¹, Wolfgang Otto¹, Valentin N. Pavlov²

¹ University of Regensburg, Regensburg, Germany

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Contacts: Wolf F. Wieland, e-mail: wolfwieland@me.com

Abstract

Radical prostatectomy was first performed more than 100 years ago and has since become the gold standard in treatment of localized prostate cancer. Open surgery has been almost entirely replaced by robotic operations referred to as robot-assisted radical prostatectomy (RARP). The article introduces the basics of this innovative standard of operative access and tackles medical and historical aspects, oncological, medical and economic management pros and contras of robotic aid over open radical prostatectomy. Surgical trauma in RARP is clearly less pronounced compared to open surgery due to a much earlier postoperative mobilisation and a faster rehabilitation of patients leading to a statistically significant reduction in the length of hospital stay after RARP. Along with advances in intracorporeal imaging with 16-fold optical magnification coupled with shorter urethral catheterisation, RARP facilitates an earlier start of pelvic floor exercises, which reduces postoperative incontinence and need for pain relievers. The already mentioned technical advantages of the robotic method hold value to both patient and surgeon by securing instant access for an experienced colleague without interrupting the surgery. Noteworthy, the increasing advancement of robotic systems across the globe is leading urologist surgeons to abandon open operations. A drawback of the robotic method is much higher economic costs. However, greater expenditures may pay off in the long run by shorter hospital stays, faster rehabilitation and fewer complications demanding extra management and care.

Keywords: prostatic cancer, prostatectomy, biopsy, ultrasonics, prostate-specific antigen, transurethral resection of prostate, robotic surgical procedures

For citation: Wieland W.F., Burger M., Denzinger S., Otto W., Pavlov V.N. Radical Prostatectomy: from Open Surgery towards Robotic Laparoscopy. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):87–93. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-87-93>

История хирургического лечения рака предстательной железы

Почти 120 лет прошло с тех пор, как в июле 1904 года была проведена первая радикальная простатэктомия (РПЭ) хирургом Хью Хэмптоном Янгом (1870–1945). Однако РПЭ по-прежнему является стандартом лечения местнораспространенного рака предстательной железы в дополнение к лучевой терапии, которая также используется в лечении рака предстательной железы с 1910 года [1]. Тем не менее первые открытые хирургические операции на предстательной железе уже имели место в 1880-х годах: примерно в 1882 г. Генрих Лейзинк (1845–1885) в Гамбурге выполнил неполную промежностную РПЭ, оставляя семенные пузырьки, или в 1889 году Белфилд в Чикаго и Макгилл в Лидсе пытались лечить доброкачественную гиперплазию предстательной железы, прежде чем устанавливать эндоурологические возможности для реконструкции простаты [2, 3]. Онкологически адекватное хирургическое лечение рака предстательной железы было установлено лишь спустя несколько лет, когда Янг в четырех случаях смог в полном объеме выполнить первую операцию промежностным доступом [4]. Впервые позадилоновый доступ при простатэктомии выполнен в 1945 г. Теренсом Дж. Миллином (1903–1980) [5]. Термин «радикальная простатэктомия» впервые прозвучал в 1946 году в докладе Ормонда, в котором был впервые описан доступ к промежности [6]. Только в 1954 году Р. Шют и Г. Макдональд независимо друг от друга сообщили о радикальной позадилоновой простатэктомии [7, 8].

Ключевые аспекты диагностики рака предстательной железы

В настоящее время необходимым является гистологический анализ перед радикальной цистпростатэктомией. Однако первые попытки аспирационной биопсии были сделаны перинеально Расселом Фергюсоном в 1933 году [9]. В клиническую практику модифицированная биопсия предстательной железы тонкой иглой из трансректальной области внедрена гораздо позже, примерно в конце 1960-х годов. Метод был разработан в 1956 году цитологом Франценом в Стокгольме в Каролинском институте [10]. Эти исследования проводились вплоть до 1980-х годов, при этом в качестве навигации использовалась двукратная пальпация. Первая публикация о биопсии простаты под ультразвуковой навигацией, описывающая промежностный доступ под контролем ультразвукового исследования, была опубликована в 1983 году [11]. Ли и соавт. в 1985 году подтвердили, что трансректальное ультразвуковое исследование является подходящим способом выявления подозрительных областей [12]. В 1989 году рядом авторов было проведено первичное исследование с использованием рандомизированной трансректальной секстантной биопсии, которая смогла утвердиться в качестве диагностического инструмента выбора в последующие годы [13–15]. Далее следовала оптимизация чувствительности биопсии простаты из 12 точек: в 1995 году рабочая группа из США опубликовала первые данные по эластографии, которые посвящены различным значениям плотности доброка-

чественной и злокачественной ткани предстательной железы [16]. Тем не менее данный диагностический инструмент так и не попал в рутинную практику. Согласно первым исследованиям 2010 года, МРТ-Fusion биопсия простаты является сегодня средством выбора, по крайней мере для пациентов, у которых подозревается наличие опухоли, несмотря на отрицательные результаты первичной биопсии [17, 18].

Диагностические инструменты

Постепенное введение дооперационной верификации диагноза биопсией предстательной железы привело к вовлечению ряда других медицинских специальностей. Сначала аспирационные биоптаты исследовались цитологически, и первым, кто описал эту процедуру, был патолог Францен [10]. Тонкие проколы иглой с использованием метода TRU-cut вскоре позволили сохранить связанные образцы ткани [19]. Эти две формы биопсии сосуществовали порядка 20 лет. Метод классификации по Глиссону, который утвердился в качестве прогностически значимой системы в течение 1980-х годов, впервые был описан в короткой монографии в 1966 году и опубликован в его нынешнем виде в качестве системы оценок в 1974 году после того, как первый дескриптор оценил около 4000 случаев [20, 21, 11]. Тем не менее другие прогностические критерии для рака предстательной железы были описаны относительно рано, например еще в 1967 году Пеннингтоном и др., которые определили важность перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии при исследовании образцов ткани простаты [23].

Диагностика и прогнозирование рака предстательной железы простат-специфическим антигеном (ПСА)

Тот факт, что заболеваемость местнораспространенным или уже метастатическим раком предстательной железы в настоящее время значительно снизилась, вероятно, объясняется открытием, внедрением и клиническим применением тестов на простат-специфический антиген (ПСА) в период между 1970 и 1980 годами [24–26]. Независимо от того, был ли это цитологический или гистопатологический диагноз, вплоть до 1980-х годов только клинические признаки рака предстательной железы были показанием для биопсии простаты либо путем выявления метастазов в кости, либо по симптомам локальнораспространенной первичной опухоли. В исследовании Дезиредди и соавт. у более чем 3400 пациентов, которым выполнена простатэктомия в Чикаго (США), результаты лечения показали явное улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости для группы пациентов, получавших лечение в эпоху ПСА, по сравнению с ранее диагностированными пациентами [27].

Первые упоминания о функциональных исходах радикальной простатэктомии

Функциональные исходы РПЭ были впервые описаны в 1968 году Хутчем и соавт. в публикации, которая касалась послеоперационного недержания мочи [28]. Проблема эректильной дисфункции в результате РПЭ была

впервые рассмотрена в международной публикации Финкле и соавт. [29] лишь в 1981 году. На относительно небольшой выборке сохранение потенции описано только у 43 % оперированных пациентов. Год спустя, 26 апреля 1982 года, Патрик Уолш выполнил первую нервосберегающую радикальную простатэктомию, процедуру, которая привела к удовлетворительной эректильной функции у 86 % пациентов через год после операции [30]. Несмотря на тот факт, что хирургическое лечение местнораспространенного рака простаты связано с менее благоприятным функциональным и онкологическим исходом, МакКаллоу и др. впервые сообщил о радикальной простатэктомии на поздней стадии в 1972 году [31].

Лапароскопическая лимфоаденодиссекция в условиях роботизированной простатэктомии

Лапароскопическая радикальная простатэктомия вошла в мировую медицинскую литературу в 1997 году с работой Шусслера и соавт., в которой был описан опыт лечения первых девяти пациентов в Соединенных Штатах [32]. Лапароскопическая лимфодиссекция впервые была проведена одновременно в нескольких медицинских центрах в 1990 году в Лос-Анджелесе, Чарльстоне (США), Сарагосе (Испания) и Гейдельберге (Германия). Параллельно с развитием лапароскопической лимфаденэктомии при РПЭ, выполненной Болленсом, Рассвайлером и Штольценбургом, была проведена первая робот-ассистированная лапароскопическая простатэктомия (РАРП) в Центральной Европе и США Мани Меноном [33–36]. В 1999 году была запущена хирургическая система da Vinci (Intuitive Surgery Inc., Саннивейл, Калифорния). Уже в 2000 году Менон в Соединенных Штатах и Биндер и соавт. во Франкфурте (Германия) смогли впервые адаптировать, применить и опубликовать результаты РАРП при лечении рака простаты [37, 38]. Аналогично развитию открытой РПЭ в скором времени совершенствовалась техника выполнения и при РАРП [38]. В 2004 году Сю и соавт. представили первую группу пациентов, которым была сделана нервосберегающая РАРП [39].

Сравнение медико-онкологических аспектов открытой и роботизированной радикальной простатэктомии

В 2008 году, еще до того как в первых публикациях сравнивались онкологические и функциональные последствия методов открытой и роботизированной хирургии, научная рабочая группа занималась номенклатурой различных эндоскопических методов лечения в урологической области. Не менее 13 различных названий были найдены в еще очень ранней литературе, и было дано предписание о его стандартизации. В результате робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) превалировала [40]. К этому моменту в некоторых центрах РАРП стала применяться чаще по сравнению с открытой РПЭ. Доля РАРП во всех простатэктомиях в США выросла с <1 до 35 % в период с 2000 по 2006 г.,

но уже достигла доли 96 % в специализированных центрах за тот же период [41]. Первое исследование, сравнивающее открытую РПЭ с РАРП, было опубликовано Рокко и соавт. (Италия) в 2009 году. Здесь 120 пациентов, перенесших РАРП в 2006 и 2007 годах, были сопоставлены с группой того же размера, которая ранее проходила лечение с помощью открытой радикальной позадилоной простатэктомии [42]. При сравнении положительных краев резекции были получены сопоставимые результаты в отношении раннего онкологического исхода (22 % после РАРП против 25 % после позадилоной РПЭ) [42].

В самом первом сравнительном исследовании Алеринга из Калифорнийского университета (США) РАРП имела преимущество при исключительно локально ограниченных опухолях pT2 [43]. В раннем многоцентровом исследовании Магели и соавт. (2011) сравнение безрецидивной выживаемости с биохимическими показателями: 94 и 93 % не показало статистически значимых различий [44]. С тех пор во многих исследованиях сообщалось об очень разных результатах: в метаанализе Танга и соавт. (2016) безрецидивная выживаемость после РАРП через 24 месяца после операции была статистически значимо лучше, чем у открытой операции [45]. Однако с учетом факторов риска, таких как стадия pT, значение ПСА сыворотки крови в предоперационном периоде и балл по шкале Глисона, статистически значимых различий в онкологических результатах пока не выявлено [46].

Сравнение интраоперационных параметров открытой и роботизированной радикальной простатэктомии

В чем же преимущество роботизированной радикальной простатэктомии? Операционный травматизм при РАРП, несомненно, меньше, чем у открытого вмешательства. Это связано со значительно более быстрой активизацией пациентов в послеоперационном периоде и более коротким временем выздоровления, что приводит к статистически значимому снижению срока пребывания в стационаре после РАРП [47, 48]. Наряду с улучшением интракорпоральной визуализации за счет 16-кратного оптического увеличения в сочетании с более коротким периодом перед удалением уретрального катетера выполнение РАРП способствует раннему началу упражнений по укреплению тазового дна, что уменьшает послеоперационное недержание мочи, уменьшает потребность в послеоперационных обезболивающих средствах. В большом исследовании с участием более 12 000 пациентов Школяр и соавт. обнаружили, что длительное применение обезболивающих в группе РАРП было на 35 % ниже, чем у пациентов после открытой операции [49].

Не только значительно лучшая видимость за счет оптики, не имеющая себе равных среди хирургических микроскопов, теоретически способствует базовой защите основных анатомических структур, но также огромная подвижность операционных рычагов, которые с 360° свободой движения также не имеют аналогов

у других методов. Эти факторы объясняют гораздо меньшую кровопотерю [45, 50]. Конечно, данный факт, который был подтвержден во многих работах, достигается не только качеством технологии и опытом хирурга, но и является основной предпосылкой для лапароскопического доступа: перед установкой оборудования воздух должен вводиться в полость тела через троакар, вставленный в забрюшинное пространство, что обычно делает рабочее место оптимально доступным по отношению к петлям кишечника, направленным вверх.

Функциональные результаты радикальной простатэктомии после операции

Оказывает ли это также положительное влияние на функциональные последствия процедуры, такие как послеоперационное недержание мочи? Было установлено, что через три месяца после РАРП по сравнению с открытой операцией пациенты страдали от симптомов нижних мочевыводящих путей значительно реже. Тем не менее в метаанализе Дю и соавт. было обнаружено статистически значимое преимущество РАРП в отношении послеоперационного удержания мочи [51]. Снова и снова показано улучшение функциональных отдаленных результатов. В принципе, можно сказать, что данные о функциональных послеоперационных результатах очень разнообразны. Это связано с совершенно разными определениями потенции, например, которые иногда оцениваются в соответствии с вопросом Международного индекса эректильной функции (IIEF5), иногда в соответствии с очень субъективной самооценкой пациента полового акта [52, 53]. Исследование Фикарра и соавт. в группе пациентов, получавших исключительно двустороннее нервно-чувствительное лечение, выявило впечатляющие результаты: 81 % пациентов после РАРП были эффективными по сравнению с 49 % в группе, перенесшей открытую операцию [54]. Как и в других исследованиях, эти статистически значимые различия стали очевидными только через год, а сравнения через три и шесть месяцев, как правило, еще не показывают каких-либо значимых преимуществ РАРП.

Практические и финансовые аспекты роботизированной простатэктомии

Уже упомянутые технические достоинства роботизированного метода не только имеют преимущества для пациента, но также улучшают положение хирурга, который может сидеть за стойкой управления на расстоянии от пациента и управлять оттуда операционными руками. Специальная хирургическая процедура также позволяет хирургу шаг за шагом знакомиться с отдельными этапами вмешательства и всегда иметь возможность вмешаться и привлечь коллегу, который более опытен в операции, не прерывая интраоперационную процедуру. Исследование кривых обучения РАРП, выполненное Лавгров и соавт., показало, что фаза плато может быть достигнута только после 15–20 случаев [55]. Тем не менее следует подчеркнуть, что растущее распространение роботизированных систем в западных

индустриальных странах и за их пределами приводит к отказу хирургов-урологов от открытых операций. Этим можно похвалиться в редких случаях (между 0,1 и 1 % случаев) за необходимость конвертации РАРП в открытую операцию, если не хватает опыта работы [56, 57]. То же можно сказать о выполнении робот-ассистированных операций на других органах и системах. Еще один недостаток этого метода заключается в значительно более высоких затратах, которые влечет за собой роботизированный метод: Мукерджи и Камаль определили дополнительные расходы примерно в 2960 долларов по сравнению с открытой операцией [58]. В центрах с большим количеством операций возможна экономия от 8 до 30 % [59, 60]. Тем не менее следует отметить, что повышенные затраты на процедуру в долгосрочной перспективе могут быть компенсированы по сравнению с процедурой открытой хирургии, поскольку затраты на последующее наблюдение обусловлены более низкими показателями реадмиссии после операции и уменьшением корректирующих операций. Например, при выраженном стрессовом недержании мочи выявляется более низкий показатель [61]. Ранняя выписка пациентов в день операции может привести к дальнейшему снижению затрат, что уже было возможно у более 50 % пациентов, затронутых в текущем одноцентровом исследовании [62].

Список литературы / References

- 1 Bagshaw M.A., Kaplan I.D., Cox R.C. Prostate cancer. Radiation therapy for localized disease. *Cancer*. 1993;71(3 Suppl):939–52. DOI: 10.1002/1097-0142(19930201)71:3+<939::aid-cncr2820711409>3.0.co;2-0
- 2 Leisrink H., Ahlsberg A. Tumor prostatae: totale extirpation der prostata. *Arch Klin Chir*. 1882;28:578–80.
- 3 Raymond G., Chevallier D., Amiel J. 1987: the 100th anniversary of transvesical prostatic adenomectomy. *J Urol (Paris)*. 1988;94(7):353–6. PMID: 2464651
- 4 Young H.H. VIII. Conservative perineal prostatectomy: the results of two years' experience and report of seventy-five cases. *Ann Surg*. 1905;41(4):549–57. PMID: 17861624
- 5 Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982;128(3):492–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)53012-8
- 6 Ormond J.K. Radical perineal prostatectomy for carcinoma of prostate. *Surgery*. 1946;20(2):257–62. DOI: 10.5555/uri:pii:0039606046901432
- 7 Chute R. Radical retropubic prostatectomy for cancer. *J Urol*. 1954;71(3):347–72. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)67796-6
- 8 McDonald H.P., Upchurch W.E., Sturdevant C.E. Perineal biopsy combined with radical retropubic prostatectomy for early carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1955;73(3):575–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)67440-8
- 9 Ferguson R.S. Recent advances in the diagnosis of carcinoma of the prostate. *Can Med Assoc J*. 1933;29(5):497–501. PMID: 20319293
- 10 Franzen S., Gierzt G., Zajicek J. Cytological diagnosis of prostatic tumours by transrectal aspiration biopsy: a preliminary report. *Br J Urol*. 1960;32:193–6. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1960.tb03763.x
- 11 Rifkin M.D., Kurtz A.B., Goldberg B.B. Prostate biopsy utilizing transrectal ultrasound guidance: diagnosis of nonpalpable cancers. *J Ultrasound Med*. 1983;2(4):165–7. DOI: 10.7863/jum.1983.2.4.165
- 12 Lee F., Gray J.M., McLeary R.D., Meadows T.R., Kumasaka G.H., Borlaza G.S., et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: location, echogenicity, histopathology, and staging. *Prostate*. 1985;7(2):117–29. DOI: 10.1002/pros.2990070202
- 13 Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142(1):71–4; discussion 74–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38664-0

- 14 Naughton C.K., Miller D.C., Mager D.E., Ornstein D.K., Catalona W.J. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J Urol.* 2000;164(2):388–92. PMID: 10893592
- 15 Fink K.G., Hutarew G., Pytel A., Esterbauer B., Jungwirth A., Dietze O., et al. One 10-core prostate biopsy is superior to two sets of sextant prostate biopsies. *BJU Int.* 2003;92(4):385–8. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2003.04350.x
- 16 Rubens D.J., Hadley M.A., Alam S.K., Gao L., Mayer R.D., Parker K.J. Sonoelasticity imaging of prostate cancer: in vitro results. *Radiology.* 1995;195(2):379–83. DOI: 10.1148/radiology.195.2.7724755
- 17 Turkbey B., Xu S., Kruecker J., Locklin J., Pang Y., Shah V., et al. Documenting the location of systematic transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: correlation with multi-parametric MRI. *Cancer Imaging.* 2011;11(1):31–6. DOI: 10.1102/1470-7330.2011.0007
- 18 Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T., et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.046
- 19 Chiari R., Harzmann R. Perineal and transrectal needle biopsy of the prostate. *Urologe A.* 1975;14(6):296–8. PMID: 813345
- 20 Phillips J.L., Sinha A.A. Patterns, art, and context: Donald Floyd Gleason and the development of the Gleason grading system. *Urology.* 2009;74(3):497–503. DOI: 10.1016/j.urology.2009.01.012
- 21 Gleason D.F. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):125–8. PMID: 5948714
- 22 Gleason D.F., Mellinger G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111(1):58–64. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)59889-4
- 23 Pennington J.W., Prentiss R.J., Howe G. Radical prostatectomy for cancer: significance of perineural lymphatic invasion. *J Urol.* 1967;97(6):1075–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)63180-x
- 24 Ablin R.J., Bronson P., Soanes W.A., Witebsky E. Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol.* 1970;104(6):1329–39. PMID: 4986767
- 25 Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P., Chu T.M. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 1979;17(2):159–63. DOI: 10.1016/j.juro.2016.10.100
- 26 Papsidero L.D., Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P., Chu T.M. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 1980;40(7):2428–32. PMID: 7388802
- 27 Desireddi N.V., Roehl K.A., Loeb S., Yu X., Griffin C.R., Kundu S.K., et al. Improved stage and grade-specific progression-free survival rates after radical prostatectomy in the PSA era. *Urology.* 2007;70(5):950–5. DOI: 10.1016/j.urology.2007.06.1119
- 28 Hutch J.A., Fisher R. Continence after radical prostatectomy. *Br J Urol.* 1968;40(1):62–7. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1968.tb11813.x
- 29 Finkle A.L., Taylor S.P. Sexual potency after radical prostatectomy. *J Urol.* 1981;125(3):350–2. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)55034-x
- 30 Walsh P.C., Mostwin J.L. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. *Br J Urol.* 1984;56(6):694–7.
- 31 McCullough D.L., Leadbetter W.F. Radical pelvic surgery for locally extensive carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1972;108(6):939–43. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)60912-1
- 32 Schuessler W., Schulam P., Clayman R. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology.* 1997;50(6):854–57. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00543-8
- 33 Bollens R., Vanden Bossche M., Roumeguere T., Damoun A., Ekane S., Hoffmann P., et al. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Results after 50 cases. *Eur Urol.* 2001;40(1):65–9. DOI: 10.1159/000049750
- 34 Rassweiler J., Frede T., Seemann O., Stock C., Sentker L. Telesurgical laparoscopic radical prostatectomy. Initial experience. *Eur Urol.* 2001;40(1):75–83. DOI: 10.1159/000049752
- 35 Stolzenburg J.U., Do M., Pfeiffer H., König F., Aedner B., Dorschner W. The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience. *World J Urol.* 2002;20(1):48–55. DOI: 10.1007/s00345-002-0265-4
- 36 Jeong W., Kumar R., Menon M. Past, present and future of urological robotic surgery. *Investig Clin Urol.* 2016;57(2):75–83. DOI: 10.4111/icu.2016.57.2.75
- 37 Binder J., Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic prostatectomy. *BJU Int.* 2001;87(4):408–10. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.00115.x
- 38 Turpen R., Atalah H., Su L.M. Technical advances in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Ther Adv Urol.* 2009;1(5):251–8. DOI: 10.1177/1756287210364207
- 39 Su L.M., Link R.E., Bhayani S.B., Sullivan W., Pavlovich C.P. Nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy: replicating the open surgical technique. *Urology.* 2004;64(1):123–7. DOI: 10.1016/j.urology.2004.02.010
- 40 Castle E.P., Lee D., Working Group of Urologic Robotic Surgeons Scientific Committee. Nomenclature of robotic procedures in urology. *J Endourol.* 2008;22(7):1467–70. DOI: 10.1089/end.2008.0197
- 41 Munver R., Volfson I.A., Kesler S.S., Nazmy M., Sawczuk I.S. Transition from open to robotic-assisted radical prostatectomy: 7 years experience at Hackensack University Medical Center. *J Robot Surg.* 2007;1(2):155–9. DOI: 10.1007/s11701-007-0023-0
- 42 Rocco B., Matei D.V., Melegari S., Ospina J.C., Mazzoleni F., Errico G., et al. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *BJU Int.* 2009;104(7):991–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08532.x
- 43 Ahlering T.E. Robotic versus laparoscopic radical prostatectomy. *Nat Clin Pract Urol.* 2004;1(2):58–9. DOI: 10.1038/ncpuro0040
- 44 Magheli A., Gonzalgo M.L., Su L.M., Guzzo T.J., Netto G., Humphreys E.B., et al. Impact of surgical technique (open vs laparoscopic vs robotic-assisted) on pathological and biochemical outcomes following radical prostatectomy: an analysis using propensity score matching. *BJU Int.* 2011 Jun;107(12):1956–62. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09795.x
- 45 Tang K., Jiang K., Chen H., Chen Z., Xu H., Ye Z. Robotic vs. Retro-pubic radical prostatectomy in prostate cancer: A systematic review and an meta-analysis update. *Oncotarget.* 2017;8(19):32237–57. DOI: 10.18632/oncotarget.13332
- 46 Van den Broeck T., van den Bergh R.C.N., Briers E., Cornford P., Cumberbatch M., Tilki D., et al. Biochemical recurrence in prostate cancer: the European association of urology prostate cancer guidelines panel recommendations. *Eur Urol Focus.* 2020;6(2):231–4. DOI: 10.1016/j.euf.2019.06.004
- 47 Cao L., Yang Z., Qi L., Chen M. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(22):e15770. DOI: 10.1097/MD.00000000000015770
- 48 Forsmark A., Gehrmann J., Angenete E., Bjartell A., Björholt I., Carlsson S., et al. Health economic analysis of open and robot-assisted laparoscopic surgery for prostate cancer within the prospective multicentre LAPPRO Trial. *Eur Urol.* 2018;74(6):816–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.07.038
- 49 Shkolyar E., Shih I.F., Li Y., Wong J.A., Liao J.C. Robot-assisted radical prostatectomy associated with decreased persistent postoperative opioid use. *J Endourol.* 2020;34(4):475–81. DOI: 10.1089/end.2019.0788
- 50 Yaxley J.W., Coughlin G.D., Chambers S.K., Occhipinti S., Samarutunga H., Zajdlewicz L., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 2016;388(10049):1057–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30592-X
- 51 Du Y., Long Q., Guan B., Mu L., Tian J., Jiang Y., et al. Robot-assisted radical prostatectomy is more beneficial for prostate cancer patients: a system review and meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2018;24:272–87. DOI: 10.12659/msm.907092
- 52 Coughlin G.D., Yaxley J.W., Chambers S.K., Occhipinti S., Samarutunga H., Zajdlewicz L., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1051–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30357-7
- 53 Di Pierro G.B., Baumeister P., Stucki P., Beatrice J., Danuser H., Mattei A. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload. *Eur Urol.* 2011;59(1):1–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.026
- 54 Ficarra V., Novara G., Fracalanza S., D'Elia C., Secco S., Iafrate M., et al. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. *BJU Int.* 2009;104(4):534–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08419.x
- 55 Lovegrove C., Novara G., Motttrie A., Guru K.A., Brown M., Chalcacombe B., et al. Structured and modular training pathway for robot-assisted radical prostatectomy (RARP): validation of the RARP assessment score and learning curve assessment. *Eur Urol.* 2016;69(3):526–35. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.048

- 56 Kaushik D., High R., Clark C.J., LaGrange C.A. Malfunction of the Da Vinci robotic system during robot-assisted laparoscopic prostatectomy: an international survey. *J Endourol.* 2010;24(4):571–5. DOI: 10.1089/end.2009.0489
- 57 Luciani L.G., Mattevi D., Mantovani W., Cai T., Chiodini S., Vattovani V., et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a comparative analysis of the surgical outcomes in a single regional center. *Curr Urol.* 2017;11(1):36–41. DOI: 10.1159/000447192
- 58 Mukherjee K., Kamal K.M. Variation in prostate surgery costs and outcomes in the USA: robot-assisted versus open radical prostatectomy. *J Comp Eff Res.* 2019;8(3):143–55. DOI: 10.2217/ce-2018-0109
- 59 Yu H.Y., Hevelone N.D., Patel S., Lipsitz S.R., Hu J.C. Hospital surgical volume, utilization, costs and outcomes of retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer. *Adv Urol.* 2012;2012:189823. DOI: 10.1155/2012/189823
- 60 Faiena I., Dombrovskiy V.Y., Modi P.K., Patel N., Patel R., Salmasi A.H., et al. Regional cost variations of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(5):447–52. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.05.004
- 61 Schroeck F.R., Jacobs B.L., Bhayani S.B., Nguyen P.L., Penson D., Hu J. Cost of new technologies in prostate cancer treatment: systematic review of costs and cost effectiveness of robotic-assisted laparoscopic prostatectomy, intensity-modulated radiotherapy, and proton beam therapy. *Eur Urol.* 2017;72(5):712–35. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.028
- 62 Dobbs R.W., Nguyen T.T., Shahait M., Lee D.J., Kim J.L., El-Fahmawi A., et al. Outpatient robot-assisted radical prostatectomy: are patients ready for same-day discharge? *J Endourol.* 2020;34(4):450–5. DOI: 10.1089/end.2019.0796



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-94-99>

Некоторые аспекты диагностики и лечения пациентов хирургического профиля с новой коронавирусной инфекцией. Клинико-эпидемиологический анализ

Хасанов Анвар Гиниятович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0000-0001-5870-8894

Меньшиков Алексей Михайлович — к.м.н., главный врач

Сендик Александр Иванович — заместитель главного врача по лечебной части, orcid.org/0000-0002-8737-2733

Ибатуллин Эльмир Ринатович — врач-хирург, кафедра хирургических болезней, e-mail: ihitandr82@gmail.com, тел.: +7(901)-810-64-84

Латыпов Тимур Юрьевич — врач-хирург, кафедра хирургических болезней
Сагадатова Юлия Рязовна — кафедра общей хирургии с курсом ультразвуковой диагностики ИДПО, orcid.org/0000-0002-2922-7087

А.Г. Хасанов^{1,2}, А.М. Меньшиков¹, А.И. Сендик¹, Э.Р. Ибатуллин^{1,2}, Т.Ю. Латыпов^{1,2}, Ю.Р. Сагадатова²

¹ Городская клиническая больница № 8, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Контакты: Сагадатова Юлия Рязовна, e-mail: sagadatovay@mail.ru, тел.: 9-937-344-50-52

Аннотация

Введение. Высокая заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями является важной медико-социальной проблемой. На долю коронавируса приходится от 4 до 20% случаев ОРВИ. В конце 2019 года в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань. Вирус быстро распространился по всем континентам, кроме Антарктиды. 11 марта 2020 года распространение вируса было признано пандемией.

Материалы и методы. В данном исследовании представлен анализ лечения 72 больных с новой коронавирусной инфекцией на базе ГБУЗ РБ ГКБ № 8 за период 10.04–18.05.2020. Средний возраст составил $54,1 \pm 16,0$ года. У всех больных диагноз был подтвержден с помощью определения РНК коронавируса ТОРС в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР.

Результаты и обсуждение. По итогам анализа выяснено, что инфекция может протекать бессимптомно (6,9%). Установлено, что в большинстве случаев процент поражения легочной ткани в период максимально выраженных клинических проявлений — 10–25%. В большинстве своем преобладает среднетяжелое течение (62,5%) и тяжесть проявления обуславливается возрастом. Хронические заболевания усугубляют течение болезни. При наличии хирургической патологии своевременное оперативное лечение значительно улучшает прогноз. Новая коронавирусная инфекция имеет высокие показатели смертности (27,8%).

Заключение. В лечении больных с новой коронавирусной инфекцией важно не допускать декомпенсации сопутствующих заболеваний. Новая коронавирусная инфекция является опасной не только из-за высокой контагиозности, но и за счет высокой смертности.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-Cov-2, заболеваемость, смертность, факторы риска, сопутствующие болезни

Для цитирования: Хасанов А.Г., Меньшиков А.М., Сендик А.И., Ибатуллин Э.Р., Латыпов Т.Ю., Сагадатова Ю.Р. Некоторые аспекты диагностики и лечения пациентов хирургического профиля с новой коронавирусной инфекцией. Клинико-эпидемиологический анализ. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):94–99. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-94-99>

Selected Aspects of Diagnosis and Treatment of Surgical Patients with New Coronavirus Infection: a Clinical and Epidemiological Assay

Anvar G. Hasanov^{1,2}, Aleksey M. Menshikov¹, Alexandr I. Sendik¹, Elmir R. Ibatullin^{1,2}, Timur Yu. Latypov^{1,2}, Yuliya R. Sagadatova²

¹City Clinical Hospital No. 8, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Contacts: Yuliya R. Sagadatova, e-mail: sagadatovay@mail.ru, tel.: 9-937-344-50-52

Abstract

Introduction. High incidence of influenza and other acute respiratory diseases is an important medical and social problem. Coronavirus accounts for 4 to 20 % of ARVI cases. In late 2019, the People's Republic of China experienced an outbreak of a new coronavirus infection with the epicentre in Wuhan. The virus spread rapidly across all continents except Antarctica. On 11 March 2020, the spread was declared a pandemic.

Materials and methods. The study reports an assay of 72 cases of treating the new coronavirus infection at the Municipal Clinical Hospital No. 8 for the period of 10.04–18.05.2020. The average age was 54.1 ± 16.0 years. In all patients, diagnosis was confirmed by PCR-identification of the SARS coronavirus RNA in nasopharyngeal mucosa smears.

Results and discussion. Asymptomatic infection was confirmed in 6.9 % of cases. In the most severe clinical cases, the level of pulmonary tissue lesion constituted 10–25 %. Medium-severe symptoms were prevailing (62.5 %) and age-dependent in degree. Chronic morbidity aggravates the course of the disease. Timely treatment of surgical pathologies significantly improves prognosis. The new coronavirus infection has high mortality rates (27.8 %).

Conclusion. Successful treatment of the new coronavirus infection precludes decompensation of concomitant diseases. The new coronavirus infection is hazardous in terms of both contagiousity and mortality rate.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-Cov-2, morbidity, mortality, risk factors, concomitant diseases

For citation: Hasanov A.G., Menshikov A.M., Sendik A.I., Ibatullin E.R., Latypov T.Yu., Sagadatova Yu.R. Selected Aspects of Diagnosis and Treatment of Surgical Patients with New Coronavirus Infection: a Clinical and Epidemiological Assay. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):94–99.<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-94-99>

Anvar G. Hasanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0000-0001-5870-8894
Aleksey M. Menshikov — Cand. Sci. (Med.), Head Doctor
Alexandr I. Sendik — Deputy Chief Physician, orcid.org/0000-0002-8737-2733
Elmir R. Ibatullin — Surgeon, Department of Surgical Diseases, e-mail: ihitand82@gmail.com, tel.: +7(901)-810-64-84
Timur Yu. Latypov — Surgeon, Department of Surgical Diseases
Yuliya R. Sagadatova — Department of General Surgery with a course of Ultrasonic Diagnosis for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-2922-7087

Введение

Высокая заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями является важной медико-социальной проблемой [1]. На долю коронавируса приходится от 4 до 20 % случаев ОРВИ [2].

В настоящее время семейство коронавирусов включает в себя более 40 видов. С каждым годом видовой состав данного семейства увеличивается. Вирусы из данного семейства могут поражать не только людей, но и животных: кошек, лошадей, лебедей, верблюдов, собак, птиц, кроликов, летучих мышей, змей и др. [2]. Такая высокая восприимчивость людей и животных вызвана способностью вируса к мутациям.

За все время существования человечества вспышки острой респираторной инфекции, вызванные семейством коронавирусов, возникали несколько раз. Вирус SARS-Cov в 2002–2003 годах обусловил вспышку тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, или SARS) в Гуандуне с 8098 заболевшими и коэффициентом смертности 9,6–10 % [1, 6, 8]. Позже, в 2012 году, мир столкнулся с новым коронавирусом MERS-Cov, возбудителем ближневосточного респираторного синдрома. Число заболевших достигло 2519 человек, летальность составила 34,4 % [1].

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань, возбудителю которого было дано временное название 2019-nCoV [1, 3–5, 9, 10]. 3 января 2020 года новое заболевание было подтверждено у 44 человек. 11 февраля 2020 года инфекция получила название COVID-19, а вызывающий ее вирус был переименован в SARS-Cov-2 [3–5, 7, 9, 11–14]. Вирус быстро распространился по всем континентам, кроме Антарктиды. 11 марта 2020 года распространение вируса было признано пандемией [8]. По последним статистическим данным центра системных наук и инженерии (CSSE) при Университете

Джонса Хопкинса, по состоянию на 20 мая 2020 года по всему миру 4927487 подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции. Летальных случаев — 323956. Особо тяжелая ситуация складывается в США, Великобритании, Италии, где летальных исходов более 30 тыс. [15].

Целью нашего исследования был анализ структуры и эффективности лечения больных с новой коронавирусной инфекцией в ГБУЗ РБ ГКБ № 8 г. Уфы за период 10.04–18.05.2020.

Материалы и методы

В данном исследовании мы провели ретроспективный анализ 72 историй болезней пациентов, получавших лечение на базе ГБУЗ РБ ГКБ № 8 г. Уфы с 10.04 по 18.05.2020. У всех больных диагноз был подтвержден с помощью определения РНК коронавируса ТОРС в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР. Анализы на COVID-19 брали трехкратно. Средний возраст составил $54,1 \pm 16,0$ года. Количество женщин оказалось больше ($n = 50$), чем количество мужчин ($n = 22$). По социальной структуре больные распределились следующим образом: работающие — 32, не работающие — 14, пенсионеры — 26 человек; инвалиды 1–3-й групп — 14 человек.

Результаты и обсуждение

При поступлении больные предъявляли жалобы на кашель (83,3 %), мокроту (59,7 %), слабость (79,2 %), потливость (40,3 %), лихорадку (40,3 %), одышку (33,3 %), боль в грудной клетке (9,7 %), удушье (4,2 %), а также на боли в животе (2,8 %). У 5 больных (6,9 %) инфекция протекала бессимптомно.

Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что наличие зарубежных поездок за 14 дней до появления первых симптомов установлено у 1 больного. Наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-Cov-2, или лицами, диагноз которых подтвержден лабораторно, — у 71 больного. Большинство ($n = 36$) больных находились на лечении или работали в Республиканской клинической больнице им. Куватова. Часть ($n = 13$) больных получали лечение или работали в республиканском клиническом онкологическом диспансере; часть — контактировавшие с больными COVID-19 за пределами лечебных учреждений ($n = 11$). Остальные переведены из ГКБ № 21 ($n = 5$), БСМП ($n = 2$), ГКИБ № 4 ($n = 2$) и из районов республики ($n = 3$). Из всего количества больных 25 были привиты противогриппозной вакциной. Время от начала заболевания до момента госпитализации в стационар составило: 1–3 суток — 14 (19,4 %) больных, 4–7 суток — 37 (51,9 %) больных, 8–14 суток — 12 (16,7 %) больных, 15–30 суток — 7 (9,7 %) больных и свыше 30 суток — 2 (2,7 %) больных. Распределение больных по степеням тяжести представлено на рисунке 1.

Наиболее тяжелые формы развились у больных пожилого возраста, где средний возраст составил $65,3 \pm 10,7$ года. Дыхательная недостаточность 0–1-й степени установлена у 51 (70,8 %) больного, 1–2-й степени —



Рисунок 1. Распределение больных с COVID-19 в ГБУЗ РБ ГКБ № 8 г. Уфы по степеням тяжести

Figure 1. Distribution of COVID-19 patients by degree of severity in Municipal Clinical Hospital No. 8, Ufa

у 4 (5,5%) больных, 2–3-й степени — у 17 (23,6%) больных. Сопутствующие заболевания представлены ниже (рис. 2).

В стационаре всем больным был проведен комплекс лабораторно-инструментальных методов исследований, включающий в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, сахар крови. Результаты лабораторных исследований не дали какой-либо специфической информации, но обнаруженные отклонения указывали на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений. Все это имело прогностическое значение и оказывало влияние на выбор лекарственных препаратов.

Стандартная рентгенография органов грудной клетки (ОГК) имеет низкую чувствительность в первые сутки заболевания и не может применяться для ранней диагностики данной патологии. В свою очередь, компьютерная томография органов грудной клетки имеет более высокую чувствительность в определении изменений в легких, характерных для COVID-19 пневмоний. КТ органов грудной клетки дала возможность оценить вовлеченность паренхимы легких в патологический процесс. Оценка степени вовлеченности каждой доли оценивалась по 5-балльной шкале:

1 балл — <5%.

2 балла — 5–25%.

3 балла — 25–49%.

4 балла — 50–75%.

5 баллов — >75%.

Далее баллы суммировались (максимально возможный балл — 25), и подсчет поражения легких производился по специальной формуле:

% поражения = общий балл × 4.

Распределение больных в зависимости от степени поражения легочной ткани по результатам КТ органов грудной клетки представлено в таблице 1.

По клиническим показаниям у больных с выраженной дыхательной недостаточностью были выполнены УЗИ легких и плевральных полостей, бронхоскопия с санацией трахеобронхиального дерева.

В ходе лечения коронавирусных больных были использованы несколько этиотропных препаратов: лопинавир + ритонавир, умифеновир, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, виферон, генферон, интерферон-альфа 2 и интерферон-альфа 2b. В качестве патогенетической терапии применялись глюкокортикостероиды, низкомолекулярный гепарин, антибактериальные препараты (левофлоксацин, азитромицин, цефоперазон с сульбактамом), мукоактивные препараты (ацетилцистеин). С целью профилактики возникновения отеков проводилась инфузионная терапия на фоне форсированного диуреза. В свою очередь, симптоматическая терапия включала применение жаропонижающих, антигипертензивных препаратов и др.

Хирургическому лечению подверглись 9 (12,5%) человек. В экстренном порядке с клиникой перитонита была прооперирована больная, поступившая из республиканского клинического онкологического ди-

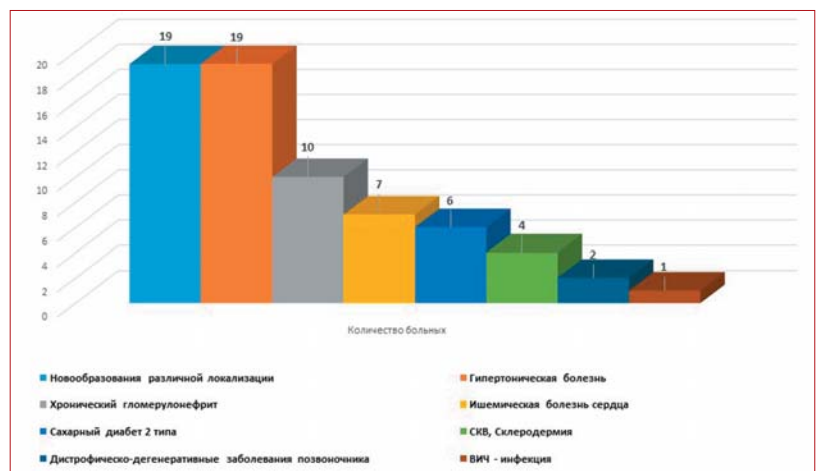


Рисунок 2. Сопутствующие заболевания у больных с новой коронавирусной инфекцией

Figure 2. Concomitant diseases in patients with new coronavirus infection

Процент поражения легких в период максимально выраженных проявлений	Количество больных	
	абсолютные значения	проценты (%)
<10	12	16,6
10–25	19	26,4
25–50	16	22,2
50–75	13	18,1
75–100	12	16,6

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от степени поражения легочной ткани по результатам КТ органов грудной клетки
Table 1. Distribution of patients by pulmonary lesion degree according to chest CT scanning

спансера. Ранее она перенесла лапароскопическую гистерэктомию по поводу рака шейки матки. В послеоперационном периоде из-за ущемления петли тонкой кишки в области троакарного отверстия в том же лечебном учреждении проведена лапаротомия, резекция тонкой кишки. Послеоперационный период осложнился нарастанием температуры, интоксикацией, болями в животе. И уже в ГБКЗ РБ ГKB № 8 больной выполнена срединная лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, двустольная илеостомия, санация, дренирование. Некупируемый перитонит послужил причиной повторной операции — релапаротомии, ревизии органов брюшной полости, санации и дренирования брюшной. Еще одной больной с множественной миеломой и клинической картиной перитонита была проведена лапароскопическая диагностика. Причиной болевого синдрома и интоксикации стал острый тромбоз верхней брыжеечной артерии с тотальным некрозом тонкой и восходящего отделов ободочной кишки. Несмотря на все усилия, оба случая закончились неблагоприятным исходом. Также вследствие выраженной инспираторной одышки 5 больным сделана трахеостомия. Дренирование плевральной полости по Бюлау выполнено одному больному.

С множественной миеломой и клинической картиной перитонита неясной этиологии в клинику обратилась

больная, ранее находившаяся в гематологическом отделении Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова. Тяжесть состояния обуславливалась болевым синдромом и интоксикацией. По результатам УЗИ органов брюшной полости были выявлены признаки скопления свободной жидкости в брюшной полости. Больная была направлена на лапароскопическую диагностику, в ходе которой установлено, что источником перитонита стал острый тромбоз верхней брыжеечной артерии с тотальным некрозом тонкой и восходящей ободочной кишки. Учитывая степень распространения патологического процесса и тяжесть состояния, было принято решение — ограничиться санацией брюшной полости и симптоматической терапией.

Кроме того, вследствие выраженной инспираторной одышки, нарастания дыхательной недостаточности 6 больным проведена трахеостомия. Дренирование плевральной полости по Бюлау выполнено одному больному. Средняя продолжительность послеоперационного койко-дня составила $6,1 \pm 5,4$ дня. Несмотря на все усилия, вышеуказанные случаи закончились неблагоприятным исходом.

По результатам лечения больных с новой коронавирусной инфекцией в ГБУЗ РБ ГKB № 8 за 10.04–18.05.2020 зафиксировано 20 (27,8%) летальных случаев. Неблагоприятные исходы заболевания обусловлены дыхательной, сердечно-сосудистой и почечной недостаточностью на фоне тяжелой сопутствующей патологии. Средняя продолжительность койко-дней составила $16,0 \pm 6,7$ дня. Все больные с летальным исходом находились в отделении реанимации, 14 из них находились на аппарате ИВЛ.

Заключение

Исходя из результатов нашего исследования, можно утверждать, что инфекция поражает чаще лиц женского пола. Клинических проявлений может и не быть (6,9%). Высока вероятность заболеть в местах скопления людей, где имеется тесный контакт. В большинстве своем преобладает среднетяжелое течение (62,5%). Наиболее тяжелые формы развились у больных пожилого возраста, где средний возраст составил $65,3 \pm 10,7$ года. Тяжелые сопутствующие заболевания также усугубляют течение болезни. Отдельно следует отметить такие иммунодефицитные состояния, как злокачественные новообразования различной локализации, сахарный диабет и ВИЧ-инфекция. В диагностике данной патологии решающую роль играет КТ органов грудной клетки. Установлено, что в большинстве случаев доля поражения легочной ткани в период максимально выраженных клинических проявлений — 10–25%. Успех лечения напрямую зависит от ранней диагностики и эффективной этиотропной терапии. При наличии хирургической патологии своевременное оперативное лечение значительно улучшает прогноз. Поэтому в лечении больных с новой коронавирусной инфекцией так важно не допускать декомпенсации сопутствующих заболеваний. Новая коронавирусная инфекция явля-

ется опасной не только из-за высокой контагиозности, но и за счет высокой смертности (27,8%).

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации Минздрава России. М., 2020. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/3/stranitsa-992/chetvertaya-redaktsiya>
- 2 Исаков В. Профилактика и терапия коронавирусной инфекции. Вrach. 2020;31(2):72–4. DOI: 10.29296/25877305-2020-02-15
- 3 Покровский В.И., Киселев О.И., Назаров П.Г. SARS: тяжелый острый респираторный синдром. Новый вирус, новая болезнь. Цитокины и воспаление. 2003;2(2):42–51.
- 4 Coronavirus confirmed as pandemic by World Health Organization. BBC New. URL: <https://www.bbc.com/news/world-51839944>. [cited 2020 March 11].
- 5 Zhai S.L., Wei W.K., Lv D.H., Xu Z.H. Where did SARS-CoV-2 come from? Vet Rec. 2020;186(8):254. DOI: 10.1136/vr.m740
- 6 Hui D.S., Azhar E., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O., et al. The continuing 2019nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020;91:264–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009
- 7 Lu H., Stratton C.W., Tang Y.W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. J Med Virol. 2020;92(4):401–2. DOI: 10.1002/jmv.25678
- 8 Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. J Med Virol. 2020;92(6):548–51. DOI: 10.1002/jmv.25722
- 9 Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 10 Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections — more than just the common cold. JAMA. 2020;323(8):707–8. DOI: 10.1001/jama.2020.0757
- 11 Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Haagmans B.L., et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5:536–44. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
- 12 Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report — 48. World Health Organization. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4 [cited 2020 March 8].
- 13 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Washington: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html>. [cited 2020 March 18].
- 14 Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- 15 Coronavirus resource center. Baltimore: Johns Hopkins University. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/>

References

- 1 Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/3/stranitsa-992/chetvertaya-redaktsiya> (In Russ.).
- 2 Isakov V. Prevention and therapy of coronavirus infection. Vrach. 2020;31(2):72–4 (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2020-02-15
- 3 Pokrovsky V.I., Kiselev O.I., Nazarov P.G. SARS: severe acute respiratory syndrome. New virus, new disease. Cytokines and Inflammation. 2003;2(2):42–51 (In Russ.).
- 4 Coronavirus confirmed as pandemic by World Health Organization. BBC New. URL: <https://www.bbc.com/news/world-51839944> [cited 2020 March 11].
- 5 Zhai S.L., Wei W.K., Lv D.H., Xu Z.H. Where did SARS-CoV-2 come from? Vet Rec. 2020;186(8):254. DOI: 10.1136/vr.m740

- 6 Hui D.S., Azhar E., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O., et al. The continuing 2019nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009
- 7 Lu H., Stratton C.W., Tang Y.W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401–2. DOI: 10.1002/jmv.25678
- 8 Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020;92(6):548–51. DOI: 10.1002/jmv.25722
- 9 Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 10 Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections — more than just the common cold. *JAMA.* 2020;323(8):707–8. DOI: 10.1001/jama.2020.0757
- 11 Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Dros-ten C., Haagmans B.L., et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536–44. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
- 12 Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report — 48. World Health Organization. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4 [cited 2020 March 8].
- 13 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Washington: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html> [cited 2020 March 18].
- 14 Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–20. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2002032
- 15 Coronavirus resource center. Baltimore: Johns Hopkins University. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/>



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-100-107>

Аваскулярный некроз головки бедренной кости в Республике Башкортостан (клинико-эпидемиологическое исследование)

Мустафин Рустам Наилевич — к.б.н., кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, e-mail: ruji79@mail.ru, тел.: 89876171893, orcid.org/0000-0002-4091-382X

Р.Н. Мустафин

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Контакты: Мустафин Рустам Наилевич, e-mail: ruji79@mail.ru, тел.: 89876171893

Аннотация

Введение. Аваскулярный некроз головки бедренной кости (АНГБК) — относительно редкое заболевание со сложным патогенезом, поражающее людей трудоспособного возраста и приводящее к инвалидизации вследствие необратимых изменений в пораженном тазобедренном суставе. Достоверных данных об этиологии болезни до сих пор не получено.

Материалы и методы. Исследовано 42877 жителей города Уфы, среди которых выявлен 71 случай АНГБК. С согласия больных проведено их анкетирование, изучение амбулаторных карт с выявлением сопутствующей патологии, рентгенография тазобедренных суставов, лабораторные исследования крови.

Результаты и обсуждение. Распространенность АНГБК составила 166 на 100 000, соотношение мужчин к женщинам — 1:1,5, средний возраст манифестации — 50 лет. Вторичный некроз выявлен в 14 %, двусторонне поражение — в 42 % случаев. Обнаружена семья с наследственной формой болезни (мама, дочь и бабушка). Определено значительное преобладание больных от родителей одной национальности, что позволяет предположить протективную роль метисации в отношении данной патологии. У 31 % пациентов болезнь характеризовалась атипичной клиникой, напоминающей люмбаго с ишиасом, в связи с чем АНГБК диагностировался на поздней стадии. Факторами риска болезни оказались курение и длительный контакт с химическими веществами, выявлена ассоциация с гипертонической болезнью, хронической ишемией головного мозга, анемией, гиперхолестеринемией и воспалительными процессами. Представлены данные выявленных особенностей рентгенологической картины заболевания.

Заключение. Проведенное исследование позволило установить точную частоту встречаемости АНГБК — 1 случай на 600 человек. Идиопатический АНГБК составил 86 %, с влиянием на развитие болезни таких факторов риска, как курение и длительный контакт с химическими агентами на производстве. Анализ родословных больных показал низкий процент пациентов в смешанных по этнической принадлежности браках. Выявлена коморбидность АНГБК с гипертонической болезнью у 56 % пациентов и с хронической ишемией головного мозга (42 %). Атипичная клиника у 1/3 больных АНГБК с напоминающими люмбаго с ишиасом симптомами говорят о необходимости проведения рентгенографии и МРТ тазобедренных суставов у данной категории пациентов.

Ключевые слова: некроз головки бедренной кости, остеонекроз, остеоартроз, факторы риска, генетические факторы, рентгенография, заболеваемость

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Аваскулярный некроз головки бедренной кости в Республике Башкортостан (клинико-эпидемиологическое исследование). Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):100–107. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-100-107>

Avascular Necrosis of Femoral Head in the Republic of Bashkortostan: a Clinical and Epidemiological Study

Rustam N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru, tel.: 89876171893

Rustam N. Mustafin — *Cand. Sci. (Biol.), Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, e-mail: ruji79@mail.ru, tel.: 89876171893, orcid.org/0000-0002-4091-382X*

Abstract

Introduction. Avascular necrosis of the femoral head (AVNFH) is a relatively rare complex disease that occurs in people of working age and leads to disability due to irreversible changes in the affected hip joint. Aetiology of the disease has not been reliably established so far.

Materials and methods. Among a total of 42,877 residents of Ufa surveyed, 71 were diagnosed with AVNFH. Patients granted an informed consent to conduct the survey, access the outpatient history of concomitant pathology, perform hip X-ray and laboratory blood tests.

Results and discussion. The AVNFH incidence rate was 166 per 100,000 people, with the men to women ratio 1:1.5 and average age of manifestation 50 years. Secondary necrosis was established in 14, and bilateral lesion — in 42 % of cases. A family with hereditary AVNFH (mother, daughter and grandmother) was observed. A significantly higher incidence rate was observed with children in mononational families, which suggests a protective role of crossbreeding against this pathology. In 31 % of patients, the disease manifested atypically resembling lumbago with sciatica, which entailed a late AVNFH diagnosis. Smoking and long-term contact with chemicals were identified as the risk factors, and hypertension, chronic cerebral ischemia, anaemia, hypercholesterolemia and chronic inflammation — as associated disorders. A radiological profile of the disease is described.

Conclusion. The study allowed a precise estimation of the AVNFH incidence rate as 1 per 600 people. Idiopathic AVNFH occurred in 86 % of cases, with smoking and professional long-term contact with chemical agents as associated risk factors. Pedigree studies exposed a low incident rate in ethnically mixed families. AVNFH was shown comorbid with the hypertensive disease in 56 and chronic cerebral ischemia — in 42 % of patients. Atypical lumbago-sciatica-like symptoms in 1/3 of AVNFH cases warrant the need to conduct hip X-ray and MRI in this category of patients.

Keywords: femoral head necrosis, osteonecrosis, osteoarthritis, risk factors, genetic factors, radiography, morbidity

For citation: Mustafin R.N. Avascular Necrosis of Femoral Head in the Republic of Bashkortostan: a Clinical and Epidemiological Study. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):100–107. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-100-107>

Введение

Аваскулярный некроз головки бедренной кости (АНГБК) — это мультифакториальное заболевание с преимущественным поражением людей молодого возраста, приводящее к развитию вторичного тяжелого остеоартроза тазобедренных суставов с последующей инвалидизацией пораженных [1]. Болезнь обычно развивается в возрасте 35–55 лет (средний возраст 38 лет). Данных о распространенности заболевания в общей популяции не представлено. Однако отмечено, что в США каждый год диагностируется от 10 000 до 50 000 новых случаев АНГБК [2]. Развитие болезни в возрасте старше 50 лет отмечено лишь у 20 % пациентов [3]. АНГБК составляет 1,5–2 % от всей ортопедической патологии. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:1, у половины больных наблюдается двустороннее поражение. Этиология и патогенез АНГБК до сих пор точно не установлены. Выявлено, что болезнь является следствием нарушения кровотока с некрозом элементов костного мозга головки бедренной кости. Среди факторов риска главными являются длительное использование стероидов, аутоиммунные заболевания, алкоголизм, курение, травмы и оперативные вмешательства на тазобедренных суставах. Около 50 % случаев АНГБК описываются без этиологических факторов как идеопатические [4]. Факт того, что АНГБК иногда наблюдается у близнецов и в нескольких поколениях одной семьи, говорит о вовлечении в генез болезни генетических факторов [5]. Наследственные формы болезни с ауто-сомно-доминантным типом наследования могут быть связаны с герминативными мутациями в гене *COL2A1*: с.36655G>A (p. Gly1170Ser), с.2149G>A (p. Gly717Ser), с.4148C>T (p. Thr1383Met) [6–8]. Однако большинство случаев АНГБК — мультифакториальные. Наиболее часто выявляются ассоциации с аллельными вариантами генов, участвующих в свертывании крови (V плазменного фактора свертывания — FVL, протромбина — PRT, 5,10-метилтен-тетрагидрофолатредуктазы — *MTHFR*, ингибитора-1 активатора плазминогена — *PAI-1*, тканеспецифического активатора плазминогена — *TPA*) [9–14]. Это говорит о вероятной роли коагулопатии в патогенезе болезни. Влияние *MTHFR* на свертывание крови связано с вовлечением этого фермента в превращение гомоцистина в метионин. При полиморфизме гена *MTHFR* активность его белкового продукта снижается, что ведет к повышенным концентрациям гомоцистина

в плазме крови с развитием периферических венозных и артериальных тромбозов [15]. Выявлена ассоциация полиморфного варианта гена синтетазы оксида азота (*eNOS*), обусловленного вариабельным числом tandem-ных повторов размером 27 п. н. в интроне 4 гена. Выявлено два аллеля: 4a (менее 4 повторов) и 4b (больше 5 повторов). У носителей аллеля 4a наблюдаются более низкие уровни оксида азота, который участвует в ангиогенезе и тромбообразовании [16]. В таблице 1 приведена панель связанных с коагулопатией генетических маркеров аваскулярного некроза.

Помимо генетических маркеров коагулопатии, результаты многочисленных исследований показали ассоциацию АНГБК с генами, кодирующими гликопротеин-P (*ABCB1*), интерлейкины (*IL-1α*, *IL-10*, *IL-23*, *IL-33*), фактор некроза опухоли (*TNF-α*), аннексин (*ANXA2*), инсулиноподобный фактор роста (*IGFBP-3*), трансформирующий фактор роста (*TGF-β*) [17].

Консервативное лечение АНГБК заключается в назначении бисфосфонатов, антикоагулянтов, вазодилаторов, статинов и физиотерапии. Для оперативного лечения применяют декомпрессию кости с возможным применением аутологичного костного мозга. Тотальное эндопротезирование проводится в поздней стадии некроза [18].

Материалы и методы исследования

Исследованы больные с клиническим диагнозом АНГБК, подтвержденным рентгенологически. Проведен опрос каждого больного, добровольное анкетирование, подробное изучение истории болезни, выявление и анализ сопутствующих заболеваний. У пациентов была взята кровь для лабораторных исследований: ОАК, ОАМ, биохимический анализ, коагулограмма, определение времени свертываемости крови. Для каждого больного заведена отдельная электронная история болезни с занесением всех данных анамнеза жизни, анамнеза болезни, сопутствующих заболеваний, данных лабораторного и инструментального обследования. Создана база данных рентгенологических проявлений каждого случая с описанием клиники и результатов инструментальных и лабораторных методов. Собраны образцы крови для выделения ДНК и последующего генетического анализа.

Результаты и обсуждение

Среди 42 877 обследованных жителей города Уфы выявлен 71 случай АНГБК. Таким образом, распространенность болезни составила 166 на 100 000 населения (частота встречаемости 1:604). Соотношение мужчин к женщинам составило 1:1,5; средний возраст манифестации — 50 лет (от 25 до 76 лет). Распределение по возрасту манифестации следующее: до 50 лет — 51 %, старше 50 лет — 49 % (от 21 до 30 лет — 4 %, от 31 до 40 лет — 21 %, от 41 до 50 лет — 25 %, от 51 до 60 лет — 30 %, от 61 до 70 лет — 16 %, старше 71 года — 4 %). У 85 % больных манифестация произошла за последние 10 лет. У 30 больных (42 %) отмечено двустороннее поражение, у 22 — некроз головки правой бедренной кости (31 %), у 19 — левой (27 %). У всех пациентов АНГБК диагно-

Ген	Маркер	Авторы
FVL	rs6025, rs9332595, rs6020, rs9332647, rs3766110, rs10919186, rs12040141	[9, 10]
PRT	мутация G20210	[11]
MTHFR	rs1801133 (с. 677C>T)	[12]
eNOS	4a/b	[14]
TPA	Alu-I/D в интроне 8	[11]
PAI-1	rs1799889, rs2227631, rs111178	[13]

Таблица 1. Генетические маркеры коагулопатии, ассоциированные с АНГБК
Table 1. AVNFH-associated genetic markers of coagulopathy

стирована на поздней стадии, в связи с чем было назначено тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов.

Распределение больных по этническому составу не отражает картину распределения республики, что позволяет предположить влияние данных особенностей на генетические механизмы развития болезни. Отмечается значительное преобладание больных из чистокровных семей одной нации — 95,8% (68 больных), преобладание больных русской национальности — 66% (47 больных), низкая встречаемость у башкир — 1,4% (1 больной). Татары составили 27% (19 больных), чуваша 1,4% (1 больной), метисы — 4,2% (3 больных). Низкий процент встречаемости метисов среди больных позволяет предположить протективную роль смешанных браков в отношении развития предрасположенности к АНГБК. У трех больных с идеопатическим АНГБК отмечена наследственная форма болезни (мама, дочь, бабушка), при этом отмечен феномен антиципации — утяжеление клиники, более ранняя манифестация — у матери поражение в 69 лет с односторонним поражением, у дочери манифестация в 36 лет с двусторонним поражением, мать и дочь на момент манифестации проживали отдельно несколько лет, в связи с чем исключаются общие внешнесредовые факторы в качестве причины АНГБК.

Из факторов, предрасполагающих к развитию АНГБК, путем опроса и анкетирования выявлены курение и вредные условия труда. Среди 71 пациента 20 человек оказались курящими (2 женщины и 18 мужчин), что составило 28%; из них 80% больных имеют стаж курения более 20 лет, 90% выкуривали более 10 сигарет в день. У 15 человек выявлены вредные условия труда, связанные с химической промышленностью, контактом и вдыханием химических веществ на производстве, что составило 21%.

У 31% больных в анамнезе была атипичная клиника — иррадиация боли в область поясницы и вдоль нижней конечности, в связи с чем данные пациенты получали лечение у терапевта и невролога с диагнозом «Остеохондроз, люмбаго, ишиас» с неэффективностью проводимой терапии. Лишь после консультации ортопеда с назначением рентгенографии тазобедренных суставов был выставлен диагноз AVN.

Травма в анамнезе пораженной конечности отмечена у 5 больных (7%). Время от травмы до манифестации АНГБК составило 5, 7, 16, 24 (перелом бедренной кости) и 35 лет (перелом большеберцовой кости). У 4 больных выявлены системные заболевания соединительной ткани, при этом у 2 пациентов (системная красная волчанка) манифестация АНГБК отмечена на фоне проводимой терапии глюкокортикоидными гормонами (у одной — через 2 года, у другой — через 3 месяца начала терапии). У 2 других пациентов манифестация АНГБК и системного заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит) совпали по времени, гормональная терапия проводилась после установления диагноза. То есть в выборке больных у 2,8% развился РА-ассоциированный, в 2,8% — стероид-индуцированный

АНГБК. У одной пациентки отмечен диспластический коксартроз (врожденная дисплазия тазобедренных суставов) — 1,4%. Таким образом, вторичный АНГБК составил 14%, идиопатический — 86%.

При анализе сопутствующих заболеваний у 56% больных выявлена гипертоническая болезнь II и более степени тяжести (71% из них младше 65 лет), что значительно превышает частоту встречаемости среди взрослого населения по миру — 26% [17]. Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) с дисциркуляторной энцефалопатией II и более степени тяжести выявлена у 42% больных, что достоверно превышает частоту встречаемости ХИГМ в среднем в мире (25% у лиц в возрасте 45–50 лет) [18]. Ишемическая болезнь сердца выявлена у 14% пациентов, хронический холецистит — у 8,4%, варикозная болезнь нижних конечностей — у 7%, ожирение — у 7%, сахарный диабет — у 5,6% (I типа у 1,4%; II типа у 4,2%), хронический вирусный гепатит — у 2,8%, бронхиальная астма у 1,4%, псориаз — у 1,4%.

При анализе лабораторных показателей изменение в коагулограмме и времени свертывания крови у обследуемой выборки пациентов не было выявлено. Однако у 56% больных обнаружена гипохромная анемия, у 33% — повышение СОЭ, у 27% — гиперхолестеринемия, у 17% — повышенные уровни АЛТ и АСТ. У 4,2% пациентов без ревматоидного артрита определен положительный ревмофактор, у 4,2% — положительный С-реактивный белок, у 4,2% — повышенный уровень мочевой кислоты. Рентгенографические проявления АНГБК проявлялись на фоне признаков предшествующего коксартроза с выраженными остеофитами и вовлечением в некротический процесс вертлужной впадины (зоны кистозной перестройки) (рис. 1) и без ее вовлечения (рис. 2).

Помимо типичного поражения верхнего полюса головки бедренной кости (рис. 3), наблюдалось также поражение всей головки (рис. 4) и полное расплавление головки и шейки с вовлечением в патологический процесс вертлужной впадины (рис. 5).

Заключение

На основании клинико-эпидемиологического исследования получены данные по распространенности АНГБК, которая оказалась 166 на 100 000 населения. Соотношение мужчин к женщинам составило 1:1,5, что значительно отличается от данных по миру (3:1). Средний возраст манифестации составил 50 лет, что превышает мировые статистические данные (38 лет). Идеопатический АНГБК составил большинство случаев — 86%, тогда как по мировым данным данная форма определяется у 40–50% пациентов. Ассоциация АНГБК с системными заболеваниями соединительной ткани выявлена у 5,6% больных.

Анализ этнической принадлежности пациентов с АНГБК показал, что смешанные браки снижают риск развития болезни. Высокий риск развития патологии в чистокровных браках говорит о роли генетических факторов в развитии АНГБК. В связи с этим обосно-

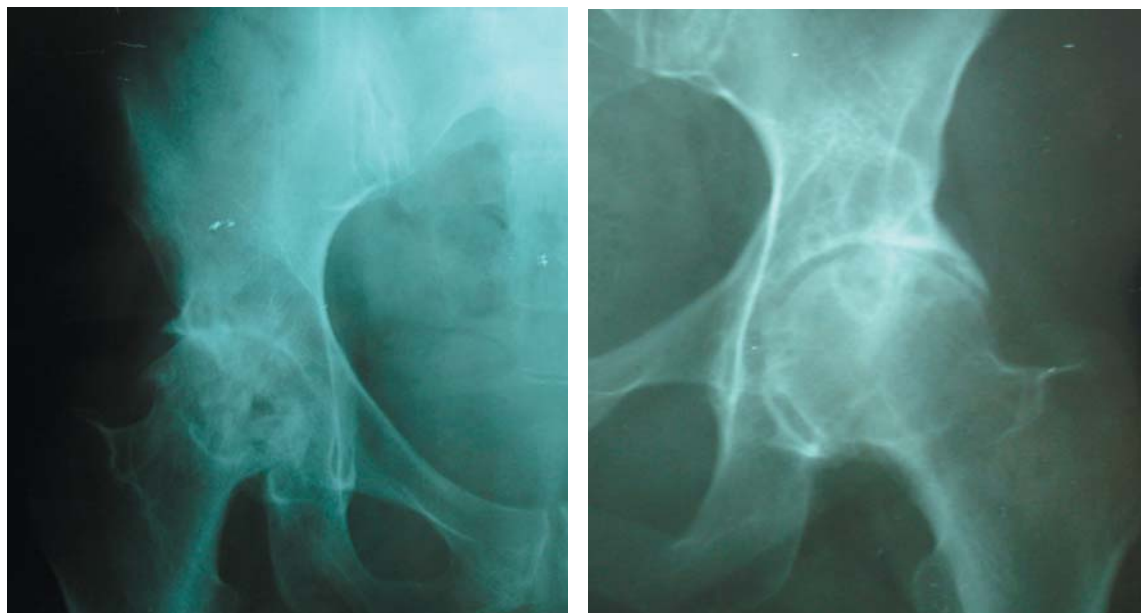


Рисунок 1. АНГБК с признаками предшествующего коксартроза и вовлечением в некроз вертлужной впадины
Figure 1. AVNFH with signs of prior coxarthrosis and advancing acetabulum necrosis



Рисунок 2. АНГБК с признаками предшествующего коксартроза без вовлечения в некроз вертлужной впадины
Figure 2. AVNFH with signs of prior coxarthrosis without acetabulum necrosis

ванным является поиск генетических факторов риска развития заболевания. У 3 больных с идеопатическим АНГБК отмечена наследственная форма болезни (мама и дочь), с вероятным аутосомно-доминантным типом наследования.

Факторами риска развития АНГБК оказались курение (28 % больных) и длительный контакт с химическими агентами на производстве (21 %). Выявлена ассоциация с гипертонической болезнью (56 %) и хронической

ишемией головного мозга (42 %), что может говорить о возможных патогенетических звеньях в развитии болезни — нарушение кровоснабжения и иннервации. При анализе лабораторных показателей факторами риска развития АНГБК оказались анемия и гиперхолестеринемия; частыми изменениями оказались повышение СОЭ, что указывает на роль воспалительных изменений в патогенезе болезни. Клинические проявления АНГБК у 31 % пациентов характеризо-

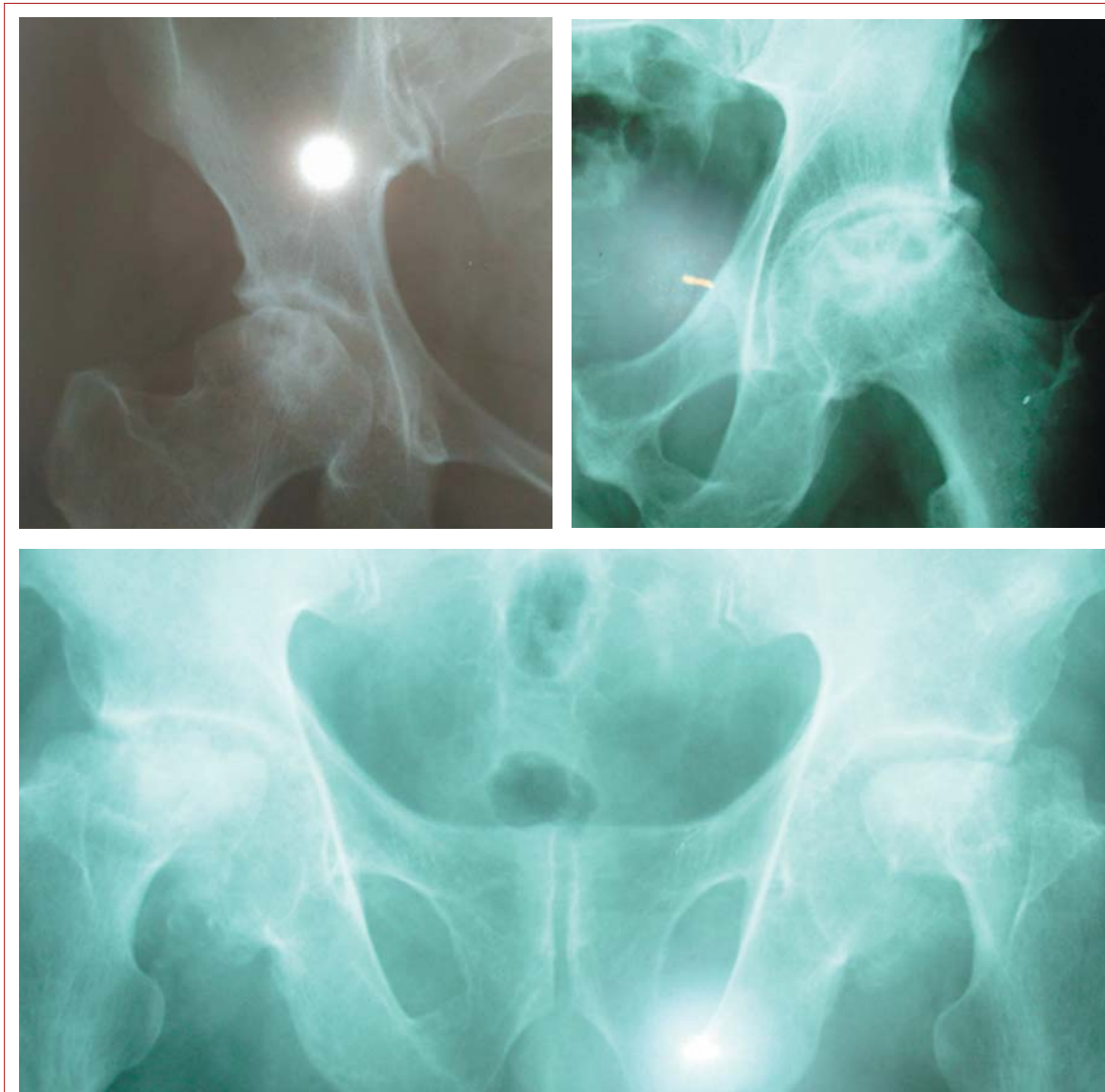


Рисунок 3. Типичная рентгенологическая картина АНГБК
Figure 3. Typical radiograph of AVNFH

вались атипичными симптомами, напоминающими люмбаго с ишиасом. В связи с этим необходимо акцентировать внимание терапевтов и неврологов на возможное развитие АНГБК у больных с данными проявлениями, необходимостью тщательного физического обследования с определением функции тазобедренных суставов и их болезненности, а также

консультации ортопеда, проведении рентгенографии или МРТ тазобедренных суставов. Охарактеризованы особенности рентгенографической картины АНГБК у разных больных.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

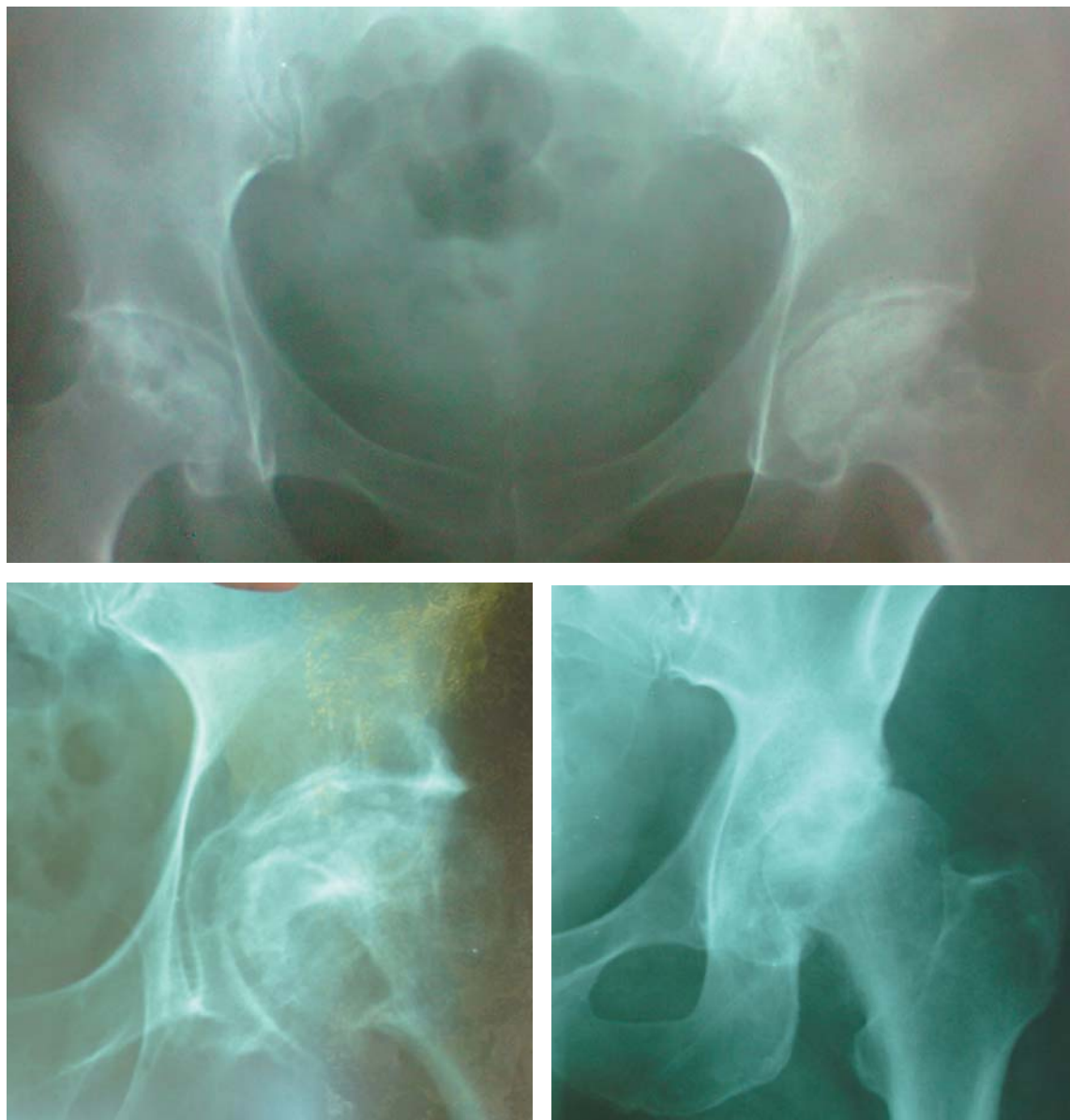


Рисунок 4. Поражение некрозом всей ткани головки бедренной кости при АНГБК
Figure 4. Tissue necrosis of entire femoral head in AVNFH

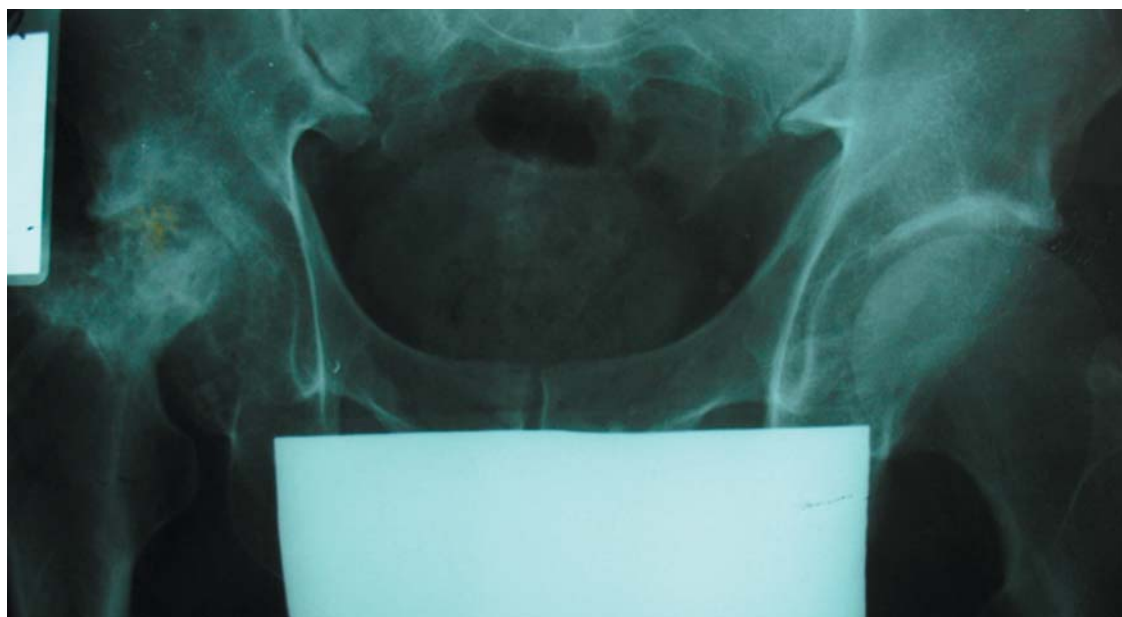


Рисунок 5. АНГБК с полным расплавлением головки и шейки бедренной кости, с вовлечением в патологический процесс вертлужной впадины
Figure 5. AVNFH with complete femoral head and neck lysis advancing onto acetabulum

Список литературы / References

- Andriolo L., Merli G., Tobar C., Altamura S.A., Kon E., Filardo G. Regenerative therapies increase survivorship of avascular necrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop*. 2018;42(7):1689–704. DOI: 10.1007/s00264-018-3787-0
- Wang C., Peng J., Lu S. Summary of the various treatments for osteonecrosis of the femoral head by mechanism: a review. *Exp Ther Med*. 2014;8(3):700–6. DOI: 10.3892/etm.2014.1811
- Cao L., Guo C., Chen J., Chen Z., Yan Z. Free vascularized fibular grafting improves vascularity compared with core decompression in femoral head osteonecrosis: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(9):2230–40. DOI: 10.1007/s11999-017-5374-x
- Kaushik A., Das A., Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head: an update in year 2012. *World J. Orthop*. 2012;3(5):49–57. DOI: 10.5312/wjo.v3.i5.49
- Pouya F., Kerachian M.A. Avascular necrosis of the femoral head: are any genes involved? *Arch Bone Jt Surg*. 2015;3(3):149–55. PMID: PMC4507066
- Liu F., Xiong Z., Liu Q., Hu J., Li W., Zhang N. COL2A1 mutation (c.3508G>A) leads to avascular necrosis of the femoral head in a Chinese family: a case report. *Mol Med Rep*. 2018;18(1):254–60. DOI: 10.3892/mmr.2018.8984
- Barat-Houari M., Sarraïbay G., Gatinois V., Fabre A., Dumont B., Genevieve D., et al. Mutation update for COL2A1 gene variants associated with type II collagenopathies. *Hum Mutat*. 2016;37(1):7–15. DOI: 10.1002/humu.22915
- Kannu P., O'Rielly D.D., Hyland J.C., Kokko L.A. Avascular necrosis of the femoral head due to a novel C propeptide mutation in COL2A1. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(7):1759–62. DOI: 10.1002/ajmg.a.34056
- Kim T.H., Baek S.H., Lim J.O., Lee S.H., Kim S.Y. Genetic variation in the coagulation factor V gene and risk of femoral head osteonecrosis. *Mol Med Rep*. 2015;12(3):4434–40. DOI: 10.3892/mmr.2015.4000
- Peng K.T., Huang K.C., Huang T.W., Lee Y.S., Hsu W.H., Hsu R.W., et al. Single nucleotide polymorphisms other than factor V Leiden are associated with coagulopathy and osteonecrosis of the femoral head in Chinese patients. *PLoS One*. 2014;9(8):e104461. DOI: 10.1371/journal.pone.0104461
- Gagala J., Buraczynska M., Mazurkiewicz T., Ksiazek A. Prevalence of genetic risk factor related with thrombophilia and hypofibrinolysis in patients with osteonecrosis of the femoral head in Poland. *BMC Musculoskel Dis*. 2013;14:264–71. DOI: 10.1186/1471-2474-14-264
- Zhang T., Ye S., Chen Z., Ma Y. Association between MTHFR C677T polymorphism and non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: An update meta-analysis. *Pteridines*. 2020;31(1):38–45. DOI: 10.1515/pteridines-2020-0005
- Zhang Y., Wang R., Li S., Kong X., Wang Z., Chen W., et al. Genetic polymorphisms in plasminogen activator inhibitor-1 predict susceptibility to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Chinese population. *Diagn Pathol*. 2013;8:169–76. DOI: 10.1186/1746-1596-8-169
- Song Y., Du Z.W., Li Q.J., Zhang G.Z., Wang L.L., Wu N., et al. Association of sterol regulatory element binding protein 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 genetic polymorphisms with avascular necrosis of the femoral head in the Chinese population. *Chin Med J*. 2012;125:4037–43. PMID: 23158139
- Wang T., Azeddine B., Mah W., Harvey E.J., Rosenblatt D., Seguin C. Osteonecrosis of the femoral head: genetic basis. *Int Orthop*. 2019;43(3):519–30. DOI: 10.1007/s00264-018-4172-8
- Cohen-Rosenblum A., Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Clin North Am*. 2019;50(2):139–49. DOI: 10.1016/j.ocl.2018.10.001
- Manosroi W., Williams G.H. Genetics of human primary hypertension: focus on hormonal mechanisms. *Endocr Rev*. 2019;40(3):825–56. DOI: 10.1210/er.2018-00071
- Zhou D., Meng R., Li S., Ya J., Ding J., Shang S., et al. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency. *CNS Neurosci Ther*. 2018;24(1):5–17. DOI: 10.1111/cns.12780



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-108-114>

Экстракция некодирующих РНК из студенистого ядра межпозвоночного диска с последующим профилированием их экспрессии

Гареев Ильгиз Фанилевич — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4965-0835

Бейлерли Озал Арзуман оглы — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: obeyletli@mail.ru, orcid.org/0000-0002-6149-5460

Гуанг Янг — PhD, кафедра нейрохирургии, e-mail: yang-guang1227@163.com, orcid.org/0000-0002-7173-1914

Даминг Жанг — PhD, кафедра нейрохирургии, e-mail: dr_daming_zhang@163.com

И.Ф. Гареев¹, О.А. Бейлерли¹, Г. Янг^{2,3}, Д. Жанг^{2,3}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Первый аффилированный госпиталь Харбинского медицинского университета, Китай, провинция Хэйлунцзян, Харбин

³ Институт мозга Харбинского медицинского университета, Китай, провинция Хэйлунцзян, Харбин

Контакты: Гареев Ильгиз Фанилевич, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Аннотация

Введение. Существует множество протоколов выделения тотальной рибонуклеиновой кислоты (РНК) и ее фракций, таких как микро-РНК и длинные некодирующие РНК (нкРНК), из различных клеточных линий и тканей, но получение высоких количественных и качественных показателей из определенных тканей, как в случае студенистого ядра, остается сложной задачей. Студенистое ядро входит в число тканей, которые бросают вызов обычным методам выделения тотальной РНК и ее фракций из-за низкого содержания клеток и высокого содержания таких биополимеров, как протеогликаны и гликопротеины, которые нарушают чистоту и выход. Отсутствие большинства воспроизводимых методов для выделения тотальной РНК и ее фракций непосредственно студенистого ядра затрудняет эффективное применение ПЦР-анализа в реальном времени для последующего изучения изменения профиля экспрессии микро-РНК и днРНК при дегенерации межпозвоночного диска. В данном исследовании использована способность коллагеназы II типа расщеплять соединительную ткань для улучшения выделения тотальной РНК и ее фракций из пульпозного ядра и применено сравнение с классическим методом выделения РНК.

Материалы и методы. Образцы студенистого ядра ($n = 8$) были получены в период с сентября 2017 по декабрь 2018 года от пациентов с диагнозом «межпозвоночная грыжа пояснично-крестцового отдела» во время операции. Половина образцов подвергалась классическому, другая половина — оригинальному способу выделения РНК.

Результаты и обсуждение. Метод ферментативного расщепления для извлечения тотальной РНК и ее фракций из студенистого ядра межпозвоночного диска позволил достичь идеальной целостности и практически высокой чистоты. Не было никакого загрязнения белка, полисахаридов или коллагена.

Заключение. Таким образом, представлен метод, который позволяет повысить количественные и качественные показатели выхода тотальной РНК и ее фракций из студенистого ядра межпозвоночного диска, позволяющий проводить дальнейшие исследования по профилированию экспрессии микро-РНК и днРНК с помощью ПЦР в реальном времени с получением удовлетворительных результатов среднего значения порогового цикла.

Ключевые слова: микро-РНК, длинные некодирующие РНК, студенистое ядро, генная экспрессия, полимеразная цепная реакция в реальном времени, коллагеназа II типа, межпозвоночные диски, РНК расщепление

Для цитирования: Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Гуанг Янг, Даминг Жанг. Экстракция некодирующих РНК из студенистого ядра межпозвоночного диска с последующим профилированием их экспрессии. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):108–114. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-108-114>

Non-Coding RNA Extraction from Nucleus Pulposus of Intervertebral Discs with Subsequent Expression Profiling

Ilgiz F. Gareev¹, Ozal A. Beylerli¹, Guang Yang^{2,3}, Daming Zhang^{2,3}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, China

³ Brain Institute, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, China

Contacts: Ilgiz F. Gareev, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Abstract

Background. With numerous extraction protocols for total RNA and RNA fractions, like microRNA (miRNA) and long non-coding RNA (lncRNA), available for various cell and tissue types, obtaining a high quantitative and qualitative yield from some special material, such as the nucleus pulposus, remains challenging. Nucleus pulposus is troublesome to manage in common RNA isolation protocols due to low cell content and high biopolymer concentrations, including proteoglycans and glycoproteins, which impair overall purity and yield. A major lack of reproducible methods for total and fraction RNA isolation directly from the nucleus pulposus impedes effective real-time PCR applications for downstream miRNA and lncRNA expression profiling in the course of intervertebral disc degeneration. In this study, we exploit the collagenase type II lytic properties to facilitate extraction of total and fraction RNA from the nucleus pulposus and compare results with the standard RNA isolation method.

Materials and methods. Nucleus pulposus samples ($n = 8$) were obtained from September 2017 to December 2018 from patients with herniated discs in the lumbosacral spine diagnosed during surgery. Equal portions of samples were processed with the standard and original RNA isolation protocols.

Results and discussion. The enzymatic lysis method for total and fraction RNA isolation from the nucleus pulposus of intervertebral discs demonstrated excellent integrity and high purity. No protein, polysaccharide or collagen contamination was detected.

Conclusion. The method reported allows an improved quantitative and qualitative total and fraction RNA yield from the nucleus pulposus of intervertebral discs. The method can be used in future research on miRNA and lncRNA expression profiling with real-time PCR by improving the average cycle threshold value.

Keywords: microRNA, long non-coding RNA, nucleus pulposus, gene expression, real-time polymerase chain reaction, type II collagenase, intervertebral discs, RNA cleavage

For citation: Gareev I.F., Beylerli O.A., Guang Yang, Daming Zhang. Non-Coding RNA Extraction from Nucleus Pulposus of Intervertebral Discs with Subsequent Expression Profiling. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):108–114. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-108-114>

Ilgiz F. Gareev — Department of Oncology with courses of oncology and pathological anatomy for Advanced Professional Education, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4965-0835

Ozal A. Beylerli — Department of Oncology with courses of oncology and pathological anatomy for Advanced Professional Education, e-mail: obeylerli@mail.ru, orcid.org/0000-0002-6149-5460

Guang Yang — PhD, Department of Neurosurgery, e-mail: yangguang1227@163.com, orcid.org/0000-0002-7173-1914

Daming Zhang — PhD, Department of Neurosurgery, e-mail: dr_daming_zhang@163.com

Введение

Некодирующие РНК (нкРНК) относятся к молекулам рибонуклеиновой кислоты (РНК), которые не кодируют белок. Они охватывают огромное количество классов РНК и выполняют широкий спектр биологических функций, таких как регулирование экспрессии генов, защита генома от экзогенной ДНК и управление синтезом ДНК [1]. Одними из таких классов нкРНК, которые широко изучены, являются микро-РНК и длинные некодирующие РНК (днРНК). Микро-РНК являются эндогенными и некодирующими одноцепочечными РНК, состоящими из 18–22 нуклеотидов, которые ингибируют экспрессию генов, способствуя деградации их матричных РНК (мРНК)-мишеней или ингибированию трансляции [2]. Доказано, что микро-РНК играют существенную роль в различных биологических процессах, включая клеточный цикл, апоптоз, пролиферацию и дифференцировку клеток, регулируя экспрессию около одной трети всех генов человека [3]. Длинные некодирующие РНК представляют собой группу некодирующих РНК длиной более 200 нуклеотидов. Из-за своей длины цепочки нуклеотидов длинных некодирующих РНК обладают уникальной способностью принимать множество сложных вторичных и третичных структур, позволяя им выполнять специфические функции, такие как катализ, метаболизм и дифференцировка клеток [4]. Длинные некодирующие РНК не могут кодировать белок, но могут модулировать экспрессию генов на эпигенетических (например, метилирование ДНК, модификация гистонов), транскрипционных (например, рекрутирование транскрипционных факторов) и посттранскрипционных (например, регуляция стабильности микро-РНК и мРНК) уровнях [5, 6]. Все большее число исследований продемонстрировало дерегуляцию или aberrantную экспрессию микро-РНК и длинных некодирующих РНК при различных видах заболеваний, включая опухолевые процессы, воспалительные, сердечно-сосудистые и заболевания опорно-двигательного аппарата [7–9]. Результаты некоторых исследований показали, что данные нкРНК играют

непосредственную роль в развитии дегенеративных процессов в межпозвоночном диске [10, 11].

Межпозвоночный диск имеет сложное строение. Он состоит из центрально расположенного студенистого ядра, окруженного фиброзным кольцом. Основные компоненты, присутствующие в нормальном студенистом ядре, — это коллагеновые волокна II типа, имеющие циркулярное расположение в богатом протеогликанами и гликопротеинами гидратированном матриксе (около 80 % воды от сухого веса) [12]. Клетки студенистого ядра (нотохордальные клетки) имеют длинные отростки, переплетающиеся между собой, формируя структуру, подобную синцитию. Фиброзное кольцо межпозвоночного диска состоит из фиброзного или волонистого хряща, отличающегося большой прочностью. Поддержание всей структурной целостности хрящевого матрикса зависит целиком от хондроцитов. И хотя их масса невелика, они синтезируют тем не менее все биополимеры, из которых состоит хрящевой матрикс: коллаген, эластин, протеогликаны, гликопротеины и т.д. [13]. Дегенерация межпозвоночного диска может начинаться с различных отделов, в том числе со студенистого ядра, и ассоциируется с изменением его структуры и механических свойств. Дегенеративные изменения в межпозвоночном диске представляют собой каскад реакций, который начинается с изменений в локальном клеточном микроокружении студенистого или пульпозного ядра и прогрессирует до нарушения их структуры и функции. Несмотря на то что вовлеченные механизмы не до конца понятны, хорошо установлено, что апоптоз и пролиферация клеток студенистого ядра, нарушение внеклеточного матрикса (ВМ) и воспалительная реакция играют критическую роль в развитии дегенеративных процессов межпозвоночного диска [14]. Примечательно, что некоторые микро-РНК и длинные некодирующие РНК воздействуют на эти патологические процессы [15–23] (табл. 1). Существует множество протоколов выделения тотальной РНК и ее фракций, таких как микро-РНК и длинные некодирующие РНК, из различных клеточных ли-

Длинные некодирующие РНК/Микро-РНК	Мишень	Уровень экспрессии	Эффект	Лит.
miR-155	FADD, caspase-3	Снижена	Снижение апоптоза клеток студенистого ядра	15
miR-494	JunD	Повышена	Снижение апоптоза клеток студенистого ядра	16
miR-10b	HOXD10	Повышена	Снижение пролиферации клеток студенистого ядра	17
miR-27a	PI3K	Повышена	Снижение апоптоза клеток студенистого ядра	18
miR-377	ADAMTS-5	Повышена	Синтез металлопротеиназ. Увеличение дегенерации внеклеточного матрикса студенистого ядра	19
H19	miR-22 LEF1	Повышена	Синтез металлопротеиназ. Увеличение дегенерации внеклеточного матрикса студенистого ядра	20
linc-ADAMTS5	ADAMTS5	Снижена	Разрушение и снижение синтеза агрекана	21
RP11-296A18.3	miR-138 HIF1A	Повышена	Синтез металлопротеиназ. Увеличение дегенерации внеклеточного матрикса студенистого ядра	22
NEAT1	ERK/MAPK	Повышена	Синтез металлопротеиназ. Увеличение дегенерации внеклеточного матрикса студенистого ядра	23
HCG18	miR-146a TRAF6	Повышена	Увеличение апоптоза клеток студенистого ядра	24

Таблица 1. Микро-РНК и длинные некодирующие РНК, связанные с процессами дегенерации межпозвоночного диска
Table 1. MicroRNA and long non-coding RNA associated with intervertebral disc degeneration diseases

ний и тканей, но получение высоких количественных и качественных показателей из определенных тканей, как в случае студенистого ядра, остается сложной задачей. Студенистое ядро входит в число тканей, которые бросают вызов обычным методам экстракции общей РНК и ее фракций из-за низкого содержания клеток и высокого содержания биополимеров, таких как протеогликаны и гликопротеины, которые нарушают чистоту и выход общей РНК и ее фракций [24]. Кроме того, упругая и плотная структура хрящевого матрикса студенистого ядра межпозвоночного диска требует жестких условий гомогенизации, которые нарушают целостность РНК. Соответственно, получение тотальной РНК из студенистого ядра с количественными показателями более 500 нг/мкл и с соотношениями A260/280 и A260/230, равными 1,5–2,0 нм, как качественными показателями является тяжело реализуемой задачей.

Отсутствие большинства воспроизводимых методов для выделения тотальной РНК и ее фракций непосредственно из тканей межпозвоночного диска затрудняет эффективное применение полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР в реальном времени) для последующего изучения нкРНК в патогенезе дегенерации межпозвоночного диска. Коллагеназа II типа уникальна среди протеаз благодаря своей способности расщеплять коллагеновые фибриллы, встречающиеся во всех типах соединительной ткани, таких как кожа, кости, сухожилия, кровеносные сосуды [25]. В этом исследовании планировалось использовать способность коллагеназы II типа расщеплять соединительную ткань для улучшения выделения тотальной РНК и ее фракций из пульпозного ядра. После анализа результатов и сравнения с обычным методом измельчения тканей в жидком азоте в этом исследовании был обобщен разумный и эффективный метод выделения тотальной РНК и ее фракций с последующим профилированием экспрессии на платформе ПЦР в реальном времени.

Материалы и методы

Сбор образцов

Образцы студенистого ядра ($n = 8$) были получены в периоде с сентября 2017 по декабрь 2018 года от пациентов с диагнозом «межпозвоночная грыжа пояснично-крестцового отдела» во время операции. Образцы хранились при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Все пациенты дали письменное и устное информированное согласие на проведение исследовательской работы.

Для выделения тотальной РНК и ее фракций

TRIzol (100 мл) (Thermo Fisher Scientific, США), хлороформ, абсолютный этиловый спирт, стерильные наконечники для дозаторов, стерильные пробирки Эппендорфа 1,5 и 2 мл, охлаждаемая высокоскоростная бенчтоп-центрифуга (Thermo Fisher Scientific, США), микроцентрифуга, спектрофотометр NanoDrop-2000 (Thermo Fisher Scientific, США), центрифужная пробирка 15 мл, игла одноразовая стерильная $0,7 \times 40$ мм (22G), хлорид натрия, ацетата натрия, 100 % изопропанол, коллагеназа II типа (3 мл, 0,2 %) (Thermo Scientific, США).

Для полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР)

Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche, Германия), стерильные наконечники для дозаторов, стерильные пробирки Эппендорфа 1,5 мл и 2 мл, пробирки для ОТ-ПЦР 0,2 мл, охлаждаемая высокоскоростная бенчтоп-центрифуга, 9700 ПЦР система (Applied Biosystems, США), праймеры (Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche, Германия)), вода, обработанная диэтилпиноксикарбонатом (DEPC) (Invitrogen, США), фосфатно-буферный солевой раствор (PBS) 2 мл (Invitrogen, США).

Для ПЦР в реальном времени

FastStart Universal SYBR Green Master (Roche, Германия), стерильные наконечники для дозаторов, стерильные пробирки Эппендорфа 1,5 и 2 мл, 8 ПЦР-пробирок в стрипе 0,2 мл с крышками-колпачками, 7500 FAST ПЦР в реальном времени (Applied Biosystems, США), охлаждаемая высокоскоростная бенчтоп-центрифуга, праймеры (Invitrogen, США), вода, обработанная диэтилпиноксикарбонатом (DEPC) (Invitrogen), 96-луночный планшет для ПЦР в реальном времени.

Выделение тотальной РНК и ее фракций методом жидкого азота

100 мг ткани студенистого ядра ($n = 4$) помещали в ступку с предварительно охлажденной DEPC водой и добавляли жидкий азот для уплотнения образца. После улетучивания жидкого азота образец измельчали до порошкообразной массы с помощью пестика. В течение периода измельчения жидкий азот добавляли три или четыре раза, пока образец не был достаточно измельчен. Затем 100 мг измельченной ткани переносили непосредственно в пробирку Эппендорфа 1,5 или 2 мл, содержащую 1 мл TRIzol (Thermo Scientific, США), и инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем образцы центрифугировали при 12 000 g в течение 5 мин при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ для осаждения непереваренной ткани. Очищенный супернатант переносили в новую пробирку и 10 раз пропускали через иглу 22G. Данный материал смешивали с 200 мкл хлороформа путем энергичного встряхивания в течение 30 с, оставляли стоять в течение 3 мин при комнатной температуре и затем центрифугировали при 12 000 g в течение 15 мин при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. После центрифугирования образец разделялся на 3 фазы: верхняя, или водная (бесцветная), средняя, или интерфаза, и органическая фаза. Водный слой переносили в новую пробирку Эппендорфа 2 мл и добавляли смесь концентрированного хлорида натрия и ацетата натрия для достижения конечных концентраций 1,2 и 0,8 М соответственно. Затем тотальную РНК и ее фракции осаждали добавлением 0,3 объема 100 % изопропанола с последующей 10 мин инкубацией при комнатной температуре. Центрифугирование при 12 000 g в течение 10 мин при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ облегчало осаждение осадка РНК, которую дважды промывали 1 мл 75 % этанола, полученного разбавлением абсолютного этанола, и сушили в течение 5–10 мин при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Тотальную РНК и ее фракции элюировали 20 мкл воды без РНКаз. После перемешивания (вручную) образец оставляли при 60 °С на 5 мин для ускорения растворения тотальной РНК и ее фракций в водном растворе. Дальнейшее хранение водного раствора РНК происходило при –80 °С.

Выделение тотальной РНК и ее фракций методом ферментативного расщепления

100 мг ткани студенистого ядра ($n = 4$) разрезали на кусочки и помещали в пробирки Эппендорфа. В каждую пробирку добавляли коллагеназу II типа (3 мл, 0,2%) (Thermo Scientific, США). Закрыв крышку, пробирки перемешивали (вручную) в течение 30 сек. Образец расщепляли при 37 °С в течение 4 ч в инкубаторе с 5% CO₂. Добавляли фосфатно-буферный солевой раствор (PBS) (2 мл) (Invitrogen, США), содержащий 10% fetalной бычьей сыворотки, перемешивали (вручную) и инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре. Супернатант осторожно удаляли, помещали в центрифужную пробирку на 15 мл и центрифугировали при 1200 g при комнатной температуре в течение 40 с. Надосадочную жидкость осторожно удаляли в дополнительную пробирку для центрифугирования на 15 мл, в которую добавляли 5 мл PBS. После перемешивания и центрифугирования при 1200 g

при комнатной температуре в течение 5 мин супернатант удалялся. TRIzol (1 мл) добавляли в центрифужную пробирку и перемешивали. Процедура проводилась на льду. Остальные этапы были идентичны стандартному способу выделения тотальной РНК и ее фракций методом использования жидкого азота, указанному выше.

Контроль качества тотальной РНК и ее фракций

С помощью спектрофотометра NanoDrop-2000 определяли количественные и качественные показатели тотальной РНК и ее фракций. Концентрация тотальной РНК и ее фракций измеряется в нг/мкл. Качественные же показатели определяются по спектру поглощения полученного раствора с тотальной РНК при трех длинах волн: 230, 260, 280 нм. Отношение поглощения при 260/280 (1,8–2,2) и отношение поглощения 260/230 (1,82–2,0) показано в таблице 2.

Синтез комплементарной ДНК (кДНК)

Метод ОТ-ПЦР включает в себя обратную транскрипцию микро-РНК с помощью специфических праймеров по stem-loop системе (stem-loop RT primers) (Invitrogen, США) и днРНК с помощью олиго (dT)18 праймера (Roche, Германия) с использованием набора Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche, Германия). Праймеры для ОТ-ПЦР представлены в таблице 3.

ПЦР в реальном времени

Профилирование экспрессии микро-РНК и днРНК проводилось методом ПЦР в реальном времени с помощью интеркалирующего красителя SYBR Green Master Mix (Roche, Германия). Для ПЦР в реальном времени использовались forward и reverse праймеры (Invitrogen, США). Для нормализации данных использовали контрольные гены для микро-РНК РНК U6 и ген GAPDH для днРНК. Для каждого образца подготавливали реакционную смесь общим объемом 20 мкл для ПЦР в реальном времени, добавляя 10 мкл смеси SYBR Green Master Mix от компании Roche (Германия), 2 мкл праймеров (1 мкл reverse + 1 мкл forward), 6 мкл DEPC воды (Invitrogen, США) и 2 мкл кДНК. В итоге на одну реакцию приходится 20 мкл готового раствора. Праймеры для ПЦР в реальном времени представлены в таблице 4. Условия ПЦР в реальном времени: после первоначальной денатурации при 95 °С в течение 10 мин реакции проводили в течение 40 циклов при 95 °С по 10 с и 60 °С по 60 с.

Результаты и обсуждение

В последнее время широко изучается роль микро-РНК и днРНК в патогенезе дегенерации межпозвоночного диска. Студенистое ядро богато коллагеном II типа и агреганом и содержит малое количество клеток. Следовательно, метод полного разрушения тканей пульпозного ядра межпозвоночного диска для достижения эффективного расщепления и повышения концентрации и выхода тотальной РНК и ее фракций, таких как микро-РНК и днРНК, очень важен.

С применением жидкого азота			
№ образца	нг/мкл	A260/280	A260/230
1	431	1,42	1,24
2	256,2	1,56	0,75
3	288,9	1,38	1,1
4	402,56	1,40	1,38
С применением фермента			
№ образца	нг/мкл	A260/280	A260/230
5	838	1,98	1,92
6	623	1,88	1,6
7	598,1	1,97	1,51
8	567,6	1,90	1,49

Таблица 2. Количественные и качественные показатели тотальной РНК

Table 2. Quantitative and qualitative properties of total RNA yield

Микро-РНК / Длинные некодирующие РНК / Контрольные гены	Последовательность праймеров (5'–3')
miR-155	CCTGTTGTCTCCAGCCACAAAAGAGCACAAATATTCAGGAGACAACAGGACCCCTA
miR-494	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACGAGGTT
HCG18	TTT TTT TTT TTT TTT TTT
NEAT1	TTT TTT TTT TTT TTT TTT
U6	CGCTTACGAATTTGCGTGTCA
GAPDH	TTT TTT TTT TTT TTT TTT

Условия ОТ-ПЦР: 25 °С — 10 мин, 55 °С — 30 мин, 85 °С — 5 мин (по протоколу набора).

Таблица 3. Последовательность праймеров для ОТ-ПЦР

Table 3. RT-PCR primer sequences

Классический метод измельчения тканей основан на применении жидкого азота. Однако результат в данной работе в отношении к среднему значению количественного показателя тотальной РНК и ее фракций на спектрофотометре NanoDrop-2000 показал, что лизис клеток не был завершен, а именно средний показатель $344,7 \pm 42,6$ нг/мкл, что меньше среднего количественного показателя тотальной РНК при лизисе клеток (500 нг/мкл).

При этом водный раствор тотальной РНК и ее фракции, выделенные методом измельчения в жидком азоте, содержал много примесей и его чистота была недостаточной. Средние качественные значения были $A_{260}/A_{280} 1,63 \pm 0,09$ и $A_{260}/A_{230} 1,12 \pm 1,1$. Таким образом, метод измельчения в жидком азоте не был адекватен для извлечения тотальной РНК и ее фракций из студенистого ядра межпозвоночных дисков.

Коллагеназа II типа уникальна среди протеаз благодаря своей способности расщеплять коллагеновые фибриллы, встречающиеся во всех типах соединительной ткани, таких как кожа, кости, сухожилия, кровеносные сосуды. Поэтому использование коллагеназы II типа для расщепления структур студенистого ядра межпозвоночного диска для получения высококачественной РНК имеет место быть. В данном случае результаты среднего качественного и количественного значения были равны $656,7 \pm 61,5$ со средним отношением $A_{260}/A_{280} 1,93 \pm 0,02$ и средним отношением $A_{260}/A_{30} 1,44 \pm 0,04$. Хотя и показатель A_{260}/A_{230} был далек от идеала, его значения были лучше, чем в случае использования жидкого азота.

Другие результаты были связаны с профилированием экспрессии микро-РНК и днРНК с помощью ПЦР в реальном времени. При определении эффективности проведения работы на ПЦР в реальном времени можно использовать методику относительных количественных измерений путем определения пороговых циклов (Ct). Иными словами, проверкой изменения экспрессии микро-РНК и днРНК является показатель Ct (табл. 5). Уровни Ct обратно пропорциональны количеству нуклеиновой кислоты-мишени и эталонного гена для нормализации данных в образце, т.е. чем ниже уровень Ct, тем больше количество нуклеиновой кислоты-мишени и эталонного гена для нормализации данных в образце.

Заключение

Метод ферментативного расщепления для извлечения тотальной РНК и ее фракций из студенистого ядра межпозвоночного диска достиг идеальной целостности и практически высокой чистоты. Более того, не было никакого загрязнения белка, полисахаридов или коллагена. Поэтому метод расщепления ферментом коллагеназы II типа подходит для анализа, а положительные результаты профилирования экспрессии микро-РНК и днРНК являются доказательством для проведения новых исследований в изучении микро-РНК и днРНК

Микро-РНК / Длинные некодирующие РНК / Контрольные гены

Последовательность праймеров (5'-3')

miR-155	F: CGCCGTTAATGCTAATCGTGA R: CAGCCACAAAAGAGCACAAT
miR-494	F: AGCTGAAACATACACGGGA R: GTGCAGGGTCCGAGGT
HCG18	F: CTGCCTTCTAGGGGCTCACT R: ACATGCTCCACCAACTTTCA
NEAT1	F: GCTGGAGTCTTGGGCACGGC R: TCAACCGAGGCCGCTGTCTC
U6	F: GCTTCGGCAGCACATATACTAAAT R: CGCTTCACGAATTTGCGTGTCTC
GAPDH	F: GAACGGATTTGGCCGTATTG R: TCTCCACTTTGCCACTGCAA

Таблица 4. Последовательность праймеров для ПЦР в реальном времени
Table 4. Real-time PCR primer sequences

С применением жидкого азота				
№ образца	miR-155/U6	miR-494/U6	HCG18/GAPDH	NEAT1/GAPDH
1	27,1/23,4	31,3/22,6	24/26,8	31,1/25,8
2	25,8/22	30,6/22,3	26,2/25,9	30,3/30
3	29,2/22,7	24,5/21,7	24,2/30,4	27,7/27,5
4	29/21,9	28,8/24,5	21,7/29,9	33,4/26,7
С применением фермента				
№ образца	miR-155/U6	miR-494/U6	HCG18/GAPDH	NEAT1/GAPDH
5	22,5/19,7	27,8/19,2	23,8/21	29,5/19,6
6	22,5/20,6	27,6/20	23/21,4	30,1/24,7
7	26,4/19,1	21,3/19,6	19,8/22,6	21,1/23,5
8	23,9/18,9	25,7/21,4	20,5/21,8	25,6/24,9

Ct < 29 — сильные положительные реакции, указывающие на обильное содержание микро-РНК-мишени в образце.

Ct 30–37 представляют собой положительные реакции, указывающие на умеренные количества микро-РНК-мишени.

Ct 38 и более являются слабыми реакциями, указывающими минимальные количества микро-РНК-мишени, которые могут объясняться результатом инфекционного процесса или загрязненностью образца.

Средние значения порогового цикла (Ct) в процессе применения жидкого азота и коллагеназы II типа для miR-155, miR-494, HCG18 и NEAT1 показали: $27,78 \pm 0,80$ vs $23,83 \pm 0,91$ ($p \leq 0,05$); $28,75 \pm 1,50$ vs $25,60 \pm 1,50$ ($p \leq 0,05$); $24,00 \pm 0,90$ vs $21,53 \pm 1,09$ ($p \leq 0,05$); $30,63 \pm 1,20$ vs $26,58 \pm 2,07$ ($p \leq 0,05$).

Таблица 5. Средние значения порогового цикла (Ct) для микро-РНК, длинных некодирующих РНК и контрольных генов

Table 5. Average cycle thresholds (Ct) for miRNA, lncRNA and control genes

в патогенезе дегенерации межпозвоночного диска и заслуживают популяризации. Помимо микро-РНК и днРНК существуют другие классы нкРНК, такие как малая ядерная РНК, малая ядрышковая РНК и малая интерферирующая РНК. Способ может быть адаптирован для других типов нкРНК, связанных с исследованиями роли нкРНК в патогенезе дегенеративных процессов в межпозвоночном диске.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа была выполнена при финансовой поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 7 февраля 2020 № УТ-43.

Список литературы / References

- 1 Li J, Liu C. Coding or noncoding, the converging concepts of RNAs. *Front Genet.* 2019;10:496. DOI: 10.3389/fgene.2019.00496
- 2 Lu T.X., Rothenberg M.E. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1202–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.034
- 3 Mohr A.M., Mott J.L. Overview of microRNA biology. *Semin Liver Dis.* 2015;35(1):3–11. DOI: 10.1055/s-0034-1397344
- 4 Jathar S., Kumar V., Srivastava J., Tripathi V. Technological Developments in lncRNA Biology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1008:283–323. DOI: 10.1007/978-981-10-5203-3_10
- 5 Begolli R., Sideris N., Giakountis A. lncRNAs as chromatin regulators in cancer: from molecular function to clinical potential. *Cancers (Basel).* 2019;11(10):E1524. DOI: 10.3390/cancers11101524
- 6 Marchese F.P., Huarte M. Long non-coding RNAs and chromatin modifiers: their place in the epigenetic code. *Epigenetics.* 2014;9(1):21–6. DOI: 10.4161/epi.27472
- 7 Li M., Duan L., Li Y., Liu B. Long noncoding RNA/circular noncoding RNA-miRNA-mRNA axes in cardiovascular diseases. *Life Sci.* 2019;233:116440. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.04.066
- 8 Harries L.W. RNA biology provides new therapeutic targets for human disease. *Front Genet.* 2019;10:205. DOI: 10.3389/fgene.2019.00205
- 9 Cao M.X., Tang Y.L., Zhang W.L., Tang Y.J., Liang X.H. Non-coding RNAs as Regulators of Lymphangiogenesis in Lymphatic Development, Inflammation, and Cancer Metastasis. *Front Oncol.* 2019;9:916. DOI: 10.3389/fonc.2019.00916
- 10 Li Z., Li X., Chen C., Li S., Shen J., Tse G., et al. Long non-coding RNAs in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration. *Cell Prolif.* 2018;51(5):e12483. DOI: 10.1111/cpr.12483
- 11 Wang C., Wang W.J., Yan Y.G., Xiang Y.X., Zhang J., Tang Z.H., et al. MicroRNAs: new players in intervertebral disc degeneration. *Clin Chim Acta.* 2015;450:333–41. DOI: 10.1016/j.cca.2015.09.011
- 12 Bowles R.D., Setton L.A. Biomaterials for intervertebral disc regeneration and repair. *Biomaterials.* 2017;129:54–67. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.013
- 13 Navone S.E., Marfia G., Giannoni A., Beretta M., Guarnaccia L., Gualtierotti R., et al. Inflammatory mediators and signalling pathways controlling intervertebral disc degeneration. *Histol Histopathol.* 2017;32(6):523–42. DOI: 10.14670/HH-11-846
- 14 Zhao R., Liu W., Xia T., Yang L. Disordered mechanical stress and tissue engineering therapies in intervertebral disc degeneration. *Polymers (Basel).* 2019;11(7):E1151. DOI: 10.3390/polym11071151
- 15 Wang H.Q., Yu X.D., Liu Z.H., Cheng X., Samartzis D., Jia L.T., et al. Deregulated miR-155 promotes Fas-mediated apoptosis in human intervertebral disc degeneration by targeting FADD and caspase-3. *J Pathol.* 2011;225(2):232–42. DOI: 10.1002/path.2931
- 16 Wang T., Li P., Ma X., Tian P., Han C., Zang J., et al. MicroRNA-494 inhibition protects nucleus pulposus cells from TNF-alpha-induced apoptosis by targeting JunD. *Biochimie.* 2015;115:1–7. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.04.011
- 17 Yu X., Li Z., Shen J., Wu W.K., Liang J., Weng X., et al. MicroRNA-10b promotes nucleus pulposus cell proliferation through RhoC-Akt pathway by targeting HOXD10 in intervertebral disc degeneration. *PLoS One.* 2013;8(12):e83080. DOI: 10.1371/journal.pone.0083080
- 18 Liu G., Cao P., Chen H., Yuan W., Wang J., Tang X. MiR-27a regulates apoptosis in nucleus pulposus cells by targeting PI3K. *PLoS One.* 2013;8(9):e75251. DOI: 10.1371/journal.pone.0075251
- 19 Tsirimonaki E., Fedonidis C., Pneumatics S.G., Tragas A.A., Michalopoulos I., Mangoura D. PKC epsilon signalling activates ERK1/2, and regulates aggrecan, ADAMTS5, and miR377 gene expression in human nucleus pulposus cells. *PLoS ONE.* 2013;8:e82045. DOI: 10.1371/journal.pone.0082045
- 20 Wang X., Zou M., Li J., Wang B., Zhang Q., Liu F., et al. lncRNA H19 targets miR-22 to modulate HO-induced deregulation in nucleus pulposus cell senescence, proliferation, and ECM synthesis through Wnt signaling. *J Cell Biochem.* 2018;119(6):4990–5002. DOI: 10.1002/jcb.26738
- 21 Wang K., Song Y., Liu W., Wu X., Zhang Y., Li S., et al. The noncoding RNA linc-ADAMTS5 cooperates with RREB1 to protect from intervertebral disc degeneration through inhibiting ADAMTS5 expression. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(10):965–79. DOI: 10.1042/CS20160918
- 22 Ruan Z., Ma H., Li J., Liu H., Jia H., Li F. The long non-coding RNA NEAT1 contributes to extracellular matrix degradation in degenerative human nucleus pulposus cells. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(7):595–600. DOI: 10.1177/1535370218760774
- 23 Xi Y., Jiang T., Wang W., Yu J., Wang Y., Wu X., et al. Long non-coding HCG18 promotes intervertebral disc degeneration by sponging miR-146a-5p and regulating TRAF6 expression. *Sci Rep.* 2017;7(1):13234. DOI: 10.1038/s41598-017-13364-6.25
- 24 Le Bleu H.K., Kamal F.A., Kelly M., Ketz J.P., Zuscik M.J., Elbarbary R.A. Extraction of high-quality RNA from human articular cartilage. *Anal Biochem.* 2017;518:134–8. DOI: 10.1016/j.ab.2016.11.018
- 25 Patry J., Blanchette V. Enzymatic debridement with collagenase in wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* 2017;14(6):1055–65. DOI: 10.1111/iwj.12760

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-115-121>



Перспективы исследования нейрофиброматоза I типа в Республике Башкортостан

Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Контакты: Мустафин Рустам Наилевич, e-mail: ruji79@mail.ru, тел.: 89876171893

Мустафин Рустам Наилевич — к.б.н., кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, e-mail: ruji79@mail.ru, тел.: 89876171893, orcid.org/0000-0002-4091-382X
Хуснутдинова Эльза Камилевна — д.б.н., кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, e-mail: elzakh@mail.ru, тел.: 89053583809, orcid.org/0000-0003-2987-3334

Аннотация

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) — распространенный наследственный опухолевый синдром с аутосомно-доминантным типом наследования. Частота встречаемости НФ1 в среднем по миру составляет 1:3000 с равной вероятностью у мужчин и женщин. Причина болезни — гетерозиготная мутация в гене *NF1*, который кодирует онкосупрессор нейрофибромин. Для НФ1 не найдено мажорных мутаций, описано более 1400 их типов в различных областях гена. Клинико-генетических корреляций для НФ1 не выявлено, даже в одной и той же семье симптоматика болезни может значительно отличаться. Характерными проявлениями НФ1 являются пигментные пятна и множество кожных или подкожных нейрофибром, нередко обезображивающих больных. Патогенетическая терапия НФ1 пока не разработана, а хирургическое удаление нейрофибром может привести к рецидиву и появлению новых опухолей в других областях тела. Перспективными разработками для борьбы с заболеванием могут стать молекулярно-генетические исследования с поиском возможных взаимосвязей с эпигенетическими факторами и продуктами экспрессии других генов. Кроме того, нахождение специфической мутации в гене *NF1* у пациентов с НФ1 позволит проводить вторичную профилактику болезни. Анализ отечественных публикаций по НФ1 показал преобладание статей с описанием отдельных клинических случаев. В Российской Федерации опубликованы работы о поиске мутаций в гене *NF1* у больных НФ1 только в Москве и в Башкортостане. Это говорит о высоком уровне медицинской генетики в нашей республике и о необходимости проведения дальнейших работ. В Республике Башкортостан выявлено 10 мутаций у 16 больных НФ1. Мутации с.1278G>A (p.Trp426X), с.1570G>A (p.Glu540Lys), с.1973_1974delTC (p.Leu658ProfsX10), с.3526_3528delAGA (p.Arg1176del), с.3826delC (p.Arg1276GluX8), с.4514+5G>A, с.5758_5761delTTGA (p.Leu1920AsnfsX7) в гене *NF1* идентифицированы впервые в мире. Планируется исследование других генов и экспрессии микроРНК у пациентов с различными клиническими проявлениями НФ1 для определения возможного их влияния на патогенез болезни.

Ключевые слова: ген *NF1*, мутации, нейрофиброматоз I типа, нейрофибромин 1, секвенирование ДНК, пренатальная диагностика, гамартома, пигментные пятна цвета кофе с молоком

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Перспективы исследования нейрофиброматоза I типа в Республике Башкортостан. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):115–121. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-115-121>

Outlook for Neurofibromatosis Type I Research in the Republic of Bashkortostan

Rustam N. Mustafin — *Cand. Sci. (Biol.), Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, e-mail: ruji79@mail.ru, tel.: 89876171893, orcid.org/0000-0002-4091-382X.*

Elza K. Khusnutdinova — *Dr. Sci. (Biol.), Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, e-mail: elzakh@mail.ru, tel.: 89053583809, orcid.org/0000-0003-2987-3334.*

Rustam N. Mustafin, Elza K. Khusnutdinova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru, tel.: 89876171893

Abstract

Neurofibromatosis type I (NF1) is a common hereditary tumour syndrome with autosomal dominant type of inheritance. Average worldwide incidence rate of NF1 is 1:3000, equal in men and women. The disease develops with a heterozygous mutation in the oncosuppressor neurofibromin-encoding gene *NF1*. No NF1-associated most common mutations have been found, with over 1400 mutations being described along the gene. No clinical and genetic correlations are observed for NF1, and its symptoms may vary considerably within same inheritance group. Typical NF1 manifestations include pigmented patches and multiple cutaneous or subcutaneous neurofibromas, often disfiguring in degree. Pathogenetic therapy for NF1 is not yet developed, whilst surgical tumourectomy may lead to recurrence and new tumour development in other localities on the body. Molecular genetic research on putative interfaces with epigenetic factors and gene expression patterns may open promising future avenues. Further, establishing a marker *NF1* mutation in NF1 patients will allow secondary prevention of the disease. A survey of russian NF1-related literature reveals prevalence of individual clinical case descriptions. In the Russian Federation, studies of NF1-associated mutations in gene *NF1* originate from Moscow and Bashkortostan, which sets off advancement of Bashkir medical genetics and urges further developments. In Bashkortostan, 10 NF1-associated mutations were described from 16 patients. The reported mutations c.1278G>A (p.Trp426X), c.1570G>A (p.Glu540Lys), c.1973_1974delTC (p.Leu658ProfsX10), c.3526_3528delAGA (p.Arg1176del), c.3826delC (p.Arg1276GlufsX8), c.4514+5G>A, c.5758_5761delTTGA (p.Leu1920AsnfsX7) in the *NF1* gene are new to science. Further research into other genes' and microRNA expression in patients with various clinical manifestations of NF1 should be aimed at discovering its possible involvement in disease pathogenesis.

Keywords: *NF1* gene, mutations, neurofibromatosis type I, neurofibromin, DNA sequencing, prenatal diagnosis, hamartoma, café-au-lait spots

For citation: Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Outlook for Neurofibromatosis Type I Research in the Republic of Bashkortostan. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):115–121. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-115-121>

Введение

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) является одним из самых распространенных наследственных опухолевых синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования [1]. Частота встречаемости НФ1 в среднем в мире составляет 1:3000 населения [2]. Причина болезни — мутации в онкосупрессорном гене *NF1*, который картирован на 17q11.2 и кодирует нейрофибромин, содержащий высококонсервативный ГТФаз-активирующий домен. Этот белок превращает активный RAS-ГТФ в неактивный RAS-ГДФ. При потере экспрессии нейрофибромина происходит активация RAS-сигнальных путей, что способствует образованию опухолей [3]. Кроме того, нейрофибромин участвует в регуляции аденилат-циклазы, RAS-независимо влияет на апоптоз, а также на адгезию и подвижность клеток [4].

Характерной особенностью НФ1 является отсутствие мажорных мутаций в гене *NF1* у исследуемых больных во всем мире. В связи с этим в базе данных генных мутаций человека (The Human Gene Mutation Database) описано уже более 1400 различных мутаций в гене *NF1*, которые распределены по всем экзонам и прилегающим сайтам сплайсинга [5]. У 5 % больных выявляются микроделеции *NF1* с соседними генами [6]. Несмотря на огромный генетический банк данных, исследователями не выявлено гено-фенотипических корреляций [5], что дает возможность использования полученных данных лишь для ранней пренатальной диагностики с целью возможного прерывания беременности по медицинским показаниям.

Для НФ1 наиболее характерно развитие множественных доброкачественных новообразований (нейрофибром), пигментных пятен на коже цвета кофе с молоком (CALM) и гамартумы радужной оболочки глаза. У 1/3 больных НФ1 развиваются плексиформные нейрофибромы, отличающиеся инфильтративным ростом и склонностью к злокачественному перерождению. Глиомы зрительных нервов развиваются приблизительно у 20 %, злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (MPNST) — у 5–10 % пациентов [7]. Больные НФ1 подвержены также высокому риску развития рабдомиосаркомы (6 %) и опухолей желудочно-кишечного тракта (до 25 %) [8]. Более чем у 1/3 пациентов с НФ1 выявляются скелетные аномалии, среди которых самая частая — сколиоз (до 30 %) [9]. Специфичной для НФ1 патологией опорно-двигательной системы является псевдоартроз, выявляемый в среднем у 5 % больных. В большинстве случаев у детей, страдающих НФ1, отмечаются когнитивные нарушения [10].

Хирургическое лечение, иссечение нейрофибром, не позволяет достичь стабильных результатов [11, 12] или даже провоцирует образование новых нейрофибром [13], что связано с участием патологии иммунной системы в развитии НФ1 [14]. Поэтому перспективным является углубленное изучение патогенеза НФ1 с использованием данных о найденных мутациях в гене *NF1* и их возможных ассоциациях с изменениями в других генах [15].

Особенности патогенеза нейрофиброматоза I типа

Общепринятым механизмом туморогенеза при НФ1, как и при других наследственных опухолевых синдромах, является двухударная теория Кнудсона, согласно которой для развития неоплазмы необходимо второе генетическое событие в гене онкосупрессора. В ряде исследований обнаружены биаллельные мутации гена *NF1* не только в злокачественных опухолях, но и в нейрофибромах [16]. При этом второе генетическое событие обусловлено иной мутацией, не совпадающей с герминативной [17]. Большинство из них обусловлено делециями более четырех пар оснований [18].

НФ1 характеризуется сложными механизмами развития опухолевого синдрома в связи с вовлечением в него иммунной системы. При гистологическом исследовании нейрофибром обнаруживается обильная инфильтрация ткани опухоли мастоцитами. Дегрануляция этих клеток играет роль в инициации и прогрессировании туморогенеза за счет высвобождения медиаторов, повреждающих экстрацеллюлярный матрикс. Это ведет к усиленной пролиферации фибробластов и синтезу коллагена. Тучные клетки выделяют белок, который ремоделирует клеточные ассоциации, инициирующий ангиогенез и стимулирующий факторы роста нервов и сосудов. При этом шванноциты с мутациями в обоих аллелях гена *NF1* выделяют Кит-лиганд, стимулирующий миграцию мастоцитов [19]. Патогенез опухолевого процесса при НФ1 в каждом случае индивидуален, что ведет к особенностям клиники: от стертых форм лишь с пигментными пятнами до генерализованных со множеством осложнений. Наибольшее количество опухолей обычно образуются в пубертатном периоде. Причиной могут быть взаимодействия эндокринной системы с эпигенетическими факторами [20]. О роли дисбаланса иммунной системы в опухолевом процессе при НФ1 свидетельствуют исследования М. Geller и соавт., которые обнаружили влияние повышенных уровней иммуноглобулина Е в крови больных НФ1 на развитие плексиформных нейрофибром и количество подкожных и кожных нейрофибром [21]. I. Bottillo и соавт. показали, что в крови больных НФ1 специфичны высокие уровни интерлейкина 1β и интерлейкина 6, а также большое количество крупных активированных моноцитов, экспрессирующих CD16 [22].

Исследование нейрофиброматоза I типа в России

В Российской Федерации опубликован ряд статей, в которых описываются клинические проявления отдельных случаев НФ1. Например, в 2006 году А.И. Дубова и соавт. описали случай нейрофиброматоза брюшной полости [23]. В 2008 году опубликована статья Т.В. Мараткановой и соавт. с описанием двух случаев НФ1 и одного — нейрофиброматоза II типа [24]. В работе Н.А. Шнайдер за 2011 год описаны двое больных из разных семей с наследованием НФ1 от отца [25]. В 2013 году В.Ю. Дядькин описал локализованную

форму НФ1 в виде пигментных пятен. Было проведено гистологическое исследование биопсии кожи пораженной области, определены отложения меланина в шиповатом, базальном и верхнем слоях дермы, слабо-эозинофильные волокна, отек и мукоидная дистрофия коллагена сосочковой дермы, неравномерный акантоз [26]. В 2016 году А. А. Попова описала один случай НФ1 с наследованием от отца, без подтверждения [27]. В 2017 году описан редкий случай НФ1 с гигантскими множественными нейрофибромами туловища и конечностей [28]. В перечисленных работах данных о молекулярно-генетическом подтверждении диагноза не представлено. Однако появляются работы с описанием клинических случаев НФ1 и выявленных мутаций. Так, в 2018 году была опубликована статья Е. С. Куракиной об обнаружении НФ1 у мальчика 7 лет с подробным изложением симптоматики, данных инструментальных исследований и результатов секвенирования ДНК на панели «Нейрофиброматоз» с обнаружением мутации рамки считывания в 614 кодоне экзона 16 гена *NF1* [29].

В 2014 году В. А. Заричанский и соавт. опубликовали результаты хирургического лечения НФ1 — из 18 прооперированных за 2012–2014 годы у 3 пациентов отмечалось продолжение роста опухолей, а у 2 — рецидив [30]. В 2015 году описан случай рецидива нейрофибромы предплечья после ее удаления у пациента с НФ1 [31]. В связи с малой эффективностью хирургического иссечения нейрофибром разрабатываются различные способы лечения НФ1. В нашей стране описаны перспективные способы лечения. Так, в ЦНИИ стоматологии в городе Москве внедрен в клинику метод внутритканевой лазерной коагуляции плексиформных нейрофибром с использованием лазера на иттрий-алюминиевом гранате с неодимом, с длиной волны излучения 1,064 мкм. Данная методика применялась как самостоятельно, так и для предоперационной подготовки [11, 12]. Описан случай успешного удаления плексиформных нейрофибром шейного отдела позвоночника и лобной области с пластикой обширного дефекта кожи головы [32]. В ЦНИКВИ МЗ РФ города Москвы Маркурдумян разработал методику комплексной медикаментозной терапии НФ1 с использованием инъекций лидазы, перорального приема ретиноидов (аевит) и кетотифена [33]. В настоящее время ведутся работы по внедрению таргетной терапии НФ1 во всем мире [34]. Для лечения детей с НФ1 в возрасте от 2 лет и старше предложен селуметиниб. Данный препарат останавливает рост нейрофибром за счет ингибирования митоген-активируемой протеинкиназы [2].

В связи с тем, что более чем у 30 % больных НФ1 развиваются тяжелые скелетные аномалии, такие как сколиоз, ряд отечественных статей посвящен описанию эффективных результатов хирургической коррекции данной патологии [35–38]. Кроме того, в Российской Федерации публикуются обзоры, посвященные НФ1 [34, 39], что говорит о заинтересованности данной проблемой врачами. Однако наибольшее значение представляют работы, посвященные перспективному направлению

по изучению этиопатогенеза данного заболевания — выявлению мутаций в гене *NF1* и сопоставления полученных данных с особенностями клинических проявлений НФ1. Как пример можно привести статью О. В. Дрозд и соавт., опубликованную еще в 2005 году, в которой исследователи описали разработанный ими протокол молекулярной диагностики НФ1 с использованием прямого секвенирования, SSCP-анализа и микросателлитного анализа с использованием микросателлитных маркеров GTint38, TAGA/TAGGint27a, D17S1849, TCCAtntl. Авторы обнаружили 6 мутаций в гене *NF1*, из которых 4 ранее не были описаны в литературе [40]. В 2017 году опубликованы результаты молекулярно-генетической диагностики НФ1 и нейрофиброматоза II типа на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» города Москвы. Было описано 99 мутаций в гене *NF1*, из которых 36 нонсенс-мутаций, 22 миссенс-мутации, 20 мутаций сайтов сплайсинга, 21 мутация сдвига рамки считывания [41].

Исследование нейрофиброматоза I типа в Республике Башкортостан

Согласно опубликованным данным [42] по больным НФ1, которые состояли на учете в Медико-генетическом центре Республики Башкортостан за сорокалетний период, на учете состоят 238 больных НФ1 из 192 семей. Распространенность болезни в РБ составила всего 4,7 на 100 000 населения, что в 7 раз меньше, чем в среднем по миру. Случаи НФ1 были зарегистрированы в 38 из 54 административных районов и в 18 из 21 города РБ. Минимальные показатели распространенности (менее 3 на 100 000 населения) были отмечены в городе Ишимбай; Абзелиловском и Баймакском районах; высокие показатели (более 13 на 100 000 населения) — в Мишкинском и Нуримановском районах. На основании клинико-генеалогического метода было выявлено, что для 45 % больных определены семейные случаи заболевания (наследование от матери — 25 %, от отца — 20 %), в 55 % случаев диагноз установлен только у одного члена семьи [42]. При анализе клинических проявлений НФ1 отдельные симптомы были распределены в порядке убывания частоты встречаемости следующим образом: пигментные пятна на коже — 90 %, нейрофибромы — 58 %, низкий рост — 18 %, скелетные аномалии — 28 %, когнитивные нарушения — 20 % больных. Была идентифицирована высокая частота развития опухолей головного мозга (4 %) и низкая регистрация глиом зрительных нервов (2 %) и плексиформных нейрофибром (2 %). При оценке клинических проявлений НФ1 больных из РБ по степени тяжести, у 54 % пациентов диагностировано тяжелое течение заболевания [43], что говорит об обращаемости пациентов при выраженной клинической картине болезни. Этим можно объяснить зарегистрированную низкую распространенность патологии, не отражающей реальной частоты встречаемости. Наиболее вероятно, что пациенты с такими частыми проявлениями НФ1, как пигментные пятна и очаговые нейрофибромы,

не обращаются на прием к специалисту самостоятельно либо получают лечение по поводу других заболеваний со сходной симптоматикой. Решением данной проблемы может стать информирование врачей всех специальностей о диагностических критериях НФ1 и необходимости направления на медико-генетическую консультацию.

В Республике Башкортостан было проведено молекулярно-генетическое исследование больных НФ1. В результате проведенного секвенирования были выявлены 10 мутаций у 16 больных из 11 семей. При этом обнаружены ранее не описанные в литературе мутации: с. 1278G>A (p.Trp426X), с. 1570G>A (p.Glu541Lys), с. 1973_1974delTC (p.Leu658ProfsX10), с. 3526_3528del-AGA (p.Arg1176del), с. 3826delC (p.Arg1276GlufsX8), с. 4514+5G>A, с.5758_5761delTTGA (p.Leu1920AsnfsX7) и 2 однонуклеотидных полиморфных варианта: с. 1674T>C (p.Ile558Ile), с. 7584A>G (p.Ser2528Ser). Кроме того, идентифицированы 3 мутации, описанные в литературе: с. 2991-1G>C [44], с. 4537 C>T [44–47], с. 6792 C>A [44–47]. Был проведен подробный анализ клинических проявлений НФ1 и их сопоставление с особенностями выявленных мутаций. Предполагается, что в дальнейшем полученные данные позволят определить роль других генов и эпигенетических факторов в патогенезе болезни в зависимости от типа мутации в гене *NF1* [43, 48].

Заключение

В связи с бурным развитием современной генетики и необходимостью внедрения ее достижений в медицинскую практику, представляется необходимым молекулярно-генетическое исследование больных НФ1. Анализ отечественных статей показал, что большинство работ посвящено клиническому исследованию больных и разработке методов хирургической коррекции без молекулярно-генетического подтверждения диагноза. Значительный интерес представляют публикации из Республики Башкортостан, в которых описываются мутации в гене *NF1* у больных НФ1, выявленные впервые в мире. Данные работы говорят о высоком уровне развития медицинской генетики в нашей республике. Однако анализ распространенности НФ1 в республике, по данным медико-генетического центра, свидетельствует о низкой обращаемости пациентов с НФ1. Это говорит о необходимости ознакомления врачей различных специальностей, в первую очередь педиатров и терапевтов, с последующим централизованным направлением больных к врачу генетику. В связи с проводимой в настоящее время молекулярно-генетической диагностикой НФ1 в Башкортостане, медико-генетическое консультирование перспективно в плане возможного проведения вторичной профилактики патологии. Кроме того, полученные данные могут быть использованы для возможной разработки таргетной терапии НФ1.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Ponti G., Losi L., Martotana D., Priola M., Boni E., Pollio A., et al. Clinico-pathological and biomolecular findings in Italian patients with multiple cutaneous neurofibromas. *Hered Cancer Clin Pract.* 2011;9(1):6. DOI: 10.1186/1897-4287-9-6
- Voelker R. A new treatment for children with neurofibromatosis type 1. *JAMA.* 2020;323(19):1887. DOI: 10.1001/jama.2020.7157
- Chai G., Liu N., Ma J., Li H., Oblinger J.L., Prahalad A.K., et al. MicroRNA-10b regulates tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. *Cancer Sci.* 2010;101(9):1997–2004. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01616.x
- Yap Y., McPherson J.R., Ong C., Rozen S.G., The B., Lee A.S., et al. The NF1 gene revisited — from bench to bedside. *Oncotarget.* 2014;5(15):5873–92. DOI: 10.18632/oncotarget.2194
- Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(5):290–301. DOI: 10.1038/nrc3911
- Sabbagh A., Pasmant E., Laurendeau I., Parfait B., Barbarot S., Guillot B., et al. Unravelling the genetic basis of variable clinical expression in neurofibromatosis 1. *Hum Mol Genet.* 2009;18(18):2768–78. DOI: 10.1093/hmg/ddp212
- Melean G., Hernandez A.M., Valero M.C., Hernandez-Imaz E., Martin Y., Hernandez-Chico C. Monozygotic twins with Neurofibromatosis type 1, concordant phenotype and synchronous development of MP-NST and metastasis. *BMC Cancer.* 2010;10:407. DOI: 10.1186/1471-2407-10-407
- Patil S., Chamberlain R.S. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *Oncologist.* 2012;17(1):101–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0181
- Stevenson D., Moyer-Mileur L., Murray M., Slater H., Sheng X., Carey J.C., et al. Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2007;150(1):83–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.10.048
- Biotteau M., Déjean S., Lelong S., Iannuzzi S., Faure-Marie N., Castelnau P., et al. Sporadic and familial variants in NF1: an explanation of the wide variability in neurocognitive phenotype? *Front Neurol.* 2020;11:368. DOI: 10.3389/fneur.2020.00368
- Неустроева Л.М., Павлова Н.И., Соловьева Н.А., Дьяконова А.Т., Варламова М.А., Филиппова Н.П. и др. Нейрофиброматоз I типа: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. *Якутский медицинский журнал.* 2018;1(61):69–72. DOI: 10.25789/YMJ.2018.61.21
- Неробеев А.И., Голубева С.Н., Добродеев А.С., Зорин В.Л., Еремин И.И., Зорина А.И. и др. Нейрофиброматоз — возможности хирургической реабилитации. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2014;4:10–20.
- Laycock-van Spyk S., Thomas N., Cooper D.N., Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: Their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Hum Genomics.* 2011;5(6):623–90. DOI: 10.1186/1479-7364-5-6-623
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль эпигенетических факторов в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа. *Успехи молекулярной онкологии.* 2017;4(3):37–49. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-35-49
- Nicita F., Torrente I., Spalice A., Bottillo I., Papetti L., Pinna V., et al. Spinal neurofibromatosis in a family with classical neurofibromatosis type 1 and a novel NF1 gene mutation. *J Clin Neurosci.* 2014;21(2):328–30. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.01.026
- Garcia-Linares C., Fernandez-Rodriguez J., Terribas E., Mercade J., Pros E., Benito L., et al. Dissecting Loss of Heterozygosity (LOH) in neurofibromatosis type 1-associated neurofibromas: importance of copy neutral LOH. *Human Mutation.* 2011;32(1):78–90. DOI: 10.1002/humu.21387
- De Raedt T.D., Maertens O., Chmara M., Brems H., Heyns I., Sciort R., et al. Somatic loss of wild type NF1 allele in neurofibromas: comparison of NF1 microdeletion and non-microdeletion patients. *Genes, Chromosomes and Cancer.* 2006;45(10):893–904. DOI: 10.1002/gcc.20353
- Allaway R.J., Gosline S.J.C., La Rosa S., Knight P., Bakker A., Guinney J., et al. Cutaneous neurofibromas in the genomics era: current understanding and open questions. *Br J Cancer.* 2018;118(12):1539–48. DOI: 10.1038/s41416-018-0073-2
- Burks C.A., Rhodes S.D., Bessler W.K., Chen S., Smith A., Gehlhausen J.R., et al. Ketotifen Modulates Mast Cell Chemotaxis to Kit-Ligand, but Does Not Impact Mast Cell Numbers, Degranulation,

- or Tumor Behavior in Neurofibromas of Nf1-Deficient Mice. *Mol Cancer Ther.* 2019 Dec;18(12):2321–30. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0123
- 20 Lim U., Song M.A. DNA methylation as a biomarker of aging in epidemiologic studies. *Methods Mol Biol.* 2018;1856:219–31. DOI: 10.1007/978-1-4939-8751-1_12
 - 21 Geller M., Ribeiro M.G., Araújo A.P., de Oliveira L.J., Nunes F.P. Serum IgE levels in neurofibromatosis 1. *Int J Immunogenet.* 2006;33(2):111–5. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2006.00579.x
 - 22 Bottillo I., De Luca A., Schirinzi A., Guida V., Torrente I., Calvieri S., et al. Functional analysis of splicing mutations in exon 7 of NF1 gene. *BMC Medical Genetics.* 2007;8:4–13. DOI: 10.1186/1471-2350-8-4
 - 23 Дубова А.И., Шеголев А.И., Кармазановский Г.Г., Колокольчикова Е.Г., Степанова Ю.А., Мелихова М.В. и др. Нейрофиброматоз брюшной полости. Медицинская визуализация. 2006;(4):62–74.
 - 24 Маратканова Т.В., Сташук Г.А., Денисова Л.Б., Шерман Л.А. К вопросу диагностики нейрофиброматоза (клинико-диагностические наблюдения). Медицинская визуализация. 2008;(6):114–23.
 - 25 Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А. Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена). Вопросы практической педиатрии. 2011;6(1):83–8.
 - 26 Дядькин В.Ю. Случай локализованной формы нейрофиброматоза 1 типа. Практическая медицина. 2013;1–4(73):130–1.
 - 27 Попова А.А. Клинико-диагностические аспекты нейрофиброматоза. Университетская медицина Урала. 2016;2(2):48–50.
 - 28 Вдовина А.С., Сажин А.А., Волков С.И. Редкий случай нейрофиброматоза с гигантскими множественными нейрофибромами туловища и конечностей (клиническое наблюдение). Тверской медицинский журнал. 2017;3:53–6.
 - 29 Куракина Е.С. Болезнь Реклингхаузена. Вестник современных исследований. 2018;(12.4):110–3.
 - 30 Заричанский В.А., Притыко А.Г., Егизарян А.К. Особенности хирургического лечения нейрофиброматоза I типа и перспективы консервативной терапии. Онкопедиатрия. 2014;3:51–2.
 - 31 Полякова И.В. Клинический случай нейрофиброматоза 1-го типа с развитием рецидивирующей нейрофибромы левого предплечья. Здравоохранение Дальнего Востока. 2015;1:82–4.
 - 32 Васильева И.А., Ступак В.В., Пендюрин И.В., Копылов И.С., Пегельников М.М., Селякова М.С. Двухэтапное хирургическое лечение пациента с нейрофиброматозом I типа (клиническое наблюдение). Современные проблемы науки и образования. 2017;5:60–9.
 - 33 Макурдумян Л.А. Нейрофиброматоз I типа. Проблемы диагностики и лечения. Лечащий врач. 2001;10:59–61.
 - 34 Жуковская Е.В., Бондаренко В.П., Спичак И.И., Сидоренко Л.В. Таргетная терапия у пациентов с нейрофиброматозом. В мире научных открытий. 2017;9(4):205–18.
 - 35 Маламашин Д.Б., Щелкунов М.М., Красников М.А., Мушкин А.Ю. Хирургическая коррекция субаксиального кифоза у ребенка с нейрофиброматозом I типа: редкое клиническое наблюдение и обзор литературы. Хирургия позвоночника. 2018;15(2):12–7. DOI: 10.14531/ss2018.2.12-17
 - 36 Бакланов А.Н., Шавырин И.А. Оперативное лечение пациента со сверхтяжелым кифосколиозом на фоне нейрофиброматоза. Хирургия позвоночника. 2013;2:28–31. DOI: 10.14531/ss2013.2.28-31
 - 37 Матюшин А.Ф., Гаврилов В.А. Отдаленные результаты переднего спондилодеза васкуляризированным трансплантатом из ребра в лечении тяжелого кифосколиоза при нейрофиброматозе. Хирургия позвоночника. 2012;4:41–8. DOI: 14531/ss2012.4.41-48
 - 38 Матюшин А.Ф., Гаврилов В.А. Передний спондилодез васкуляризированным трансплантатом ребра в лечении тяжелого кифосколиоза при нейрофиброматозе. Медицина и образование в Сибири. 2012;4:23.
 - 39 Любченко Л.Н., Филиппова М.Г. Нейрофиброматоз: генетическая гетерогенность и дифференциальная диагностика. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011;4:29–36.
 - 40 Дрозд О.В., Бабенко О.В., Семьякина А.Н., Харабадзе М.Н., Немцова М.В., Залетаев Д.В. Разработка подходов к ДНК-диагностике нейрофиброматоза 1-го типа в России. Медицинская генетика. 2005;4(7):322–6.
 - 41 Пашенко М.С., Кузнецова Е.Б., Танас А.С., Бессонова Л.А., Матюшенко Г.Н., Демина Н.А. и др. Комплексная молекулярно-генетическая диагностика нейрофиброматоза. В сб.: Молекулярная диагностика. М.: Юлис; 2017. С. 89–90.
 - 42 Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Хуснутдинова Э.К. Клинико-эпидемиологическое исследование нейрофиброматоза I типа в Республике Башкортостан. Якутский медицинский журнал. 2009;2:23–5.
 - 43 Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Хуснутдинова Э.К. Особенности нейрофиброматоза 1-го типа в Республике Башкортостан. Медицинская генетика. 2015;14(6):29–34.
 - 44 Fahsold R., Hoffmeyer S., Mischung C., Gille C., Ehlers C., Kucukceylan N., et al. Minor lesion mutational spectrum of the entire NF1 gene does not explain its high mutability but points to a functional domain upstream of the GAP-related domain. *Am J Hum Genet.* 2000;66(3):790–818. DOI: 10.1086/302809
 - 45 Ars E., Serra E., Garcia J., Krueyer H., Gaona A., Lazaro C., et al. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1. *Hum Mol Genet.* 2000;9(2):237–47. DOI: 10.1093/hmg/9.2.237
 - 46 Jeong S., Park S., Kim H. The spectrum of NF1 mutations in Korean patients with neurofibromatosis type 1. *J Korean Med Sci.* 2006;21(1):107–11. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.1.107
 - 47 Messiaen, L.M., Callens, T., Mortier, G., Beysen, D., Vandenbroucke, I., Roy, N.V., et al. Exhaustive mutation analysis of NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Human Mutation.* 2000;15(6):541–55. DOI: 10.1002/1098-1004(200006)15:6<541::AID-HUMU6>3.0.CO;2-N
 - 48 Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Хуснутдинова Э.К. Болезнь Реклингхаузена в Республике Башкортостан, результаты и перспективы исследований. Медицинский вестник Башкортостана. 2016;11(2):9–12.

References

- 1 Ponti G., Losi L., Martotana D., Priola M., Boni E., Pollio A., et al. Clinico-pathological and biomolecular findings in Italian patients with multiple cutaneous neurofibromas. *Hered Cancer Clin Pract.* 2011;9(1):6. DOI: 10.1186/1897-4287-9-6
- 2 Voelker R. A new treatment for children with neurofibromatosis type 1. *JAMA.* 2020;323(19):1887. DOI: 10.1001/jama.2020.7157
- 3 Chai G., Liu N., Ma J., Li H., Oblinger J.L., Prahalad A.K., et al. MicroRNA-10b regulates tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. *Cancer Sci.* 2010;101(9):1997–2004. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01616.x
- 4 Yap Y., McPherson J.R., Ong C., Rozen S.G., The B., Lee A.S., et al. The NF1 gene revisited — from bench to bedside. *Oncotarget.* 2014;5(15):5873–92. DOI: 10.18632/oncotarget.2194
- 5 Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(5):290–301. DOI: 10.1038/nrc3911
- 6 Sabbagh A., Pasmant E., Laurendeau I., Parfait B., Barbarot S., Guillet B., et al. Unravelling the genetic basis of variable clinical expression in neurofibromatosis 1. *Hum Mol Genet.* 2009;18(18):2768–78. DOI: 10.1093/hmg/ddp212
- 7 Melean G., Hernandez A.M., Valero M.C., Hernandez-Imaz E., Martin Y., Hernandez-Chico C. Monozygotic twins with Neurofibromatosis type 1, concordant phenotype and synchronous development of MPNST and metastasis. *BMC Cancer.* 2010;10:407. DOI: 10.1186/1471-2407-10-407
- 8 Patil S., Chamberlain R.S. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *Oncologist.* 2012;17(1):101–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0181
- 9 Stevenson D., Moyer-Mileur L., Murray M., Slater H., Sheng X., Carey J.C., et al. Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2007;150(1):83–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.10.048
- 10 Biotteau M., Déjean S., Lelong S., Iannuzzi S., Faure-Marie N., Castelnaud P., et al. Sporadic and familial variants in NF1: an explanation of the wide variability in neurocognitive phenotype? *Front Neurol.* 2020;11:368. DOI: 10.3389/fneur.2020.00368
- 11 Neustroeva L.M., Pavlova N.I., Solovyova N.A., D'jakonova A.T., Varlamova M.A., Filippova N.P., et al. Neurofibromatosis type I: etiopathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. *Yakut medical journal.* 2018;1(61):69–72 (In Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2018.61.21
- 12 Nerobeev A.I., Golubeva S.N., Dobrodeev A.S., Zorin V.L., Eremin I.I., Zorina A.I., et al. Neurofibromatosis — the possibilities for surgical rehabilitation. *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery.* 2014;4:10–20 (In Russ.).
- 13 Laycock-van Spyk S., Thomas N., Cooper D.N., Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: Their somatic mutational

- spectrum and pathogenesis. *Hum Genomics*. 2011;5(6):623–90. DOI: 10.1186/1479-7364-5-6-623
- 14 Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of epigenetic factors in the pathogenesis of neurofibromatosis type 1. *Advances in molecular oncology*. 2017;4(3):37–49 (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-35-49
 - 15 Nicita F., Torrente I., Spalice A., Bottillo I., Papetti L., Pinna V., et al. Spinal neurofibromatosis in a family with classical neurofibromatosis type 1 and a novel NF1 gene mutation. *J Clin Neurosci*. 2014;21(2):328–30. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.01.026
 - 16 Garcia-Linares C., Fernandez-Rodriguez J., Terribas E., Mercade J., Pros E., Benito L., et al. Dissecting Loss of Heterozygosity (LOH) in neurofibromatosis type 1-associated neurofibromas: importance of copy neutral LOH. *Human Mutation*. 2011;32(1):78–90. DOI: 10.1002/humu.21387
 - 17 De Raedt T.D., Maertens O., Chmara M., Brems H., Heyns I., Sciort R., et al. Somatic loss of wild type NF1 allele in neurofibromas: comparison of NF1 microdeletion and non-microdeletion patients. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2006;45(10):893–904. DOI: 10.1002/gcc.20353
 - 18 Allaway R.J., Gosline S.J.C., La Rosa S., Knight P., Bakker A., Guinney J., et al. Cutaneous neurofibromas in the genomics era: current understanding and open questions. *Br J Cancer*. 2018;118(12):1539–48. DOI: 10.1038/s41416-018-0073-2
 - 19 Burks C.A., Rhodes S.D., Bessler W.K., Chen S., Smith A., Gehlhausen J.R., et al. Ketotifen Modulates Mast Cell Chemotaxis to Kit-Ligand, but Does Not Impact Mast Cell Numbers, Degranulation, or Tumor Behavior in Neurofibromas of Nf1-Deficient Mice. *Mol Cancer Ther*. 2019 Dec;18(12):2321–30. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0123
 - 20 Lim U., Song M.A. DNA methylation as a biomarker of aging in epidemiologic studies. *Methods Mol Biol*. 2018;1856:219–31. DOI: 10.1007/978-1-4939-8751-1_12
 - 21 Geller M., Ribeiro M.G., Araújo A.P., de Oliveira L.J., Nunes F.P. Serum IgE levels in neurofibromatosis 1. *Int J Immunogenet*. 2006;33(2):111–5. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2006.00579.x
 - 22 Bottillo I., De Luca A., Schirizzi A., Guida V., Torrente I., Calvieri S., et al. Functional analysis of splicing mutations in exon 7 of NF1 gene. *BMC Medical Genetics*. 2007;8:4–13. DOI: 10.1186/1471-2350-8-4
 - 23 Dubova E.A., Schegolev A.I., Karmazanovsky G.G., Kolokolchikova E.G., Stepanova J.A., Melihova M.V., et al. Abdominal neurofibromatosis. *Medical Visualization*. 2006;4:62–74 (In Russ.).
 - 24 Maratkanova T.V., Srashuk G.A., Denisova L.B., Sherman L.A. To a question of diagnostics of neurofibromatosis (clinical observation). *Medical Visualization*. 2008;6:114–23 (In Russ.).
 - 25 Shnyder N.A., Shapovalova E.A. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease). *Clinical Practice in Pediatrics*. 2011;6(1):83–8 (In Russ.).
 - 26 Dyadkin V.Yu. The case of localized form of neurofibromatosis type I. *Practical Medicine*. 2013;1–4(73):130–1 (In Russ.).
 - 27 Popova A.A. Clinical and diagnostic aspects of neurofibromatosis. *University medicine of the Urals*. 2016;2(2):48–50 (In Russ.).
 - 28 Vdovina A.S., Sazhin A.A., Volkov S.I. A rare case of neurofibromatosis with giant multiple neurofibromas of the trunk and limbs (clinical observation). *Tver Medical Journal*. 2017;3:53–6 (In Russ.).
 - 29 Kurakina E.S. Recklinghausen's disease. *Bulletin of modern research*. 2018;(12.4):110–3 (In Russ.).
 - 30 Zarichanskiy V.A., Prityko A.G., Egiazaryan A.K. Features of surgical treatment of neurofibromatosis type I and the prospects of conservative therapy. *Oncopediatrics*. 2014;3:51–2 (In Russ.).
 - 31 Polyakova I.V. A medical case of type I neurofibromatosis with left forearm recidivating neurofibroma progression. *Zdravookhranenie Dalnego Vostoka*. 2015;(1):82–4 (In Russ.).
 - 32 Vasilev I.A., Stupak V.V., Pendyurin I.V., Kopylov I.S., Tsegelnikov M.M., Selyakova M.S. Two-stage surgical treatment of the patient with the neurofibromatosis of 1 type (clinical observation). *Modern problems of science and education*. 2017;5:60–9 (In Russ.).
 - 33 Makurdumyan L.A. Neurofibromatosis type I. Problems of diagnosis and treatment. *Lechaschii Vrach Journal*. 2001;10:59–61 (In Russ.).
 - 34 Zhukovskaya E.V., Bondarenko V.P., Spichak I.I., Sidorenko L.V. Targeted therapy in patients with neurofibromatosis. In the World of Scientific Discoveries. 2017;9(4):205–18 (In Russ.).
 - 35 Malamashin D.B., Schelkunov M.M., Krasnikov M.A., Mushkin A.Y. Surgical correction of subaxial kyphosis in a child with type i neurofibromatosis: rare clinical case and literature review. *Hirurgiā pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2018;15(2):12–7 (In Russ.). DOI:10.14531/ss2018.2.12-17
 - 36 Baklanov A.N., Shavyrin I.A. Surgical treatment of a patient with extremely severe kyphoscoliosis associated with neurofibromatosis. *Hirurgiā pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2013;2:28–31 (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2013.2.28-31
 - 37 Matyushin A.F., Gavrilov V.A. Long-term results of anterior spinal fusion with vascularized rib graft for severe kyphoscoliosis in neurofibromatosis. *Hirurgiā pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2012;4:41–8 (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2012.4.41-48
 - 38 Matyushin A.F., Gavrilov V.A. Anterior spine fusion with vascularized RIB transplant in barys kyphoscoliosis treatment at neurofibromatosis. *Medicine and Education in Siberia*. 2012;4:23 (In Russ.).
 - 39 Lubchenko L.N., Filippova M.G. Neurofibromatosis — clinical polymorphism and treatment approaches. *Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin*. 2011;4:29–36 (In Russ.).
 - 40 Drozd O.V., Babenko O.V., Semyachkina A.N., Harabadze M.N., Nemtsova M.V., Zaletayev D.V. Development of the approaches to DNA-diagnostics of neurofibromatosis type 1 in Russian Federation. *Medical genetics*. 2005;4(7):322–6 (In Russ.).
 - 41 Pashchenko M.S., Kuznetsova E.B., Tanas A.S., Bessonova L.A., Matyushchenko G.N., Demina N.A., et al. Complex molecular genetic diagnostics of neurofibromatosis. In: *Molecular diagnostics*. Moscow: Yulis; 2017. P. 89–90 (In Russ.).
 - 42 Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Khusnutdinova E.K. Clinical-epidemiological study of neurofibromatosis type I in the Republic of Bashkortostan. *Yakut medical journal*. 2009;2:23–5 (In Russ.).
 - 43 Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Khusnutdinova E.K. Peculiar properties of neurofibromatosis type I in the Republic of Bashkortostan. *Medical genetics*. 2015;14(6):29–34 (In Russ.).
 - 44 Fahsold R., Hoffmeyer S., Mischung C., Gille C., Ehlers C., Kucukceylan N., et al. Minor lesion mutational spectrum of the entire NF1 gene does not explain its high mutability but points to a functional domain upstream of the GAP-related domain. *Am J Hum Genet*. 2000;66(3):790–818. DOI: 10.1086/302809
 - 45 Ars E., Serra E., Garcia J., Krueyer H., Gaona A., Lazaro C., et al. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1. *Hum Mol Genet*. 2000;9(2):237–47. DOI: 10.1093/hmg/9.2.237
 - 46 Jeong S., Park S., Kim H. The spectrum of NF1 mutations in Korean patients with neurofibromatosis type 1. *J Korean Med Sci*. 2006;21(1):107–11. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.1.107
 - 47 Messiaen, L.M., Callens, T., Mortier, G., Beysen, D., Vandenbroucke, I., Roy, N.V., et al. Exhaustive mutation analysis of NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Human Mutation*. 2000;15(6):541–55. DOI: 10.1002/1098-1004(200006)15:6<541::AID-HUMU6>3.0.CO;2-N
 - 48 Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Khusnutdinova E.K. Von Recklinghausen's disease in the Republic of Bashkortostan, the results and prospects of research. *Bashkortostan Medical Journal*. 2016;11(2):9–12 (In Russ.).



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-122-129>

Неоперативные методы лечения дивертикулита ободочной кишки (обзор литературы)

Ш.В. Тимербулатов, Э.Н. Гайнуллина, М.В. Тимербулатов

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Контакты: Тимербулатов Шамиль Вилевич, e-mail: timersh@yandex.ru, тел.: +7(927)3073333

Тимербулатов Шамиль Вилевич — д.м.н., кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, e-mail: timersh@yandex.ru, тел.: +7(927)3073333, orcid.org/0000-0002-4832-6363
Гайнуллина Эльза Нажи-повна — кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, e-mail: ehl2368@yandex.ru, тел.: +7(917)4326976, orcid.org/0000-0002-2320-9558
Тимербулатов Махмуд Вилевич — д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии с курсом колопроктологии, e-mail: timerm@yandex.ru, тел.: +7(917)3577528, orcid.org/0000-0002-6664-1308

Аннотация

Дивертикулярная болезнь ободочной кишки по распространенности, многообразию клинических проявлений, наличию осложнений представляет не только медицинскую, но и огромную социальную проблему. С увеличением продолжительности жизни населения до 80 лет и более она приобретает угрожающий характер. Многие принципы, использовавшиеся ранее, потеряли свою актуальность на настоящий момент. Это диктует необходимость ранней диагностики дивертикулярной болезни ободочной кишки, адекватной терапии и профилактики данной патологии. В данной статье представлен обзор литературы по консервативным методам лечения воспалительных осложнений — дивертикулита ободочной кишки. За последние 20 лет отмечен заметный рост числа госпитализаций пациентов с осложненным дивертикулитом (до 20 %), что также увеличивает финансовые расходы на лечение. Рассмотрены вопросы диагностики, критерии оценки тяжести дивертикулита на основании лабораторных, биохимических исследований, лучевых методов визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, колоноскопия). Проведен критический анализ возможностей противовоспалительных, антибактериальных препаратов в профилактике рецидивов и лечении острого и рецидивного дивертикулита, показания к амбулаторному ведению. Несмотря на множество проведенных клинических исследований и опубликованных рекомендаций, вопросы выбора лекарственных препаратов, их дозировок и длительности приема остаются открытыми.

Ключевые слова: дивертикулит ободочной кишки, заболеваемость, дифференциальная диагностика, С-реактивный белок, прокальцитонин, компьютерная диагностика, антибиотики, факторы риска

Для цитирования: Тимербулатов Ш.В., Гайнуллина Э.Н., Тимербулатов М.В. Неоперативные методы лечения дивертикулита ободочной кишки (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):122–129. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-122-129>

Non-Surgical Treatment of Colonic Diverticulitis (a Review)

Shamil V. Timerbulatov, Elza N. Gainullina, Mahmud V. Timerbulatov

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Contacts: Shamil V. Timerbulatov, e-mail: timersh@yandex.ru, tel.: +7(927)3073333

Abstract

Colonic diverticulitis poses an adverse medical and social problem for its prevalence, variety of clinical manifestations and complications and is becoming menacing as the people's life expectancy reaches beyond 80 years. Many of the traditional principles no longer apply. This situation warrants an earlier diagnosis of colonic diverticulitis, its adequate treatment and prevention. The article presents a review of current literature on the conservative treatment of inflammatory colonic diverticulitis. The past 20 years have witnessed a noticeable increase to 20 % of hospitalisation rate with complicated diverticulitis and a higher associated financial burden. We discuss issues in the diagnosis and criteria for diverticulitis severity assessment with laboratory, biochemical data and radiation imaging (computer tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound, colonoscopy). A critical overview is provided on anti-inflammatory and antibiotic drug usage in recurrence prevention and treatment of acute and recurrent diverticulitis, aside to recommendations in outpatient care. Despite a manifold of clinical studies and guidelines available, the adequate choice of drugs, dosages and duration of treatment remains an open challenge.

Keywords: colonic diverticulitis, morbidity, differential diagnostics, C-reactive protein, procalcitonin, computer diagnostics, antibiotics, risk factors

For citation: Timerbulatov Sh.V., Gainullina E.N., Timerbulatov M.V. Non-Surgical Treatment of Colonic Diverticulitis (a Review). *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):122–129. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-122-129>

Shamil V. Timerbulatov —
Dr. Sci. (Med.), Department
of Surgery with a course of
Endoscopy for Advanced
Professional Education,
e-mail: timersh@yandex.ru,
tel.: +7(927)3073333, [orcid.
org/0000-0002-4832-6363](https://orcid.org/0000-0002-4832-6363)

Elza N. Gainullina —
Department of Surgery
with a course of Endoscopy
for Advanced Professional
Education, e-mail: ehl2368@yandex.ru,
tel.: +7(917)4326976,
[orcid.
org/0000-0002-2320-9558](https://orcid.org/0000-0002-2320-9558)

Mahmud V. Timerbulatov —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Departmental
Surgery with a course of
Coloproctology, e-mail:
timerm@yandex.ru, tel.:
+7(917)3577528, [orcid.
org/0000-0002-6664-1308](https://orcid.org/0000-0002-6664-1308)

В настоящее время под симптоматической дивертикулярной болезнью ободочной кишки понимают дивертикулез с хронической болью в животе без клинических проявлений колита [1]. Осложненный дивертикулит определяется как дивертикулит, связанный со свободной перфорацией с системным воспалительным ответом, абсцессом, перитонитом, обструкцией, формированием свищей, стриктур. Неосложненный дивертикулит не связан ни с одной из вышеперечисленных особенностей, обусловлен микроперфорацией дивертикула, и при нем отсутствуют признаки системного воспалительного ответа [2].

За последние несколько десятилетий распространенность дивертикулярной болезни в промышленно развитых странах неуклонно возрастала [3]. Исследование, проведенное в 2016 году с использованием данных из Национальной выборки стационарных больных, показало, что госпитализация по поводу дивертикулеза увеличилась с 74,1 на 100 000 в 2000 году до 96,0 на 100 000 в 2008 году [4]. Эти авторы обнаружили, что за этот период было 2 151 023 госпитализации по поводу дивертикулита со средним числом посещений в 195 548 человек [5]. В другом исследовании было показано, что в 2010 году в амбулаторных условиях было зарегистрировано более 2,7 миллиона выписок, связанных с диагнозом дивертикулярной болезни, и что в 2012 году было более 340 000 посещений отделения неотложной помощи, связанных с диагнозом «дивертикулит», и 215 560 из этих пациентов были госпитализированы. Поступление было связано со средней продолжительностью пребывания в 4 дня и средней стоимостью лечения в 6333 долл. США [6]. Используя обновленные данные из тех же двух обследований, было выявлено, что в 2014 году в амбулаторных условиях было диагностировано 1,92 миллиона пациентов с дивертикулярной болезнью [4]. Другой анализ показал, что частота посещений отделений неотложной помощи, связанных с дивертикулитом, увеличилась на 26,8 %, с 89,8 до 113,9 посещения на 100 000 населения в период с 2006 по 2013 год и что совокупные национальные расходы на эти посещения в 2013 году составили 1,6 млрд долл. США [7].

Пациенты с дивертикулярной болезнью все чаще лечатся амбулаторно. Уровень госпитализации в отделение неотложной помощи снизился с 58,0 % в 2006 году до 47,1 % в 2013 году [7]. Кроме того, все меньше пациентов подвергаются неотложной хирургии кишечника; частота пациентов, перенесших операцию на кишечнике за одно посещение отделения неотложной помощи по поводу дивертикулита, снизилась с 7278 на 100 000 до 4827 на 100 000 в период с 2006 по 2013 год [7]. Одновременно возросло использование плановой и лапароскопической хирургии при лечении дивертикулита [8].

Классические симптомы, связанные с дивертикулитом сигмовидной кишки, включают боль в левом нижнем квадранте, лихорадку и лейкоцитоз. Фекалурия, пневмурия или пиурия относятся к возможной колоезикальной фистуле, а выделение кала из вла-

гища относится к возможной коловагинальной фистуле.

Физикальное обследование, общий анализ крови, анализ мочи и рентгенография брюшной полости могут помочь в дифференциальной диагностике. Другие диагнозы, которые следует учитывать при наличии у пациентов подозрения на дивертикулит, могут включать запор, синдром раздраженного кишечника, аппендицит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), неоплазию, камни в почках, инфекцию мочевых путей, непроходимость кишечника и гинекологические заболевания.

С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин и фекальный кальпротектин были исследованы как потенциальные предикторы тяжести дивертикулита [9]. С-реактивный белок был оценен как маркер осложненного дивертикулита, и предлагаемые пороговые значения варьируются [10, 11]. Однако в одном ретроспективном исследовании 350 пациентов с первым эпизодом дивертикулита СРБ был выше 150 мг/л, он значительно отличался от острого неосложненного осложненного дивертикулита, и комбинация СРБ > 150 мг/л и свободной жидкости при КТ-исследовании была связана со значительно более высоким риском смертности [12]. В исследовании 115 пациентов было отмечено, что показатели прокальцитонина способны быть маркером различия пациентов с неосложненным течением и осложненной формой [9]. Другое исследование 48 пациентов продемонстрировало, что повышенный кальпротектин в кале был связан с рецидивом дивертикулита. Недавно была разработана диагностическая модель прогнозирования, отличающая неосложненный дивертикулит от осложненного дивертикулита (определяемого как Hinchey>Ia), включая 3 параметра: напряжение живота, СРБ и лейкоцитоз. Эта проверенная модель имела отрицательную прогностическую ценность для выявления осложненного дивертикулита на уровне 96 % [13]. Компьютерная томография стала стандартным инструментом для диагностики дивертикулита, оценки тяжести заболевания и помощи в разработке плана лечения. Низкодозированные КТ, даже без перорального или внутривенного введения контрастного вещества, очень чувствительны и специфичны (по 95 % для каждого) для диагностики острого живота, включая дивертикулит, а также других причин, которые могут имитировать заболевание [14]. Результаты компьютерной томографии, связанные с дивертикулитом, могут включать в себя утолщение стенки толстой кишки, жировой ткани, абсцесс, свищ и внепросветный газ и жидкость, а также можно разделить пациентов в соответствии с классификацией Хинчи [15]. Полезность компьютерной томографии выходит за рамки точного диагноза дивертикулита; степень тяжести по КТ соотносится с риском неэффективности неоперативного ведения в краткосрочной перспективе и с такими долгосрочными осложнениями, как рецидив, постоянство симптомов и развитие стриктуры и свища толстой кишки [16]. УЗИ и МРТ могут быть полезными альтернативами при первоначальной оценке пациента с подозрением

на острый дивертикулит, когда КТ недоступна или противопоказана.

УЗИ и МРТ могут быть применены у пациентов с аллергией к контрастным препаратам, где КТ может представить сложности, или у беременных. УЗИ может быть особенно полезным, чтобы исключить другие причины боли в области таза, которые могут имитировать дивертикулит, когда диагноз неясен, особенно у женщин [17]. Однако УЗИ может пропустить осложненный дивертикулит и, таким образом, не должно быть единственным методом, используемым в случае подозрения [18]. Хотя ультразвуковое исследование включено в качестве диагностического параметра в практические рекомендации, эффективность его зависит от специалиста, и его применение у пациентов с ожирением может быть ограничено [19, 20]. МРТ может также быть полезной у пациентов, которым КТ противопоказана и может быть лучше, чем КТ, при дифференциации рака от дивертикулита [21].

До недавнего времени рутинное использование антибиотиков было основным лечением пациентов с острым дивертикулитом. Общепринятый патофизиологический механизм дивертикулита был поставлен под сомнение, поскольку новые данные свидетельствуют о том, что дивертикулит — это в первую очередь воспалительный процесс, который может приводить к микроперфорации, а не к осложнению самой микроперфорации. Исследования не обнаружили существенных различий в результатах лечения пациентов с неосложненным дивертикулитом, получавших лечение антибиотиками или без них [22, 23]. При испытании AVOD (сокращение, обозначающее «антибиотики при неосложненном дивертикулите») случайным образом назначили 623 пациентам с подтвержденным на КТ неосложненным левосторонним дивертикулитом для приема внутривенно растворы отдельно или внутривенно растворы и антибиотики и не обнаружили различий между группами лечения с точки зрения осложнений, рецидивов или времени до выздоровления. Эта исследовательская группа недавно опубликовала долгосрочное наблюдение. При среднем сроке наблюдения 11 лет авторы не обнаружили существенных различий между двумя группами с точки зрения рецидивов (31,3%), осложнений, операций по поводу дивертикулита или качества жизни (EQ-5DTM) [24]. В последнем рандомизированном контролируемом исследовании (DIAB-OLO), проведенном голландской группой по совместному изучению дивертикулярной болезни, сравнивалась эффективность лечения пациентов с первым эпизодом дивертикулита с помощью антибиотиков по сравнению с группой наблюдения [22]. 528 пациентам с КТ с доказанным неосложненным дивертикулитом случайным образом назначали либо 10-дневный курс амоксициллин-клавулановой кислоты (48 часов внутривенного лечения с последующим пероральным введением), либо наблюдение в амбулаторных условиях, и первичной конечной точкой было время до выздоровления. Среднее время до выздоровления в группе лечения антибиотиками составляло 12 дней

(межквартильный интервал (IQR) 7–30) против 14 дней в группе наблюдения (IQR 6–35; $p = 0,15$). Не было никаких существенных различий между группами лечения с точки зрения возникновения легких или серьезных нежелательных явлений, но в группе антибиотиков был более высокий уровень побочных эффектов, связанных с антибиотиками (0,4% против 8,3%; $p = 0,006$). После 24 месяцев наблюдения не было никаких существенных различий между двумя группами в отношении смертности, рецидивирующего дивертикулита (неосложненного или осложненного), повторной госпитализации, нежелательных явлений или необходимости резекции [25]. Кокрейновский обзор также не выявил значимых различий в результатах у пациентов с неосложненным дивертикулитом, получавших лечение антибиотиками или без них [26]. Эти исследования показывают, что часть пациентов с неосложненным дивертикулитом можно лечить без антибиотиков.

Важно подчеркнуть, что почти все пациенты, включенные в эти исследования, были относительно здоровы и имели раннюю стадию дивертикулярной болезни (Hinchey I и Ia). Некоторые исследователи также продемонстрировали, что подход без антибиотиков может быть успешным в амбулаторных условиях [27].

Ряд других систематических обзоров и метаанализов также поддерживали этот подход [23, 28]. Метаанализ 9 исследований, в которых участвовало 2565 пациентов, сравнил эффективность лечения с антибиотиками и без них. Два исследования были рандомизированными, 2 — проспективными когортными, а 5 — ретроспективным анализом. Авторы отметили, что между двумя группами не было различий в показателях неудач лечения, рецидивов дивертикулита, осложнений, повторной госпитализации, необходимости хирургического вмешательства или смертности. Лечение без антибиотиков было хуже у пациентов с сопутствующими заболеваниями [28]. Ретроспективное исследование 565 пациентов с Хинчи Ia показало, что у пациентов с СРБ > 170 мг/дл был более высокий риск неудач при лечении без антибиотиков [29]. В другом метаанализе 7 исследований сравнивалось наблюдение и лечение антибиотиками у 2321 пациента и был сделан вывод о том, что между группами не было значимых различий с точки зрения необходимости неотложной хирургии (0,7% против 1,4%; $p = 0,10$) и рецидива (11% против 12%; $p = 0,30$). Однако, когда авторы проанализировали только рандомизированные исследования, плановые хирургические вмешательства чаще потребовалось в группе наблюдения, чем в группе получавших антибиотики (2,5% против 0,9%; $p = 0,04$) [23]. В целом эти данные свидетельствуют о том, что антибиотикотерапия может не потребоваться у отдельных соматически здоровых пациентов в ранней стадии дивертикулита.

При неосложненном дивертикулите антибиотикотерапия была и остается стандартным компонентом лечения всех стадий этого заболевания [30]. Применение антибиотиков по-прежнему показано для пациентов со значительными сопутствующими заболеваниями,

признаками системной инфекции или иммуносупрессии. В двух рандомизированных исследованиях, поддерживающих лечение без антибиотиков, были включены только пациенты с ранней стадией заболевания (Хинчи I и Ia) [22], а применение антибиотиков показано при всех других стадиях заболевания.

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) 106 пациентов с неосложненным дивертикулитом сравнили короткий курс внутривенного введения антибиотиков (4 дня) с более стандартным курсом (7 дней) и выявили, что более короткий курс был столь же эффективен, как и более длинный [31]. Другое РКИ 132 пациентов, обследованных в амбулаторных и стационарных условиях, при назначении антибиотиков не выявило значительных различий в результатах между группами, хотя при амбулаторном лечении была отмечена значительно более низкая стоимость [32]. В недавнем метаанализе 4 исследований (355 пациентов) также не было никакой разницы в частоте неудачного лечения (6% против 7%; $p = 0,60$) или рецидивах (8% против 9%; $p = 0,80$), когда начальный эпизод дивертикулита лечили пероральными или внутривенными антибиотиками [23].

Осложненный дивертикулит с формированием абсцесса встречается у 15–40% пациентов с острым дивертикулитом. В целом неоперативное лечение антибиотиками по отдельности или в сочетании с чрескожным дренированием является успешным в 80% случаев [33]. Неудача лечения обычно определяется как ситуации, требующие хирургического вмешательства, при развитии сепсиса или рецидива абсцесса в течение 30 дней. Антибактериальная терапия одиночных абсцессов размером менее 3 см обычно является успешной, и у стабильных пациентов лечение обычно может проводиться в амбулаторных условиях. Когда этот подход не дает результатов, следует рассмотреть возможность чрескожного дренирования, особенно у пациентов с более крупными абсцессами (>3 см), когда только антибиотикотерапия сопровождается более частыми неудачами (до 34%) [34]. Рецидив после АБТ дивертикулярных абсцессов колеблется от 25 до 60%, а после чрескожного дренирования значительно ниже (15–25%) [33, 35, 36]. Пациенты, у которых нет безопасного доступа для чрескожного дренажа или когда нет улучшения, включая чрескожный дренаж, должны рассматриваться для хирургического вмешательства. В некоторых случаях целесообразно дренирование абсцесса лапароскопическим способом, а не хирургическая резекция [37].

Патологические изменения нормального строения стенки толстой кишки до развития дивертикулеза и последующего дивертикулита обусловлены многими факторами, включая диету, наследственность, образ жизни и, возможно, микробиом [38, 39]. В проспективном когортном исследовании 46 295 пациентов «западный» рацион питания (с высоким содержанием красного мяса, очищенного зерна и молочных продуктов с высоким содержанием жиров) был связан с повышенным риском дивертикулита по сравнению с рациональным питанием (с высоким содержанием фруктов, овощей

и цельного зерна). Мужчины, которые потребляли западный рацион питания, имели многовариантный коэффициент риска — 1,55 (95% ДИ, 1,20–1,99) для дивертикулита, и авторы объясняли эту связь главным образом потреблением меньшего количества клетчатки и большего количества красного мяса [40]. Пр продемонстрирована сходная закономерность у 907 больных дивертикулитом в течение 757 791 человеко-года наблюдения. Авторы обнаружили обратную линейную зависимость между количеством факторов образа жизни с низким риском и распространенностью дивертикулита ($p < 0,001$). Когда присутствовали все 5 факторов низкого риска, относительный риск развития дивертикулярной болезни составил 0,27 (95% ДИ, 0,15–0,48) [41]. Хотя диета с высоким содержанием клетчатки связана с более низким риском возникновения первого эпизода острого дивертикулита, польза пищевых добавок для вторичной профилактики дивертикулита неясна [42]. В метаанализе 5 проспективных исследований, которые включали 6076 случаев дивертикулярной болезни, относительный риск первоначального эпизода дивертикулярной болезни составлял 1,36 (95% ДИ, 1,15–1,61) для курильщиков, 1,17 (95% ДИ, 1,05–1,31) для бывших курильщиков, 1,29 (95% ДИ, 1,16–1,44) для группы, включающей как нынешних, так и бывших курильщиков.

Относительный риск развития осложнений дивертикулярной болезни (абсцесс или перфорация) составил 2,54 (95% ДИ, 1,49–4,33) для нынешних курильщиков и 1,83 (95% ДИ, 1,25–2,67) для всех курящих, и авторы пришли к выводу, что курение связано с повышением частоты заболевания и связанных с ним осложнений. Те же авторы также исследовали роль ожирения в метаанализе 5 исследований и обнаружили, что относительный риск при увеличении ИМТ на 5 единиц составил 1,31 (95% ДИ, 1,09–1,56) для первого эпизода дивертикулита и 1,20 (95% ДИ, 1,04–1,40) для осложнений, связанных с дивертикулярной болезнью [43]. Хотя такие меры, как снижение веса и отказ от курения, могут быть рекомендованы для снижения частоты развития дивертикулита, роль этих стратегий во вторичной профилактике неясна [43, 44].

Препараты, которые были изучены в отношении частоты развития дивертикулита, включают мезаламин, рифаксимин и пробиотики. Хотя некоторые исследования, оценивающие эффективность мезаламина в предотвращении симптоматической дивертикулярной болезни (СДБ), продемонстрировали превосходство над плацебо, большинство рандомизированных контролируемых испытаний и метаанализов не демонстрируют эффективность в предотвращении рецидивов [45–47]. Недавний метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований не выявили различий между мезаламином и плацебо в отношении рецидивирующего дивертикулита (ОШ, 1,20; 95% ДИ, 0,96–1,50; $p = 0,11$). Хотя мезаламин, по-видимому, неэффективно снижает частоту рецидивирующего дивертикулита, он может играть роль в разрешении симптомов у пациентов с СДБ [45, 46]. В ряде исследований, по-

священных изучению эффективности рифаксими́на при вторичной профилактике острого дивертикулита, сообщаются обнадеживающие результаты. В одном исследовании пациенты были случайным образом распределены с высококалорийной диетой с рифаксими́ном или без него, но из-за плохого дизайна исследования он был изменен на технико-экономическое обоснование, и в исследование были включены только 165 пациентов. Исследование продемонстрировало более низкую частоту рецидивирующего дивертикулита в группе «пищевые волокна + рифаксими́н» по сравнению с группой, получавшей только пищевые волокна (10,4% против 19,3%) [48]. Другая ретроспективная когорта из 142 пациентов с симптоматической дивертикулярной болезнью, получавших рифаксими́н, продемонстрировала снижение показателей при таких симптомах заболевания, как боль в животе, вздутие живота и нарушение функции кишечника [49]. Более ранний метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 1660 пациентов, показал, что добавление рифаксими́на и пищевых волокон эффективно для уменьшения симптомов через 1 год [50]. Другие исследования изучали возможное влияние пробиотиков на частоту дивертикулита, хотя стандартная пробиотическая схема не использовалась. Рандомизированное контролируемое исследование оценило влияние комбинации мезаламина и пробиотиков на рецидив СДБ, определяемый как рецидив боли в животе, оцененный как ≥ 5 (0 = лучший; 10 = худший) в течение по крайней мере 24 часов подряд. В общей сложности 210 пациентов были случайным образом распределены на мезаламин 1,6 г/день плюс плацебо *Lactobacillus casei*, активный *L. casei* плюс плацебо мезаламин, активный *L. casei* плюс активный мезаламин и плацебо *L. casei* плюс плацебо мезаламин в течение 10 дней в месяц в течение 12 месяцев [51]. Авторы обнаружили, что *Lactobacillus* и мезаламин в комбинации снижают вероятность рецидива. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, потому что основным результатом было рецидивирование симптомов и не было представлено никаких доказательств в отношении течения болезней пациентов, измеряемого с помощью визуализации или маркеров воспаления.

В целом исследования, оценивающие применение мезаламина, рифаксими́на или пробиотиков, неоднородны, и рутинное применение этих препаратов после приступа дивертикулита обычно не рекомендуется.

Пациенты с осложненным дивертикулитом подвергаются риску развития скрытого злокачественного новообразования [52, 53]. Систематический обзор и метаанализ показали, что риск злокачественности составлял 11% у пациентов с осложненным дивертикулитом и 0,7% у пациентов с неосложненным дивертикулитом [54]. Другой недавний систематический обзор показал, что частота злокачественных новообразований составляла 7,9% (95% ДИ, 3,9–15,3%) у пациентов с осложненным дивертикулитом и 1,3% (95% ДИ, 0,1–2%) у пациентов с неосложненным дивертикулитом [55]. Как правило, толстую кишку следует исследовать,

чтобы исключить злокачественную опухоль у пациентов, у которых был эпизод осложненного дивертикулита, и такое обследование часто проводится примерно через 6 недель после острого эпизода, чтобы уменьшить вероятность перфорации, связанной с процедурой [30]. Следует, однако, отметить, что данные, подтверждающие это время, малочисленны.

A. Lahat и соавт. [56] случайным образом распределили 86 пациентов с диагнозом «острый дивертикулит» либо на раннюю колоноскопию во время госпитализации ($n = 45$), либо на позднюю колоноскопию через 6 недель ($n = 41$). Исследование не показало различий с точки зрения безопасности или осложнений, связанных с колоноскопией, и авторы пришли к выводу, что ранняя колоноскопия возможна и безопасна при этих обстоятельствах. Эти данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку авторы не сообщили о расчете объема выборки, и результаты могут быть ошибочными.

Конкретные результаты КТ, связанные с повышенной вероятностью обнаружения скрытой злокачественной опухоли при эндоскопии, включают абсцесс, «выступ», при котором передние края предполагаемой воспалительной массы имеют вид ступеньки, обструкцию и брыжеечную или забрюшинную лимфаденопатию [53, 57]. Множественные серии и один систематический обзор показали, что пациенты с неосложненным дивертикулитом, диагностированным на КТ, подвержены рискам развития колоректального рака или полипов, сходных с общей популяцией, и могут не нуждаться в дополнительных колоноскопиях, кроме рекомендованных для скрининга [58]. Однако если визуализация, симптомы (например, запоры, кровотечение) или клиническое выздоровление являются нетипичными, пациентам с неосложненным дивертикулитом, как правило, следует проводить дальнейшую оценку с помощью колоноскопии [59].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют об эффективности консервативной терапии у значительной части пациентов с дивертикулитом ободочной кишки, в том числе в амбулаторных условиях. Важным представляется уточненная диагностика характера, осложнения при дивертикулите, что позволяет обоснованно проводить антибиотикотерапию. Современные методы лабораторных исследований и визуализации позволяют с высокой степенью точности устанавливать наличие, характер осложнений острого дивертикулита.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Rezapour M., Ali S., Stollman N. Diverticular disease: an update on pathogenesis and management. *Gut Liver*. 2018;12:125–32. DOI: 10.5009/gnl16552
- 2 Peery AF. Recent Advances in Diverticular Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Jul;18(7):37. DOI: 10.1007/s11894-016-0513-1
- 3 Kupcinskas J., Strate L.L., Bassotti G., Torti G., Herszényi L., Malfertheiner P., et al. Pathogenesis of diverticulosis and diverticular disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28(suppl. 4):7–10. DOI: 10.15403/jgld-551

- 4 Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L., Dellon E.S., Williams J.L., et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156:254–72.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063
- 5 Wheat C.L., Strate L.L. Trends in hospitalization for diverticulitis and diverticular bleeding in the United States from 2000 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:96–103.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.03.030
- 6 Peery A.F., Crockett S.D., Barritt A.S., Dellon E.S., Eluri S., Gangarosa L.M., et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015;149:1731–41.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.045
- 7 Bollom A., Austrie J., Hirsch W., Nee j., Friedlander D., Ellingson K., et al. Emergency department burden of diverticulitis in the USA, 2006–2013. *Dig Dis Sci*. 2017;62:2694–703. DOI: 10.1007/s10620-017-4525-y
- 8 Masoomi H., Buchberg B., Nguyen B., Tung V., Stamos M.J., Mills S. Outcomes of laparoscopic versus open colectomy in elective surgery for diverticulitis. *World J Surg*. 2011;35:2143–8. DOI: 10.1007/s00268-011-1117-4
- 9 Jeger V., Pop R., Forudastan F., Barras J.P., Zuber M., Piso R.J. Is there a role for procalcitonin in differentiating uncomplicated and complicated diverticulitis in order to reduce antibiotic therapy? A prospective diagnostic cohort study. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14555. DOI: 10.4414/smww.2017.14555
- 10 Hogan J., Sehgal R., Murphy D., O'Leary P., Coffey J.C. Do inflammatory indices play a role in distinguishing between uncomplicated and complicated diverticulitis? *Dig Surg*. 2017;34:7–11. DOI: 10.1159/000447250
- 11 Kechagias A., Rautio T., Makela J. The early c-reactive protein trend does not have a role in monitoring acute diverticulitis progression. *Chirurgia (Bucur)*. 2016;111(1):43–7. PMID: 26988538
- 12 Mäkelä J.T., Klintrup K., Takala H., Rautio T. The role of C-reactive protein in prediction of the severity of acute diverticulitis in an emergency unit. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(5):536–41. DOI: 10.3109/00365521.2014.999350
- 13 Bolkenstein H.E., van de Wall B.J., Consten E.C., van der Palen J., Broeders I.A., Draaisma W.A. Development and validation of a diagnostic prediction model distinguishing complicated from uncomplicated diverticulitis. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(10–11):1291–7. DOI: 10.1080/00365521.2018.1517188
- 14 Alshamari M., Norrman E., Geijer M., Jansson K., Geijer H. Diagnostic accuracy of low-dose CT compared with abdominal radiography in non-traumatic acute abdominal pain: prospective study and systematic review. *Eur Radiol*. 2016;26:1766–74. DOI: 10.1007/s00330-015-3984-9
- 15 Wasvary H., Turfah F., Kadro O., Beauregard W. Same hospitalization resection for acute diverticulitis. *Am Surg*. 1999;65:632–6. PMID: 10399971
- 16 Hall J.F., Roberts P.L., Ricciardi R., Read T., Scheirey C., Wald C., et al. Long-term follow-up after an initial episode of diverticulitis: what are the predictors of recurrence? *Dis Colon Rectum*. 2011;54(3):283–8. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182028576
- 17 Kameda T., Kawai F., Taniguchi N., Kobori Y. Usefulness of transabdominal ultrasonography in excluding adnexal disease. *J Med Ultrason* (2001). 2016;43(1):63–70. DOI: 10.1007/s10396-015-0666-9
- 18 Nielsen K., Richir M.C., Stolk T.T., van der Ploeg T., Moormann G.R.H.M., Wiarda B.M., et al. The limited role of ultrasound in the diagnostic process of colonic diverticulitis. *World J Surg*. 2014;38(7):1814–8. DOI: 10.1007/s00268-013-2423-9
- 19 Schreyer A.G., Layer G., German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) as well as the German Society of General and Visceral Surgery (DGAV) in collaboration with the German Radiology Society (DRG). S2k guidelines for diverticular disease and diverticulitis: diagnosis, classification, and therapy for the radiologist. *Rofo*. 2015;187(8):676–84. DOI: 10.1055/s-0034-1399526
- 20 Dirks K., Calabrese E., Dietrich C.F., Gilja O.H., Hausken T., Higinson A., et al. EFSUMB position paper: recommendations for gastrointestinal ultrasound (GIUS) in acute appendicitis and diverticulitis. *Ultraschall Med*. 2019;40(2):163–75. DOI: 10.1055/a-0824-6952
- 21 Östiaö E., Hjern F., Blomqvist L., Von Heijne A., Abraham-Nordling M. Cancer and diverticulitis of the sigmoid colon. Differentiation with computed tomography versus magnetic resonance imaging: preliminary experiences. *Acta Radiol*. 2013;54(3):237–41. DOI: 10.1258/ar.2012.120543
- 22 Daniels L., Unlu C., de Korte N., van Dieren S., Stockmann H.B., Vrouenraets B.C., et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg*. 2017;104(1):52–61. DOI: 10.1002/bjs.10309
- 23 Mege D., Yeo H. Meta-analyses of current strategies to treat uncomplicated diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(3):371–8. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001295
- 24 Isacson D., Smedh K., Nikberg M., Chabok A. Long-term follow-up of the AVOD randomized trial of antibiotic avoidance in uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg*. 2019;106(11):1542–8. DOI: 10.1002/bjs.11239
- 25 van Dijk S.T., Daniels L., Unlu C., de Korte N., van Dieren S., Stockmann H.B., et al. Long-term effects of omitting antibiotics in uncomplicated acute diverticulitis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):1045–52. DOI: 10.1038/s41395-018-0030-y
- 26 Shabanzadeh D.M., Wille-Jørgensen P. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. *Cochrane Database System Rev*. 2012;(11):CD009092. DOI: 10.1002/14651858.CD009092.pub2
- 27 Estrada Ferrer O., Ruiz Edo N., Hidalgo Grau L.A., Abadal Prades M., Del Bas Rubia M., Garcia Torralbo E.M., et al. Selective nonantibiotic treatment in sigmoid diverticulitis: is it time to change the traditional approach? *Tech Coloproctol*. 2016;20(5):309–15. DOI: 10.1007/s10151-016-1464-0
- 28 Emile S.H., Elfeki H., Sakr A., Shalaby M. Management of acute uncomplicated diverticulitis without antibiotics: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of predictors of treatment failure. *Tech Coloproctol*. 2018;22(7):499–509. DOI: 10.1007/s10151-018-1817-y
- 29 Bolkenstein H.E., Draaisma W.A., van de Wall B., Consten E., Broeders I. Treatment of acute uncomplicated diverticulitis without antibiotics: risk factors for treatment failure. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(7):863–9. DOI: 10.1007/s00384-018-3055-1
- 30 Feingold D., Steele S.R., Lee S., Kaiser A., Boushey R., Buie W.D., et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(3):284–94. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000075
- 31 Schug-Pass C., Geers P., Hugel O., Lippert H., Kockerling F. Prospective randomized trial comparing short-term antibiotic therapy versus standard therapy for acute uncomplicated sigmoid diverticulitis. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(6):751–9. DOI: 10.1007/s00384-010-0899-4
- 32 Biondo S., Golda T., Kreisler E., Espin E., Vallribera F., Oteiza F., et al. Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: a prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER Trial). *Ann Surg*. 2014;259(1):38–44. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182965a11
- 33 Gregersen R., Mortensen L.Q., Burcharth J., Pommergaard H.C., Rosenberg J. Treatment of patients with acute colonic diverticulitis complicated by abscess formation: a systematic review. *Int J Surg*. 2016;35:201–8. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.10.006
- 34 Elagili F., Stocchi L., Ozuner G., Kiran R.P. Antibiotics alone instead of percutaneous drainage as initial treatment of large diverticular abscess. *Tech Coloproctol*. 2015;19(2):97–103. DOI: 10.1007/s10151-014-1250-9
- 35 Devaraj B., Liu W., Tatum J., Cologne K., Kaiser A.M. Medically treated diverticular abscess associated with high risk of recurrence and disease complications. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(3):208–15. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000533
- 36 Garfinkle R., Kugler A., Pelsser V., Vasilevsky C.-A., Morin N., Gordon P., et al. Diverticular abscess managed with long-term definitive nonoperative intent is safe. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(7):648–55. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000624
- 37 Toorenvliet B.R., Swank H., Schoones J.W., Hamming J.F., Bemelman W.A. Laparoscopic peritoneal lavage for perforated colonic diverticulitis: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2010;12(9):862–7. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02052.x
- 38 Strate L.L., Morris A.M. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1282–98.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.033
- 39 Schafmayer C., Harrison J.W., Buch S., Lange Ch., Reichert M.C., Hofer Ph., et al. Genome-wide association analysis of diverticular disease points towards neuromuscular, connective tissue and epithelial pathomechanisms. *Gut*. 2019;68(5):854–65. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317619
- 40 Strate L.L., Keeley B.R., Cao Y., Wu K., Giovannucci E.L., Chan A.T. Western dietary pattern increases, and prudent dietary pattern decreases, risk of incident diverticulitis in a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1023–30.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.038
- 41 Liu P.H., Cao Y., Keeley B.R., Tam I., Wu K., Strate L.L., et al. Adherence to a healthy lifestyle is associated with a lower risk of diverticulitis

- among men. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(12):1868–76. DOI: 10.1038/ajg.2017.398
- 42 Aune D., Sen A., Norat T., Riboli E. Dietary fibre intake and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr.* 2020;59(2):421–32. DOI: 10.1007/s00394-019-01967-w
 - 43 Aune D., Sen A., Leitzmann M.F., Tonstad S., Norat T., Vatten L.J. Tobacco smoking and the risk of diverticular disease — a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Colorectal Dis.* 2017;19(7):621–33. DOI: 10.1111/codi.13748
 - 44 Aune D., Sen A., Leitzmann M.F., Norat T., Tonstad S., Vatten L.J. Body mass index and physical activity and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr.* 2017;56(8):2423–38. DOI: 10.1007/s00394-017-1443-x
 - 45 Picchio M., Elisei W., Brandimarte G., Di Mario F., Malfertheiner P., Scarpignato C., et al. Mesalazine for the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon and for primary prevention of diverticulitis: a systematic review of randomized clinical trials. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(suppl 1):S64–9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000669
 - 46 Picchio M., Elisei W., Tursi A. Mesalazine to treat symptomatic uncomplicated diverticular disease and to prevent acute diverticulitis occurrence. A systematic review with meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):291–7. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.273.pic
 - 47 Carter F., Alsab M., Marshall J.K., Yuan Y. Mesalamine (5-ASA) for the prevention of recurrent diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD009839. DOI: 10.1002/14651858.CD009839.pub2
 - 48 Lanás A., Ponce J., Bignamini A., Mearin F. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis.* 2013;45(2):104–9. DOI: 10.1016/j.dld.2012.09.006
 - 49 Moniuszko A., Rydzewska G. The effect of cyclic rifaximin therapy on symptoms of diverticular disease from the perspective of the gastroenterology outpatient clinic: a “real-life” study. *Prz Gastroenterol.* 2017;12(2):145–51. DOI: 10.5114/pg.2017.68167
 - 50 Bianchi M., Festa V., Moretti A., Ciaco A., Mangone M., Tornatore V., et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(8):902–10. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x
 - 51 Tursi A., Brandimarte G., Elisei W., Picchio M., Forti G., Pianese G., et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease—a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(7):741–51. DOI: 10.1111/apt.12463
 - 52 Suhardja T.S., Norhadi S., Seah E.Z., Rodgers-Wilson S. Is early colonoscopy after CT-diagnosed diverticulitis still necessary? *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(4):485–9. DOI: 10.1007/s00384-016-2749-5
 - 53 Sallinen V., Mentula P., Leppäniemi A. Risk of colon cancer after computed tomography-diagnosed acute diverticulitis: is routine colonoscopy necessary? *Surg Endosc.* 2014;28(3):961–6. DOI: 10.1007/s00464-013-3257-0
 - 54 Sharma P.V., Eglinton T., Hider P., Frizelle F. Systematic review and meta-analysis of the role of routine colonic evaluation after radiologically confirmed acute diverticulitis. *Ann Surg.* 2014;259(2):263–72. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000294
 - 55 Meyer J., Orci L.A., Combescure C., et al. Risk of colorectal cancer in patients with acute diverticulitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1448–56.e17. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.07.031
 - 56 Lahat A., Yanai H., Menachem Y., Avidan B., Bar-Meir S. The feasibility and risk of early colonoscopy in acute diverticulitis: a prospective controlled study. *Endoscopy.* 2007;39(6):521–4. DOI: 10.1055/s-2007-966399
 - 57 Elmi A., Hedgire S.S., Pargaonkar V., Cao K., McDermott S., Harisinghani M. Is early colonoscopy beneficial in patients with CT-diagnosed diverticulitis? *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(6):1269–74. DOI: 10.2214/AJR.12.9539
 - 58 Ramphal W., Schreinemakers J.M., Seerden T.C., Crolla R.M., Rijken A.M., Gobardhan P.D. What is the risk of colorectal cancer after an episode of acute diverticulitis in conservatively treated patients? *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(4):e35–9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000373
 - 59 Walker A.S., Bingham J.R., Janssen K.M., et al. Colonoscopy after Hinchey I and II left-sided diverticulitis: utility or futility? *Am J Surg.* 2016;212(5):837–43. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.02.012



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-130-136>

Ранозаживляющие технологии: пути развития (обзор литературы)

Чеботарев Вячеслав Владимирович — д.м.н., профессор, кафедра дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО, e-mail: sgmukvd@mail.ru, тел.: +79624475355, orcid.org/0000-0002-7026-9166
Хисматуллина Зарема Римовна — д.м.н., профессор, кафедра дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, e-mail: hzy07@mail.ru, тел.: 8987 2554301, orcid.org/0000-0001-8674-2803
Насырова Лиана Камилевна — врач-терапевт, e-mail: ufaliana2025@yandex.ru, тел.: 8-9677458360, orcid.org/0000-0003-3442-9684

В.В. Чеботарев¹, З.Р. Хисматуллина², Л.К. Насырова^{2,3}

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Россия, Ставрополь

²Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³Городская клиническая больница № 13, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Контакты: Хисматуллина Зарема Римовна, e-mail: hzy07@mail.ru, тел.: 89872554301

Аннотация

Тканевая инженерия является одной из областей медицинской науки, главная задача которой состоит в воспроизведении биологических эквивалентов тканей и органов. Эта область медицины открывает возможности создания органов и тканей с помощью биоматериалов и наноструктур с целью их развития, поддержания и восстановления функционирования в живом организме. Главная цель тканевой инженерии — искусственно воссоздать наиболее точную структуру ткани. Для достижения данной цели необходимо наличие источника (донора) клеток, искусственного внеклеточного матрикса и ростового фактора. Первым органом, который удалось создать экстракорпорально, а также успешно применить в медицинских практиках, является кожа. В последние годы в технологии 3D-производства биологических структур произошел большой скачок. Большое внимание исследователи начали уделять технологии, которая позволяет создать регулируемое проектирование и производство 2D–3D-структур, состоящих из биологических материалов и жизнеспособных клеток. Такой процесс называется биопроизводством или биопрототипированием. Кожные заменители, полученные в результате применения технологии биопрототипирования, могут быть задействованы в широком спектре медицинских практик, но в первую очередь для замещения дефицита кожных покровов раневой поверхности.

Ключевые слова: тканевая инженерия, регенеративная медицина, биосовместимые материалы, трехмерная печать, кожа, абсорбируемые импланты, ткани поддерживающие структуры, биопринтинг

Для цитирования: Чеботарев В.В., Хисматуллина З.Р., Насырова Л.К. Ранозаживляющие технологии: пути развития (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):130–136. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-130-136>

Outlook for Wound Healing Technologies (a Review)

Vyacheslav V. Chebotarev¹, Zarema R. Khismatullina², Liana K. Nasyrova^{2,3}

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 13, Ufa, Russian Federation

Contacts: Zarema R. Khismatullina, e-mail: hzr07@mail.ru, tel.: 89872554301

Abstract

Tissue engineering is a medical science dealing with reproduction of biological tissues and organs. This area of medicine opens avenues for creation of organs and tissues using biomaterials and nanostructures to sustain their development, maintenance and function repair in a living organism. The scope of tissue engineering is an artificial recreation of tissues at the finest structural level. Prerequisite requirements are a cell source (a donor), artificial extracellular matrix and growth factor. The first organ, which was extracorporally created and successfully introduced in medical practice, is skin. Recent years have witnessed a major leap in 3D technology for reproduction of biological structures. Increasing attention is being paid towards controlled design and production of 2D–3D structures consisting of biological materials and viable cells, the procedure defined as bioproduction or bioprototyping. Skin substitutes obtained with the bioprototyping technology possess a wide range of medical applications, primarily to compensate for resident skin deficiency in wound healing.

Keywords: tissue engineering, regenerative medicine, biocompatible materials, 3D printing, skin, absorbable implants, tissue supporting structures, bioprinting

For citation: Chebotarev V.V., Khismatullina Z.R., Nasyrova L.K. Outlook for Wound Healing Technologies (a Review). Creative Surgery and Oncology. 2020;10(2):130–136. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-130-136>

Vyacheslav V. Chebotarev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology with a course of Advanced Professional Education, e-mail: sgmkvd@mail.ru, men.: +79624475355, orcid.org/0000-0002-7026-9166

Zarema R. Khismatullina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology with Advanced Professional Education Courses in Dermatovenereology and Cosmetology, e-mail: hzr07@mail.ru, tel.: 8 987 2554301, orcid.org/0000-0001-8674-2803

Liana K. Nasyrova — Internist, e-mail: ufaliana2025@yandex.ru, tel.: 89677458360, orcid.org/0000-0003-3442-9684

Введение

Сам термин «тканевая инженерия» введен в научное сообщество в 1960 году ввиду широкого применения клеток ткани в сочетании с другими различными материалами. Под данным термином было принято понимать науку междисциплинарного характера, находящуюся на стыке биологии и инженерии, целью которой является воссоздание живых тканей с целью замены или улучшения функционирования органов [1, 2]. Тканевая инженерия является одной из областей медицинской науки, главная задача которой состоит в воспроизведении биологических эквивалентов тканей и органов. Эта область медицины открывает возможности создания органов и тканей с помощью биоматериалов и наноструктур с целью их развития, поддержания и восстановления функционирования в живом организме [3, 4]. Главная цель тканевой инженерии — искусственно воссоздать наиболее точную структуру ткани. Для достижения данной цели необходимо наличие источника (донора) клеток, искусственного внеклеточного матрикса (ВКМ) и ростового фактора. Чтобы создать биологический суррогат, который бы прижился в организме при процессе регенерации кожи, используются клетки и ВКМ, а также клеточные структуры, которые можно было бы использовать при процедуре клеточной терапии.

Первым органом, который удалось создать экстракорпорально, а также успешно применить в медицинских практиках, является кожа. Возможность генерации кожного покрова открыла горизонты для хирургов и трансплантологов. Однако тканевая инженерия приносит большой вклад не только в лечение раневой поверхности, но также и в лечение различных заболеваний (например, кожных), оказывающих влияние на качество жизни человека [5, 6].

Обзор современных ранозаживляющих технологий

Прежде чем описать современные технологии регенеративной кожной терапии, уточним, что кожные сурраты создаются в натуральных растворах биоразлагаемых синтетических полимеров. Пористая структура данных материалов обеспечивает нормальное протекание неспецифической адгезии клеток в матриксе, а их способность поглощать влагу способствует транспортировке низкомолекулярных растворов и питательных веществ в клетки тканей [7].

Необходимые биоматериалы должны обладать целым арсеналом свойств, что обуславливает сложность их подбора. В частности, последние должны обладать нетоксичной деградацией, а также способствовать пролиферации клеток, неспецифичной клеточной адгезии и клеточной деятельности.

В рамках технологии тканевой инженерии одними из первых материалов для взращивания клеток стали натуральные полимеры, такие как желатин или агар [8]. Сейчас потенциальными биологическими материалами для регенерации кожи могут служить «гидрогели» (альгинат, метиллцеллюлоза, агароза, желатин,

фибрин, коллаген, плжуроник, тропоэластин, матригель, фиброин шелка и др.). Их гидрофильная функция обеспечивает концентрирование воды в коже. Так, коллаген часто используется в качестве основы для клеточной культуры, однако он может использоваться, подобно свойствам гиалуроновой кислоты, и для лечения раневых поверхностей. Также последние исследования показали возможность использования в тканевой инженерии минорных белков, изъятых из натуральной костной ткани (например, фибронектин и остеокальцин) [9].

В настоящее время появилась возможность использования биоматериалов, содержащих подсаженные стволовые клетки. Это позволило внедрять в технологию биотипирования кожи все функции, характерные для стволовых клеток (опорная, регенеративная, пролиферативная, дифференцировка, интеграция и др.) и улучшать качество регенерации [10].

В дополнение к биоматериалам в тканевой инженерии могут быть использованы также и некоторые синтетические материалы. Эти технологии внедряются с целью повышения способности организма к регенерации путем подсаживания синтетического материала к материалам клетки для формирования «неокожи». Синтетические полимеры имеют ряд преимуществ. Во-первых, их состав полностью известен и предсказуем. Во-вторых, они создаются с учетом минимизации иммунной реакции. Наконец, их коллоидная химическая составляющая в виде скаффолдов (матрицы пористой или волокнистой структуры в виде каркаса для клеток) способствует приживанию и разрастанию клеточных структур. Приводим наиболее часто используемые синтетические полимеры при создании 3D-скаффолдов: полилактид-ко-гликолид, трикальцийфосфат, хитозан, гидроксиапатит, коллаген, поликапролактон, поликапролактон-поливиниловый спирт, полигликолиевая кислота, полилактидная кислота и др. [11].

Так, любой скаффолд должен иметь следующие характеристики: биосовместимость, нетоксичная биоразлагаемость, способность к воссозданию оптимальных биологических и химических условий для пролиферации и дифференциации клеток. Также очень важным свойством «идеального» скаффолда является его пористость [11, 12].

Технология биопрототипирования может выполняться при низких температурах, что позволяет использовать большой набор различных биосовместимых материалов. Однако одним из недостатков биопечати является отсутствие возможности воспроизведения твердых конструкций ввиду применения в технологии гидрогелей [13].

Одним из главных прорывов в области тканевой инженерии стало создание современных тонких тканей, которые уже были не раз успешно трансплантированы реципиентам с острой недостаточностью последних. Однако воссоздание более толстых тканей (например, мышцы или печеночная ткань) может осложняться ограничением диффузии кислорода внутри созданных массивов клеток, из-за чего исследователям прихо-

дится прибегать к имитации сосудистой сети внутри искусственной ткани, что уже осложняет саму технологию.

В последние годы в технологии 3D-производства биологических структур произошел значительный скачок. Большое внимание исследователи начали уделять технологии, которая позволяет создать регулируемое проектирование и производство 2D–3D-структур, состоящих из биологических материалов и жизнеспособных клеток. Такой процесс и называется биопроизводством или биопрототипированием. Главной целью дальнейшего развития данной технологии является совершенствование 3D-принтера и системы наблюдения, а также контроля производства органов и тканей с помощью чернилоподобной жидкости, называемой «биочернилами» [14–16].

Прообразом известной нам 3D-печати послужила методика стереолитографии Ч. Халла (1986 г.). Она представляла собой послойное нанесение материала, который впоследствии отвердевал под воздействием ультрафиолетовых лучей [17]. Таким образом, процесс биопрототипирования представляет собой производство клеточных слоев с целью создания 2D–3D-функционирующего тканевого пласта при использовании клеточных сфероидов в качестве «кирпичей». Данный процесс управляется компьютерной программой, которая конструирует 2D–3D-модели, используя системы автоматизированного проектирования и производства. Сам аппарат для биологического моделирования состоит из трех регулировочных приводов углового перемещения и медицинского шприца, выпускающего биочернила. В качестве исходной информации для биопрототипирования органов или тканей выступает цифровая трехмерная модель, для проектирования которой могут быть использованы данные, полученные с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Такая цифровая модель способствует более точному соответствию структуре суррогатного материала [18].

Используя смешанный раствор кератиноцитов, фибробластов, меланоцитов и стволовых клеток, биопринтер может создать адекватную модель системы лечения различных раневых состояний. Данная технология в настоящее время уже применяется в тканевой инженерии кожных покровов. Лазерный сканер, помещенный в устройство печати, собирает информацию и формирует модель повреждения, а поступающий из картриджей раствор гидрогелей и живых клеток формирует (слой за слоем) поверхность кожи [19, 20].

Гидрогель — суррогат природного внеклеточного матрикса (ВКМ) ткани, которую необходимо воссоздать. Гидрогель представляет собой комплекс белков и протеогликанов. Данный комплекс способствует подсаживанию и приживанию клеточных структур за счет своих механических свойств, наличия определенных факторов роста и молекул клеточной адгезии. В современной науке набирают популярность так называемые «смарт-гидрогели». Они, в отличие от обычных гидрогелей, обладают характеристиками «золь-гель» пере-

да, имеющего уникальное свойство памяти и способность к самокомплектации [20].

Следует отметить, что при процессе биопрототипирования сохраняется жизнеспособность клеток независимо от того, какой именно используется материал [21]. Также преимуществом биопрототипирования в сравнении с традиционной трансплантацией тканей является возможность культивирования новых тканевых структур, содержащих клетки самого реципиента. Последнее значительно сокращает риск отторжения трансплантата [22].

Возможность перехода от 2D- к 3D-технологии позволило контролировать геометрию скаффолда на микроклеточном уровне, тем самым создавая идеальную среду для взаимодействия клеток в искусственной среде [23, 24]. Такая автоматизированная система востребована там, где нужно воссоздать «свободное» формирование тканей, что идентично сложной структуре живых тканей. Это способствует контролируемости предсказуемости фазового изменения гидрогелей и высокой жизнеспособности клеток во время протекания растворного фактора [25]. Создание клеток кожи с помощью 3D-печати требует изоляции аутологических клеток, которые потом пролиферируются в лаборатории для достижения нужного их количества, а далее следует наложение этих клеток слой за слоем с помощью самого принтера. Именно эта современная технология (3D) имеет высокую эффективность в области тканевой инженерии кожи, так как она позволяет ученым воссоздать ее точную сложную матрицу, воспроизводя ткань слой за слоем и имитируя натуральный кожный покров. Поскольку кожа имеет несколько слоев, она является прекрасным примером для демонстрации преимуществ и превосходства технологии 3D-производства тканей над традиционными способами культивирования тканей [26].

Однако, несмотря на все преимущества, которыми стала обладать тканевая инженерия с приходом 3D-биомоделирования, все же оставался ряд нерешенных вопросов, которые еще предстояло решить исследователям. Одной из таких трудностей было воссоздание точной иерархии внутри самой новой ткани. Так, изобретение лазерно-опосредованной биопечати оказалось решением данной проблемы, поскольку данная технология позволяет печатать высококачественные соединения, объединяя различные линии клеточных структур. В рамках эксперимента кожа, воссозданная с помощью данной технологии, была подсажена некоторым животным, и новый покров подтвердил способность имитировать поведение натуральных клеточных структур. В результате данного исследования лазерно-опосредованная биопечать показала себя как один из лучших способов генерирования искусственной кожи [27, 28].

В рамках 3D-биопечати существует такая методика, как биомимикрия. Для успешного применения данной технологии орган должен быть воссоздан на микромасштабном уровне. Этот метод может быть использован для создания любого органа или ткани, однако требует точного понимания функционирования воссозда-

ваемого органа (ткани). То есть для прорыва в данной области необходимо получить достаточно полную научную информацию в области биофизики, инженерии и клеточной биологии [29, 30].

Несколько слов о такой технологии лазерной печати «искусственной кожи», как прямой лазерно-индуцированный перенос. Интересно, что ранее данная технология использовалась в основном в производстве («печати») металлов, но, как показали исследования, она может также применяться и в области биопечати кожи. В рамках данного эксперимента были выбраны такие клетки, как фибробласты и мезенхимальные стволовые клетки, поскольку последние обладают высокой степенью регенерации и просты в применении (в рамках регенеративной медицины). В результате исследования было получено результаты, что 98 % фибробластов и около 90 % мезенхимальных стволовых клеток пережили трансплантацию. Более того, два этих вида клеток нормально развивались и после пересадки. Данный эксперимент показал, что прямой лазерно-индуцированный перенос может быть успешно применен в тканевой инженерии, а в будущем использоваться при создании и пересадке не только кожи, но и других органов [31, 32].

Интересны перспективы биопрототипирования в таких областях медицины, как дерматология и косметология. Например, культивированные меланоциты могли бы быть успешно использованы при лечении витилиго [33]. В частности, предполагается, что система биопрототипирования могла бы доставлять меланоциты прямо на депигментированную поверхность, обеспечивая дополнительный лечебный эффект при одновременном воздействии стволовых клеток, росткового фактора и цитокинов. Гипертрофические и атрофические рубцы также бывают гипопигментированными ввиду гибели меланоцитов, и система 3D-биопрототипирования могла бы контролировать эту гипопигментацию, поставляя определенное количество меланоцитов и стволовых клеток в очаги рубцовой ткани. Также дальнейшее развитие данной технологии может привести к лечению различных видов алопеций. В частности, благодаря стимуляции регенерации волосных фолликулов при использовании стволовых клеток можно обеспечить стойкий фолликулогенез. Однако, чтобы достигнуть этой цели, необходимо тщательное изучение вопросов генерирования волосного фолликула при внутрикожной трансплантации с учетом функциональной регенерации волос (стимуляция роста волосного стержня в волосных фолликулах, цикл развития волоса, связь с прилежащими тканями, регенерация стволовых клеток и др.) [34, 35].

Однако методика 3D-биопечати также сталкивается с рядом трудностей, пришедших из области тканевой инженерии. Такой проблемой является обеспечение созданного суррогата требуемой васкуляризацией, чтобы обеспечить создаваемой модели продолжительную жизнеспособность. И несмотря на то что ряд исследований показал возможность конструирования сосудистого древа для «печатных» органов, вопрос

о совместимости данного процесса с остальными компонентами печатной системы остается открытым. Также результаты исследования показали, что жизнеспособность клеток может быть значительно меньше того времени, что требуется для созревания рабочей васкулярной системы [36–38].

Также существует альтернативный способ пересадки печатных моделей тканей. Таким является биопечать *in vivo*, при которой клеточные структуры печатаются непосредственно на поверхность или внутри тела реципиента. Данная методика уже активно применялась в ряде экспериментальных исследований, например внутри раневой или ожоговой поверхностей, а также в местах повреждения черепной коробки у мышей. Если добиться более высокой скорости работы и разрешения 3D-биопринтера, данная методика может быть применена сразу после получения травмы и даже стать обыденной частью медицинских операций по восстановлению раневой или ожоговой поверхностей. Таким образом, интересным и перспективным направлением в рамках данного подхода является внедрение биопринтеров в хирургические инструменты [39].

Заключение

Таким образом, можно резюмировать, что кожные заменители, полученные в результате применения технологии биопрототипирования, могут быть задействованы в широком спектре медицинских практик, но в первую очередь для замещения дефицита кожных покровов раневой поверхности. Эти технологии могут различаться по составу и, соответственно, области применения последних. Результаты исследований доказали, что применяемые тканевые эквиваленты имеют длительный срок хранения и относительно просты в применении, что выдвигает их в ряд передовых технологий современной медицинской науки. Необходимо учитывать, что конструкции искусственной кожи должны включать в себя донорские клетки кожи (во избежание иммунной реакции организма) и быть совместимыми с тканями пациента. Перед трансплантацией таких заменителей необходимо провести обследование пациента на изучение биологических свойств его организма, результаты которого должны учитываться при проведении процессов кожного биотипирования [38]. В заключение хотелось бы добавить, что, несмотря на огромный прогресс в культивировании тканей *in vitro*, на современном этапе ранозаживляющих технологий не существует коммерчески успешного, доступного и упрощенного в производстве инженерного заменителя кожных покровов. Однако стремительный прогресс в области тканевой инженерии оставляет надежду, что в скором будущем такой продукт будет обязательно создан [30] и применен в хирургии, трансплантологии, дерматологии и других областях медицины, где практическая деятельность врачей связана с моделированием кожных покровов.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Яценко А.А., Борозда И.В., Кушнарев В.А., Леонов Д.В., Кислицкий В.М., Устинов Е.М. Возможности использования желатин-глутаровых скаффолдов для культивирования дермальных фибробластов в целях тканевой инженерии для лечения ожоговых повреждений. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019;4:146–52.
- 2 Sharma P, Kumar P, Sharma R, Bhatt V.D., Dhot P.S. Tissue engineering: current status & futuristic scope. *J Med Life*. 2019;12(3):225–9. DOI: 10.25122/jml-2019-0032
- 3 Velasquillo C., Galue E., Rodriguez L., Ibarra C., Guillermo Ibarra-Ibarra C. Skin 3D bioprinting: applications in cosmetology. *J Cosmet Dermatol Sci Applicat*. 2013;3(1A):85–9. DOI: 10.4236/jcdsa.2013.31A012
- 4 Tarassoli S.P., Jessop Z.M., Al-Sabah A., Gao N., Whitaker S., Doak S., et al. Skin tissue engineering using 3D bioprinting: An evolving research field. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(5):615–23. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.12.006
- 5 Смирнова Н.В., Колбе К.А., Дресвянина Е.Н., Добровольская И.П., Юдин В.Е. Оптимизация механических свойств и биоактивности композитных матриц на основе хитозана и нанопибрилл хитина для тканевой инженерии. *Цитология*. 2019;61(5):385–92. DOI: 10.1134/S0041377119050043
- 6 Митрошин А.Н., Федорова М.Г., Латынова И.В., Нефедов А.А. Современные представления о применении скаффолдов в регенеративной медицине (обзор литературы). *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019;2(50):133–43. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-2-12
- 7 Maher P.S., Keatch R.P., Donnelly K., Paxton J.Z. Formed 3D bio-scaffolds via rapid prototyping technology. In: Vander Sloten J., Verdonck P., Nyssen M., Hauelsen J., (eds) IFMBE Proceedings: 4th European conference of the international federation for medical and biological engineering. New York: Springer; 2009. DOI: 10.1007/978-3-540-89208-3_526
- 8 Pataky K., Braschler T., Negro A., Renaud P, Lutolf M.P., Brugger J. Microdrop printing of hydrogel bioinks into 3d tissue-like geometries. *Adv Mater*. 2012;24(3):391–6. DOI: 10.1002/adma.201102800
- 9 Won J.E., Yun Y.R., Jang J.H., Yang S.H., Kim J.H., Chrzanoski W., et al. Multifunctional and stable bone mimic proteinaceous matrix for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2015;56:46–57. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.022.
- 10 Shakoori P., Zhang Q., Le A.D. Applications of mesenchymal stem cells in oral and craniofacial regeneration. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017;29(1):19–25. DOI: 10.1016/j.coms.2016.08.009
- 11 Skardal A., Devarasetty M., Kang H.W., Mead I., Bishop C., Shupe T., et al. A hydrogel bioink toolkit for mimicking native tissue biochemical and mechanical properties in bioprinted tissue constructs. *Acta Biomater*. 2015;25:24–34. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.07.030
- 12 Lee J.S., Hong J.M., Jung J.W., Shim J.H., Oh J.-H., Cho D.W. 3D printing of composite tissue with complex shape applied to ear regeneration. *Biofabrication*. 2014;6(2):024103. DOI: 10.1088/1758-5082/6/2/024103
- 13 Holmes B., Bulusu K., Plesniak M., Zhang L.G. A synergistic approach to the design, fabrication and evaluation of 3D printed micro and nano featured scaffolds for vascularized bone tissue repair. *Nanotechnology*. 2016;27(6):064001. DOI: 10.1088/0957-4484/27/6/064001
- 14 Севастьянов В.И. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;17(2):127–30. DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-127-130
- 15 Pryjmaková J., Kaimlová M., Hubáček T., Švorčík V., Siegel J. Nano-structured materials for artificial tissue replacements. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2521. DOI: 10.3390/ijms21072521
- 16 Nyame T.T., Chiang H.A., Leavitt T., Ozambela M., Orgill D.P. Tissue-engineered skin substitutes. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(6):1379–88. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001748
- 17 Калужная Л.И., Земляной Д.А., Товпеко Д.В., Чеботарев С.В. Анализ мирового опыта использования биоматериалов пуповины в тканевой инженерии и 3d-биопечати. *Медицина и организация здравоохранения*. 2019;4(1):40–55.
- 18 Карякин Н.Н., Малышев Е.Е., Горбатов Р.О., Ротич Д.К. Эндопротезирование коленного сустава с применением индивидуальных направителей, созданных с помощью технологий 3D печати. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(3):110–8. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-110-118
- 19 Li J., Wu Ch., Chu P.K., Gelinsky M. 3D printing of hydrogels: Rational design strategies and emerging biomedical applications. *Materials Sci Engineering: R: Reports*. 2020;140:100543. DOI: 10.1016/j.mser.2020.100543
- 20 Montheil T., Maumus M., Valot L., Lebrun A., Martinez J., Amblard M., et al. Inorganic sol-gel polymerization for hydrogel bioprinting. *ACS Omega*. 2020;5(6):2640–7. DOI: 10.1021/acsomega.9b03100
- 21 Васютин И.А., Люндуп А.В., Винаров А.З., Бутнару Д.В., Кузнецов С.Л. Реконструкция уретры с помощью технологий тканевой инженерии. *Вестник ПAMH*. 2017;72(1):17–25. DOI: 10.15690/vramn771
- 22 Li X., Su X. Multifunctional smart hydrogels: potential in tissue engineering and cancer therapy. *J Mater Chem B*. 2018;6(29):4714–30.
- 23 Gardien K.L.M., Middelkoop E., Ulrich M.M.W. Progress towards cell-based wound treatments. *Regen Med*. 2014;9(2):201–18. DOI: 10.2217/rme.13.97
- 24 Atala A. Engineering organs. *Curr Opin Biotech*. 2009;20(5):575–92. DOI: 10.1016/j.copbio.2009.10.003
- 25 Singh D., Singh D., Han S.S. 3D Printing of scaffold for cells delivery: advances in skin tissue engineering. *Polymers (Basel)*. 2016;8(1):19. DOI: 10.3390/polym8010019
- 26 Vijayavenkataraman S., Yan W.C., Lu W.F., Wang C.H., Fuh J.Y.H. 3D bioprinting of tissues and organs for regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;132:296–332. DOI: 10.1016/j.addr.2018.07.004
- 27 Michael S., Sorg H., Peck C.T., Koch L., Deiwick A., Chichkov B., et al. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice. *PLoS One*. 2013;8(3):e57741. DOI: 10.1371/journal.pone.0057741
- 28 Jorgensen A.M., Varkey M., Gorkun A., Clouse C., Xu L., Chou Z., et al. Bioprinted skin recapitulates normal collagen remodeling in full-thickness wounds. *Tissue Eng Part A*. 2020;26(9–10):512–26. DOI: 10.1089/ten.TEA.2019.0319
- 29 Pamuditha N.S., Green B.J., Altamentova S.M., Rocheleau J.V. A microfluidic device designed to induce media flow throughout pancreatic islets while limiting shear-induced damage. *Lab Chip*. 2013;13(22):4374–84. DOI: 10.1039/c3lc50680k
- 30 Sankar K.S., Altamentova S.M., Rocheleau J.V. Hypoxia induction in cultured pancreatic islets enhances endothelial cell morphology and survival while maintaining beta-cell function. *PLoS One*. 2019;14(10):e0222424. DOI: 10.1371/journal.pone.0222424
- 31 Koch L., Kuhn S., Sorg H., Gruene M., Schlie S., Gaebel R., et al. Laser printing of skin cells and human stem cells. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010;16(5):847–54. DOI: 10.1089/ten.TEC.2009.0397
- 32 Koch L., Gruene M., Unger C., Chichkov B. Laser assisted cell printing. *Curr Pharm Biotechnol*. 2013;14(1):91–7. PMID: 23570054
- 33 Zokaei S., Farhud D.D., Keykhaei M., Zarif Yeganeh M., Rahimi H., Moravvej H. Cultured epidermal melanocyte transplantation in vitiligo: a review article. *Iran J Public Health*. 2019;48(3):388–99. PMID: 31223565
- 34 Redondo P., Gímenez de Azcarate A., Núñez-Córdoba J.M., Andreu E.J., García-Guzman M., Aguado L., et al. Efficacy of autologous melanocyte transplantation on amniotic membrane in patients with stable leukoderma: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(8):897–9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0299
- 35 Jiménez-Acosta F., Ponce-Rodríguez I. Follicular unit extraction for hair transplantation: an update. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(6):532–7. DOI: 10.1016/j.ad.2017.02.015
- 36 Zito P.M., Raggio B.S. Hair Transplantation. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*
- 37 Murphy S., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 2014;32:773–85. DOI: 10.1038/nbt.2958
- 38 Константинова М.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Основные проблемы заживления ран и использование заменителей кожи. *Педиатр*. 2015;6(2):85–95. DOI: 10.17816/PED6285-95
- 39 Мелешина А.В., Быстрова А.С., Роговая О.С., Воротеляк Е.А., Васильев А.В., Загайнова Е.В. Тканеинженерные конструкты кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2017;9(1):198–218. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24

References

- 1 Yacenko A.A., Borozda I.V., Kushnarev V.A., Leonov D.V., Kislitskiy V.M., Ustinov E.M. Possibilities of gelatin-glutar scaffolds using for cultivation of dermal fibroblasts for tissue engineering for treatment of burn injuries. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2019;4:146–52 (In Russ.).
- 2 Sharma P., Kumar P., Sharma R., Bhatt V.D., Dhot P.S. Tissue engineering: current status & futuristic scope. *J Med Life*. 2019;12(3):225–9. DOI: 10.25122/jml-2019-0032
- 3 Velasquillo C., Galue E., Rodriquez L., Ibarra C., Guillermo Ibarra-Ibarra C. Skin 3D bioprinting. applications in cosmetology. *J Cosmet Dermatol Sci Applicat*. 2013;3(1A):85–9. DOI: 10.4236/jcdsa.2013.1A012
- 4 Tarassoli S.P., Jessop Z.M., Al-Sabah A., Gao N., Whitaker S., Doak S., et al. Skin tissue engineering using 3D bioprinting: An evolving research field. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(5):615–23. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.12.006
- 5 Smirnova N.V., Dresvyannina E.N., Dobrovol'skaya I.P., Yudin V.E., Kolbe K.A. Optimization of mechanical properties and bioactivity of composite matrices based on chitosan and chitin nanofibril for tissue engineering. *Cell and Tissue Biology*. 2019;13(5):382–7 (In Russ.). DOI: 10.1134/S0041377119050043
- 6 Mitroshin A.N., Fedorova Ma.G., Latynova I.V., Nefedov A.A. Modern ideas about the use of scaffolds in the regenerative medicine (literature review). *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2019;2(50):133–43 (In Russ.). DOI: 10.21685/2072-3032-2019-2-12
- 7 Maher P.S., Keatch R.P., Donnelly K., Paxton J.Z. Formed 3D bio-scaffolds via rapid prototyping technology. In: Vander Sloten J., Verdonck P., Nyssen M., Haueisen J., (eds) IFMBE Proceedings: 4th European conference of the international federation for medical and biological engineering. New York: Springer; 2009. DOI: 10.1007/978-3-540-89208-3_526
- 8 Pataky K., Braschler T., Negro A., Renaud P., Lutolf M.P., Brugger J. Microdrop printing of hydrogel bioinks into 3d tissue-like geometries. *Adv Mater*. 2012;24(3):391–6. DOI: 10.1002/adma.201102800
- 9 Won J.E., Yun Y.R., Jang J.H., Yang S.H., Kim J.H., Chrzanowski W., et al. Multifunctional and stable bone mimic proteinaceous matrix for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2015;56:46–57. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.022
- 10 Shakoori P., Zhang Q., Le A.D. Applications of Mesenchymal Stem Cells in Oral and Craniofacial Regeneration. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017;29(1):19–25. DOI: 10.1016/j.coms.2016.08.009
- 11 Skardal A., Devarasetty M., Kang H.W., Mead I., Bishop C., Shupe T., et al. A hydrogel bioink toolkit for mimicking native tissue biochemical and mechanical properties in bioprinted tissue constructs. *Acta Biomater*. 2015;25:24–34. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.07.030
- 12 Lee J.S., Hong J.M., Jung J.W., Shim J.H., Oh J.-H., Cho D.W. 3D printing of composite tissue with complex shape applied to ear regeneration. *Biofabrication*. 2014;6(2):024103. DOI: 10.1088/1758-5082/6/2/024103
- 13 Holmes B., Bulusu K., Plesniak M., Zhang L.G. A synergistic approach to the design, fabrication and evaluation of 3D printed micro and nano featured scaffolds for vascularized bone tissue repair. *Nanotechnology*. 2016;27(6):064001. DOI: 10.1088/0957-4484/27/6/064001
- 14 Sevastianov V.I. Cell-engineered constructs in tissue engineering and regenerative medicine. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015;17(2):127–30 (In Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-127-130
- 15 Pryimaková J., Kaimlová M., Hubáček T., Švorčík V., Siegel J. Nanostructured materials for artificial tissue replacements. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2521. DOI: 10.3390/ijms21072521
- 16 Nyame T.T., Chiang H.A., Leavitt T., Ozambela M., Orgill D.P. Tissue-engineered skin substitutes. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(6):1379–88. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001748
- 17 Kalyuzhnaya L.I., Zemlyanov D.A., Tovpeko D.V., Chebotarev S.V. Analysis of the world experience in the use of umbilical cord biomaterial in tissue engineering and 3D bioprinting. *Medicine and health care organization*. 2019;4(1):40–55 (In Russ.).
- 18 Karyakin N.N., Malyshev E.E., Gorbato R.O., Rotich G.K. 3D printing technique for patient-specific instrumentation in total knee arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017;23(3):110–8 (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-110-118
- 19 Li J., Wu Ch., Chu P.K., Gelinsky M. 3D printing of hydrogels: Rational design strategies and emerging biomedical applications. *Materials Sci Engineering: R: Reports*. 2020;140:100543. DOI: 10.1016/j.mser.2020.100543
- 20 Montheil T., Maumus M., Valot L., Lebrun A., Martinez J., Ambard M., et al. Inorganic sol-gel polymerization for hydrogel bioprinting. *ACS Omega*. 2020;5(6):2640–7. DOI: 10.1021/acsomega.9b03100
- 21 Vasyutin I.A., Lyundup A.V., Vinarov A.Z., Butnaru D.V., Kuznetsov S.L. Urethra reconstruction with tissue-engineering technology. *Annals of the Russian academy of medical*. 2017;72(1):17–25 (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn771
- 22 Li X., Su X. Multifunctional smart hydrogels: potential in tissue engineering and cancer therapy. *J Mater Chem B*. 2018;6(29):4714–30. DOI: 10.1039/C8TB01000A
- 23 Gardien K.L.M., Middelkoop E., Ulrich M.M.W. Progress towards cell-based wound treatments. *Regen Med*. 2014;9(2):201–18. DOI: 10.2217/rme.13.97
- 24 Atala A. Engineering organs. *Curr Opin Biotech*. 2009;20(5):575–92. DOI: 10.1016/j.copbio.2009.10.003
- 25 Singh D., Singh D., Han S.S. 3D Printing of scaffold for cells delivery: advances in skin tissue engineering. *Polymers (Basel)*. 2016;8(1):19. DOI: 10.3390/polym8010019
- 26 Vijayavenkataraman S., Yan W.C., Lu W.F., Wang C.H., Fuh J.Y.H. 3D bioprinting of tissues and organs for regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;132:296–332. DOI: 10.1016/j.addr.2018.07.004
- 27 Michael S., Sorg H., Peck C.T., Koch L., Deiwick A., Chichkov B., et al. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice. *PLoS One*. 2013;8(3):e57741. DOI: 10.1371/journal.pone.0057741
- 28 Jorgensen A.M., Varkey M., Gorkun A., Clouse C., Xu L., Chou Z., et al. Bioprinted skin recapitulates normal collagen remodeling in full-thickness wounds. *Tissue Eng Part A*. 2020;26(9–10):512–26. DOI: 10.1089/ten.TEA.2019.0319
- 29 Pamuditha N.S., Green B.J., Altamentova S.M., Rocheleau J.V. A microfluidic device designed to induce media flow throughout pancreatic islets while limiting shear-induced damage. *Lab Chip*. 2013;13(22):4374–84. DOI: 10.1039/c3lc50680k
- 30 Sankar K.S., Altamentova S.M., Rocheleau J.V. Hypoxia induction in cultured pancreatic islets enhances endothelial cell morphology and survival while maintaining beta-cell function. *PLoS One*. 2019;14(10):e0222424. DOI: 10.1371/journal.pone.0222424
- 31 Koch L., Kuhn S., Sorg H., Gruene M., Schlie S., Gaebel R., et al. Laser printing of skin cells and human stem cells. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010;16(5):847–54. DOI: 10.1089/ten.TEC.2009.0397
- 32 Koch L., Gruene M., Unger C., Chichkov B. Laser assisted cell printing. *Curr Pharm Biotechnol*. 2013;14(1):91–7. PMID: 23570054
- 33 Zokaei S., Farhud D.D., Keykhaei M., Zarif Yeganeh M., Rahimi H., Moravvej H. Cultured epidermal melanocyte transplantation in vitiligo: a review article. *Iran J Public Health*. 2019;48(3):388–99. PMID: 31223565
- 34 Redondo P., Gimenez de Azcarate A., Núñez-Córdoba J.M., Andreu E.J., García-Guzmán M., Aguado L., et al. Efficacy of autologous melanocyte transplantation on amniotic membrane in patients with stable leukoderma: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(8):897–9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0299
- 35 Jiménez-Acosta F., Ponce-Rodríguez I. Follicular unit extraction for hair transplantation: an update. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(6):532–7. DOI: 10.1016/j.ad.2017.02.015
- 36 Zito P.M., Raggio B.S. Hair Transplantation. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- 37 Murphy S., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 2014;32:773–85. DOI: 10.1038/nbt.2958
- 38 Konstantinova M.V., Khaytsev N.V., Kravtsova A.A., Balashov L.D. Skin wounds' healing basic problems and the use of skin substitutes. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2):85–95 (In Russ.). DOI: 10.17816/PED6285-95
- 39 Meleshina A.V., Bystrova A.S., Rogovaya O.S., Vorotelyak E.A., Vasiliev A.V., Zagaynova E.V. Skin tissue-engineering constructs and stem cells application for the skin equivalents creation (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2017;9(1):198–218 (In Russ.). DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-137-142>



Профилактика COVID-19-ассоциированного нарушения гемостаза у пациента со стентированными коронарными артериями. Клинический случай

А.В. Самородов¹, К.Н. Золотухин²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Контакты: Самородов Александр Владимирович, e-mail: AVSamorodov@gmail.com

Самородов Александр Владимирович — д.м.н., кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, e-mail: AVSamorodov@gmail.com, orcid.org/0000-0001-9302-499x
Золотухин Константин Николаевич — к.м.н., анестезиолого-реанимационное отделение № 1, e-mail: lkbros5@mail.ru

Аннотация

Введение. У пациентов с COVID-19 в основе острого повреждения легких лежит воспалительная реакция и микрососудистый тромбоз. Развитие тромбовоспалительного синдрома возможно не только в эндотелии легких, идет повреждение эндотелия сердца, почек, кишечника и других жизненно важных органов, что и приводит к полиорганной недостаточности, способствуя развитию летального исхода. Лечение и профилактика инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на территории Российской Федерации должны проводиться в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России, которые находятся в общемировом тренде по вопросам профилактики и лечения COVID-19 и регулярно пересматриваются в связи с новыми данными об эффективности различных препаратов, в том числе и антикоагулянтов.

Материалы и методы. В данной статье мы рассмотрим клинический случай эффективного лечения пациента с COVID-19 после вмешательства на коронарных артериях через призму Временных методических рекомендаций разных версий и результатов международных клинических исследований в отношении антикоагулянтной терапии.

Результаты и их обсуждение. Ретроспективный анализ лечения пациента продемонстрировал эффективность тромбоэластографии в качестве средства быстрой оценки гиперкоагуляции крови пациента, парнапарина натрия в качестве препарата выбора среди низкомолекулярных гепаринов в условиях совместного применения с дуальной антиагрегантной терапией. Этиотропная терапия, полученная данным пациентом, сегодня считается уже малоэффективной.

Заключение. Таким образом, продемонстрирована необходимость совместного назначения антикоагулянтов и антиагрегантов пациентам с высокими факторами риска тромбоза на фоне COVID-19 при наличии показаний. В условиях трудной дифференциальной диагностики, выбора тактики ведения пациента, осуществления мониторинга антикоагуляционной и/или антиагрегационной терапии необходимо опираться не только на имеющиеся национальные рекомендации, но и на результаты последних метаанализов и международных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: тяжелый острый респираторный синдром, коронавирус, гемостаз, болезни коронарных артерий, стенты, антикоагулянты, венозный тромбоз, тромбоэмболия, ДВС-синдром, низкомолекулярный гепарин

Для цитирования: Самородов А.В., Золотухин К.Н. Профилактика COVID-19-ассоциированного нарушения гемостаза у пациента со стентированными коронарными артериями. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2): 137–142. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-137-142>

Prevention of COVID-19-associated Haemostasis Failure in Patient with Stented Coronary Arteries: a Clinical Case

Aleksandr V. Samorodov —
Dr. Sci. (Med.), Department
of Anaesthesiology and
Resuscitation with a course
of Advanced Professional
Training
Konstantin N. Zolotukhin —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Anaesthesiology and Critical
Care No. 1

Aleksandr V. Samorodov¹, Konstantin N. Zolotukhin²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

Contacts: Aleksandr V. Samorodov, e-mail: AVSamorodov@gmail.com

Abstract

Introduction. In patients with COVID-19, acute pulmonary lesion grows on inflammation and microvascular thrombosis. Thromboinflammation may develop outside alveolar endothelium and affect endothelium of the heart, kidneys, intestine and other vital organs leading to a multiple-organ insufficiency and possible lethal outcomes. Treatment and prevention of SARS-CoV-2 in the Russian Federation should comply with the Interim Methodological Guidelines of the Russian Ministry of Health that support the global mainstream of COVID-19 containment measures and are updated regularly with new evidence on drug effectiveness, including anticoagulants.

Materials and methods. We review a clinical case of effective treatment of a COVID19 patient with prior coronary surgery from the perspective of the Interim Methodical Guidelines of different editions and international clinical experience in anticoagulant therapy.

Results and discussion. A retrospective analysis of the patient's treatment demonstrated the efficacy of thromboelastography in rapid assessment of blood hypercoagulation and parnaparin sodium as a drug of choice among low-molecular heparins in a combined setting with dual antiplatelet therapy. Etiotropic therapy rendered to this patient is currently considered less effective.

Conclusion. Combination of anticoagulants with antiaggregants is shown effective under high risks of thrombosis and a background COVID-19 infection, if justified clinically. In cases of complicated differential diagnosis, selection of optimal management strategy, anticoagulant and/or antiplatelet therapy monitoring, a good practice is to rely on both the available domestic guidelines and latest meta-analyses combined with international clinical experience.

Keywords: severe acute respiratory syndrome, coronavirus, haemostasis, coronary artery diseases, stents, anticoagulants, venous thrombosis, thromboembolism, DIC syndrome, low-molecular heparin

For citation: Samorodov A.V., Zolotukhin K.N. Prevention of COVID-19-associated Haemostasis Failure in Patient with Stented Coronary Arteries: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):137–142. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-137-142>

Введение

Впервые о ведущей роли нарушений в системе гемостаза при COVID-19 сообщили G. Landoni и соавт., предположив, что у пациентов в основе острого повреждения легких лежит воспалительная реакция («цитокиновый шторм») и микрососудистый тромбоз. И даже предложили термин MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) в качестве нового названия для COVID-19 [1]. Далее было показано, что развитие тромбовоспалительного синдрома возможно не только в эндотелии легких, но идет и повреждение сердца, почек, кишечника и других жизненно важных органов, что и приводит к полиорганной недостаточности, способствуя развитию летального исхода [2–4]. Эффективным средством в профилактике органных дисфункций в таких условиях является прием антикоагулянтов [5]. Лечение и профилактика инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на территории Российской Федерации должно проводиться в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России, которые находятся в общемировом тренде по вопросам профилактики и лечения COVID-19 и регулярно пересматриваются в связи с новыми данными об эффективности различных препаратов, в том числе и антикоагулянтов. В данной статье мы рассмотрим клинический случай эффективного лечения пациента с COVID-19 после вмешательства на коронарных артериях через призму Временных методических рекомендаций разных версий и результатов международных клинических исследований в отношении антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы

Клинический случай. Пациент С., 67 лет, 03.04.2020 поступил в ГБУЗ РКБ им Г.Г. Куватова на плановую диагностическую процедуру (контрольная коронарография) с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз коронарных артерий IV стадии, 3-й степени. Стеноз просвета левой коронарной артерии до 80%. Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием левой коронарной артерии в апреле 2017 года. Фибрилляция предсердий нормосистолическая форма. Гипертоническая болезнь III, ст. 3, риск 4. Анамнез заболевания: болен более 3-х лет, после стентирования коронарных артерий по месту жительства не наблюдался у специалистов, с 2018 года никакого лечения не получал.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования:

ЭКГ: фибрилляция предсердий с ЧСС 79 в минуту.

Трансторакальная эхокардиоскопия: уплотнение стенок аорты. Сократительная функция миокарда сохранена. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу. Незначительная эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. ФВ — 60%.

На вторые сутки пребывания (04.04.2020) в стационаре отмечается ухудшение состояния в виде развития одышки, беспокойства, появились боли за грудиной, перевод в реанимационное отделение с подозрением

на острый коронарный синдром. С целью дифференциальной диагностики проведено повторное ЭКГ (фибрилляция предсердий), компьютерная томография органов грудной клетки, маркеры повреждения миокарда и тромбоэмболии легочной артерии, превентивно УДС вен нижних конечностей.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Сознание — ясное. Кожные покровы и видимые слизистые без особенностей, лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Дыхание спонтанное, ДН-II, ЧД 22–24 в мин, $SpO_2 = 95\%$. Гемодинамика стабильная. АД = 110/60 мм рт. ст. Пульс 80 уд/мин, аритмичный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Физиологические отправления не нарушены. $T = 37,5^\circ C$.

Компьютерная томография: форма грудной клетки обычная. Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечается. Легочные поля симметричные, воздушные. С обеих сторон, субплеврально, по всем полям множество участков по типу матового стекла, неправильной формы, с зонами ретикулярной структуры и консолидации. Средостение не смещено и не расширено. Сердце расположено обычно и имеет правильную конфигурацию. Лимфатические узлы паравазальной, паратрахеальной, бифуркационной и бронхиальной групп не увеличены. Диафрагма расположена обычно, контуры ее четкие и ровные. Заключение: Двусторонняя вирусная пневмония (объем поражения легких — КТ-2) (видео 1).

УДС вен нижних конечностей: магистральной патологии вен нижних конечностей не выявлено.

ОАК: гемоглобин — 110 г/л, эритроциты — $3,1 \times 10^{12}/л$, Ht — 43%, лейкоциты — $5,0 \times 10^9/л$, тромбоциты — $132 \times 10^9/л$.

Б/х: общий белок — 63 г/л, альбумин — 35 г/л, креатинин — 75 мкмоль/л, мочевины — 5,9 мкмоль/л, К — 4,1 мкмоль/л, Na — 135 мкмоль/л, глюкоза — 3,3 мкмоль/л, холестерин — 5,5 мкмоль/л, билирубин — 11,5 мкмоль/л, АЛТ — 25 Ед/л, АСТ — 35 Ед/л, СРБ сыворотки крови — 6 мг/л, тропонин I — отр, КФК МВ — 17 Ед/л.

Коагулограмма: АПТВ — 27 с, ПВ — 20 с, фибриноген — 2,9 г/л, D-димеры — 570 нг/мл.

Тромбоэластография: R — 5,8 мин, K — 1,4 мин, Angle — 74,0 град, MA — 83,4 мм, G — 25,2 К, CI — 5,6 (рис. 1).

Выставлен конкурирующий диагноз:

Двусторонняя вирусная полисегментарная пневмония. Не исключается новая коронавирусная инфекция. ДН II ст.

Несмотря на отягощенный кардиологический анамнез, от коронарографии решено воздержаться. Взят мазок из зева и носа на SARS-CoV-2, начато лечение согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27.03.2020)»:

1. Положение в проп-позиции на самостоятельном дыхании.
2. Хлорохин 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней (начат с пятых суток).

Смотреть видео 1 онлайн

Смотреть видео 2 онлайн

3. Инфузия нитратов (в начальной дозе 5 мкг/мин, с титрованием до снижения систолического артериального давления на 10 %).

4. Антикоагулянтная терапия — парнапарин натрия (Флюксум®, Alfasigma, Italy), раствор для подкожного введения 6400 анти-Ха МЕ — 2 р/сут).

5. Принимая во внимание высокий тромбогенный потенциал по данным тромбоэластографии, имеющийся стент коронарной артерии и высокий процент стеноза нестентированной коронарной артерии, начата дуальная антиагрегационная терапия (аспирин 100 мг 1 раз/сут + клопидогрель, однократный прием нагрузочной дозы 300 мг, а затем 75 мг 1 раз/сут).

Результаты оценки состояния пациента на 08.04.2020.

Объективно: состояние удовлетворительное. Сознание — ясное. Жалоб активно не предъявляет. Кожные покровы и видимые слизистые без особенностей, лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Дыхание спонтанное, ДН-0, ЧД — 16–18 в мин, SpO₂ = 98 %. Гемодинамика стабильная. АД = 124/75 мм рт. ст. Пульс 67 уд./мин, аритмичный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Физиологические отправления не нарушены. Т = 36,6 °С.

Заключение компьютерной томографии: положительная динамика в стадии разрешения (уменьшение про-

тяженности инфильтративных изменений, формирование участков локального пневмофиброза) (видео 2). ОАК: гемоглобин — 116 г/л, эритроциты — $3,2 \times 10^{12}$ /л, Ht — 39 %, лейкоциты — $6,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 134×10^9 /л.

Б/х: общий белок — 67 г/л, альбумин — 38 г/л, креатинин — 47 ммоль/л, мочевины — 5,2 ммоль/л, К — 4,5 ммоль/л, Na — 137 ммоль/л, глюкоза — 3,6 ммоль/л, холестерин — 5,5 ммоль/л, билирубин — 11,4 мкмоль/л, АЛТ — 26 Ед/л, АСТ — 31 Ед/л, СРБ сыворотки крови — 3 мг/л, тропонин I — отр, КФК МВ — 19 Ед/л.

Коагулограмма: АПТВ — 24 с, ПВ — 17 с, фибриноген — 3,0 г/л, D-димеры — 500 нг/мл.

Тромбоэластография: R — 11,7 мин, Angle — 10,5 град, MA — 16,7 мм, G — 1,0 К, CI — 3,1 (рис. 2).

На фоне проводимых лечебных мероприятий состояние пациента улучшилось. Перевод в терапевтическое (инфекционное) отделение на 5-е сутки в связи с положительной динамикой и лабораторным подтверждением SARS-CoV-2, плановая коронарография и выписка из стационара на 14-е сутки.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день уже общепризнанным является тот факт, что коагулопатия при коронавирусной инфекции связана с высокой смертностью и более частым развитием тромбозов. Установлено, что микротромбы в альвеолярных капиллярах определялись в 9 раз чаще у пациентов с COVID-19, чем у пациентов, умерших от гриппа [6]. Риск тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) выше у пациентов с ОРДС, связанных с COVID-19, чем у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) других причин (6 % vs 18 %, OR 3,4 [1,7–7,3], $p < 0,001$) [7]. Согласно данным когортного исследования Saskia Middeldorp и др., у 20 % пациентов диагностируется венозный тромбоз, несмотря на рутинную профилактику тромбозов, из которых лишь 13 % с явной симптоматикой. Совокупные случаи ВТЭ на 7, 14 и 21-е сутки составляли 16 % (95 % ДИ, 10–22), 33 % (95 % ДИ, 23–43) и 42 % (95 % ДИ 30–54) соответственно. Кумулятивная доля венозных тромбозов была выше в отделении интенсивной терапии (26 % (95 % ДИ, 17–37), 47 % (95 % ДИ, 34–58) и 59 % (95 % ДИ, 42–72) на 7, 14 и 21-е сутки), чем в профильных/инфекционных отделениях (5,8 % (95 % ДИ, 1,4–15,0), 9,2 % (95 % ДИ, 2,6–21,0) и 9,2 % (2,6–21,0) на 7, 14 и 21-е сутки) [8]. Эти данные согласуются с результатами другого проспективного когортного исследования Dominic Wichmann и др., где показано, что массивная ТЭЛА была причиной смерти у 33 % пациентов с COVID-19 на фоне тромбоза глубоких вен, а двусторонний тромбоз глубоких вен был найден по результатам аутопсии у 25 % пациентов без признаков ТЭЛА [9].

Обращаясь к нашему клиническому случаю и клиническим рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), можно отметить, что госпитализированные пациенты с COVID-19 характеризуются стандартными предрасполагающими внутренними и внешними факторами риска развития

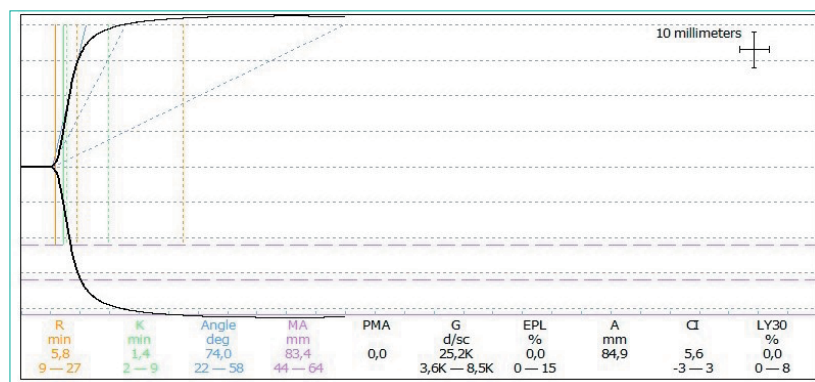


Рисунок 1. Исходные показатели тромбоэластографии пациента до начала лечения

Figure 1. Initial thromboelastography before treatment

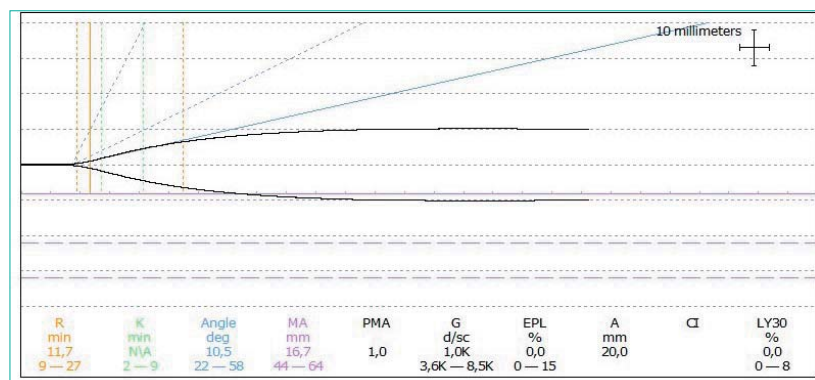


Рисунок 2. Показатели тромбоэластографии пациента на фоне проводимой терапии

Figure 2. Thromboelastography with background therapy

венозного тромбоза и тромбоэмболических осложнений: пожилой возраст, ожирение, вынужденная иммобилизация, онкология, пребывание в отделении интенсивной терапии, поражение коронарных сосудов, предшествующие эпизоды венозных тромбозов или известная тромбофилия [10, 11]. То есть наш пациент имел 3 фактора из 7 возможных и характеризовался 40 % вероятностью развития фатального тромбоэмболического события.

Основным маркером коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, является высокий уровень D-димеров. У пациентов с высоким уровнем D-димеров было обнаружено снижение летальности на фоне приема гепарина приблизительно на 20 % (32,8 % vs 52,4 %, $p = 0,017$) [12, 13]. Имеются отдельные сообщения, которые объясняют положительные эффекты приема гепарина на фоне COVID-19 преимущественно его неантикоагуляционными свойствами — связыванием тромбина, противовоспалительной активностью, ингибированием хемотаксиса нейтрофилов и миграции лейкоцитов, нейтрализацией положительно заряженного пептидного фактора комплемента C5a и др. [14–17]. Однако для таких выводов недостаточно клинических данных с одной стороны, с другой стороны — имеется высокая эффективность низкомолекулярных гепаринов (НМГ), которые обладают преимущественно антикоагуляционной активностью. В этой связи достаточно интересным представляется эволюция Временных методических рекомендаций Минздрава России в отношении антикоагулянтной терапии от отсутствия упоминания в ранних версиях и перечня конкретных НМГ до «... назначение НМГ как минимум в профилактических дозах, показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими...» в последней, 7-й версии, что кажется нам очень важным моментом.

В нашем клиническом случае терапия пациента проходила согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России 4-й версии, а лечение пациента проводилось в перестроенном под инфекционный госпиталь хирургическом стационаре и хирургической реанимации (т.е. в условиях ограниченных ресурсов в плане специфической терапии), что приводило к приему этиотропной терапии с задержкой. В качестве стандартного средства профилактики ТГВ/ТЭЛА применялся парнапарин натрия — препарат из перечня ЖНВЛП с управляемой и безопасной гипокоагуляцией [18]. Однако версии 5-х и 6-х Временных методических рекомендаций, действовавших в период с 8.04 по 3.06.2020, делали бы невозможным применение данного препарата. Справедливости ради отметим, что и схема этиотропной терапии COVID-19 хлоронином признана неэффективной и отсутствует в 7-й версии рекомендаций Минздрава.

Также следует отметить отсутствие в национальных и международных клинических рекомендациях диагностических инструментов point of test care — глобальных тестов гемостаза (тромбоэластографии и тромб-

эластометрии) [19]. Анализ нашего клинического случая позволяет продемонстрировать достаточную точность тромбоэластографии по оценке гиперкоагуляционного потенциала крови пациента в отличие от нормальных значений клоттинговых тестов, проводить оценку динамики коагулопатии при COVID-19 на фоне проводимых терапевтических мероприятий, что имеет первостепенное значение в условиях совместного применения антиагрегантов и антикоагулянтов. То есть в сложных условиях нецелесообразно ориентироваться только на временные рекомендации, которые могут не успевать за меняющимися подходами в терапии. В новых условиях возрастает ответственность врача, который должен применять системный подход к назначению терапии, включая анализ литературных данных и собственный клинический опыт.

Заключение

Таким образом продемонстрирована необходимость совместного назначения антикоагулянтов и антиагрегантов пациентам с высокими факторами риска тромбоза на фоне COVID-19 при наличии показаний. В условиях трудной дифференциальной диагностики, выбора тактики ведения пациента, осуществления мониторинга антикоагуляционной и/или антиагрегационной терапии необходимо опираться не только на имеющиеся национальные рекомендации, но и на результаты последних метаанализов и международных клинических рекомендаций.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Ciceri F, Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A., et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020 Apr 15. Online ahead of print. PMID: 32294809
- 2 Nardelli P, Landoni G. COVID-19-Related Thromboinflammatory Status: MicroCLOTS and Beyond. *General Reanimatology.* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2
- 3 Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020 May 12. Online ahead of print. DOI: 10.1055/s-0040-1712155
- 4 Bo Diao, Chenhui Wang, Rongshuai Wang, Zeqing Feng, Yingjun Tan, Huiming Wang, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *MedRxiv.* 2020.03.04.20031120. DOI: 10.1101/2020.03.04.20031120
- 5 Savioli F. Is there a rationale for heparin use among severe COVID-19 patients? *Einstein (Sao Paulo).* 2020;18:eED5758. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020ed5758
- 6 Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 21. Online ahead of print. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
- 7 Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–98. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x
- 8 Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Poppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May 5. Online ahead of print. DOI: 10.1111/jth.14888

- 9 Wichmann D, Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020 May 6; M20-2003. DOI: 10.7326/M20-2003
- 10 Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Bondi-Zoccai G., et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
- 11 Spyropoulos A.C., Raskob G.E. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost.* 2017;117(9):1662–70. DOI: 10.1160/TH17-03-0168
- 12 Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–9. DOI: 10.1111/jth.14817
- 13 Iba T., Nisio M.D., Levy J.H., Kitamura N., Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open.* 2017;7(9):e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046
- 14 Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res.* 2008;122(6):743–52. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.10.026
- 15 Li J.P., Vlodavsky I. Heparin, heparan sulfate and heparanase in inflammatory reactions. *Thromb Haemost.* 2009;102(5):823–8. DOI: 10.1160/TH09-02-0091
- 16 Esmon C.T. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost.* 2014;111(4):625–33. DOI: 10.1160/TH13-09-0730
- 17 Poterucha T.J., Libby P., Goldhaber S.Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017;117(3):437–44. DOI: 10.1160/TH16-08-0620
- 18 Морозов К.М., Колбин А.С., Галанкин Т.Л. Сетевой метаанализ эффективности применения парнапарина для профилактики венозных тромбозов и осложнений при хирургических вмешательствах. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2018;(1):31–9. DOI: 10.25555/THR.2018.1.0821
- 19 Govil D., Pal D. Point-of-care Testing of Coagulation in Intensive Care Unit: Role of Thromboelastography. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(Suppl 3):S202–6. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23253
- (SARS-CoV-2) infection. *MedRxiv.* 2020.03.04.20031120. DOI: 10.1101/2020.03.04.20031120
- 5 Savioli F. Is there a rationale for heparin use among severe COVID-19 patients? *Einstein (Sao Paulo).* 2020;18:eED5758. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020ed5758
- 6 Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 21. Online ahead of print. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
- 7 Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–98. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x
- 8 Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May 5. Online ahead of print. DOI: 10.1111/jth.14888
- 9 Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020 May 6; M20-2003. DOI: 10.7326/M20-2003
- 10 Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Bondi-Zoccai G., et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
- 11 Spyropoulos A.C., Raskob G.E. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost.* 2017;117(9):1662–70. DOI: 10.1160/TH17-03-0168
- 12 Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–9. DOI: 10.1111/jth.14817
- 13 Iba T., Nisio M.D., Levy J.H., Kitamura N., Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open.* 2017;7(9):e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046
- 14 Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res.* 2008;122(6):743–52. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.10.026
- 15 Li J.P., Vlodavsky I. Heparin, heparan sulfate and heparanase in inflammatory reactions. *Thromb Haemost.* 2009;102(5):823–8. DOI: 10.1160/TH09-02-0091
- 16 Esmon C.T. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost.* 2014;111(4):625–33. DOI: 10.1160/TH13-09-0730
- 17 Poterucha T.J., Libby P., Goldhaber S.Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017;117(3):437–44. DOI: 10.1160/TH16-08-0620
- 18 Morozov K.M., Kolbin A.S., Galankin T.L. Network meta-analysis for Parnaparin effectiveness in venous thromboembolic prevention in surgery. *Tromboz, gemostaz i Reologia.* 2018;(1):31–9 (In Russ.) DOI: 10.25555/THR.2018.1.0821
- 19 Govil D., Pal D. Point-of-care Testing of Coagulation in Intensive Care Unit: Role of Thromboelastography. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(Suppl 3):S202–6. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23253

References

- 1 Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A., et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020 Apr 15. Online ahead of print. PMID: 32294809
- 2 Nardelli P., Landoni G. COVID-19-Related Thromboinflammatory Status: MicroCLOTS and Beyond. *General Reanimatology.* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2
- 3 Thachil J., Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020 May 12. Online ahead of print. DOI: 10.1055/s-0040-1712155
- 4 Bo Diao, Chenhui Wang, Rongshuai Wang, Zeqing Feng, Yingjun Tan, Huiming Wang, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-143-148>



Радиоиндуцированная ангиосаркома влагалища: клинический случай

К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Пушкарёв², А.В. Султанбаев², В.А. Пушкарёв^{1,2}, И.А. Шарифгалеев²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Контакты: Меньшиков Константин Викторович, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Аннотация

Введение. Саркомы влагалища — редкие злокачественные мезенхимальные опухоли. Частота возникновения сарком вульвы и влагалища колеблется от 1 до 3%. В репродуктивном возрасте саркомы влагалища обычно представлены лейомиосаркомами. Реже наблюдаются такие мягкотканые опухоли, как фибросаркомы, ангиосаркомы, злокачественные фиброзные гистиоцитомы и альвеолярные мягкотканые саркомы. Отдельного внимания заслуживают опухоли, индуцированные ранее проведенной лучевой терапией. В онкогинекологии лучевая терапия чаще всего проводится при раке шейки матки и раке эндометрия. По данным некоторых авторов средний срок развития вторичной опухоли после завершения лучевой терапии составляет в среднем 10,8 года. Относительный риск возникновения рака влагалища возрастает в 300 раз после проведенной лучевой терапии.

Материалы и методы. Представленный клинический случай демонстрирует редкую опухоль влагалища — ангиосаркому, развившуюся через 26 лет после проведенной лучевой терапии по поводу гинекологического рака.

Результаты и обсуждение. Пациентка 78 лет перенесла операцию — комбинированное удаление опухоли задней стенки влагалища с резекцией передней стенки прямой кишки, наложение превентивной трансверзостомы. Послеоперационный период без осложнений.

Заключение. Хирургическое лечение данной категории больных является методом выбора и позволяет достичь контроля за локальным проявлением заболевания.

Ключевые слова: гемангиосаркома, ангиосаркома, новообразования влагалища, радиоиндуцированные новообразования, рак шейки матки, рак эндометрия, гистерэктомия

Для цитирования: Меньшиков К.В., Пушкарёв А.В., Султанбаев А.В., Пушкарёв В.А., Шарифгалеев И.А. Радиоиндуцированная ангиосаркома влагалища: клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2): 143–148. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-143-148>

Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., кафедра онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, orcid.org/0000-0003-3734-2779
Пушкарёв Алексей Васильевич — врач-онколог, e-mail: leska-pushkaryov@mail.ru, orcid.org/0000-0002-0931-997X

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., отдел химиотерапии, e-mail: sovaas@rambler.ru, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Пушкарёв Василий Александрович — д.м.н., кафедра онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: pushkarev@gmail.com, orcid.org/0000-0001-5569-2321

Шарифгалеев Ильдар Асхадуллович — к.м.н., патолого-анатомическое отделение, e-mail: ildarado@bk.ru, orcid.org/0000-0002-8334-4639

Radiogenic Vaginal Angiosarcoma: a Clinical Case

Konstantin V. Menshikov —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Oncology with Courses of
Oncology and Pathological
Anatomy for Advanced
Professional Education, e-mail:
kmenshikov80@bk.ru, orcid.
org/0000-0003-3734-2779
Aleksey V. Pushkarev —
Oncologist, e-mail: leshe-
pushkaryov@mail.ru, orcid.
org/0000-0002-0931-997X
Aleksandr V. Sultanbaev —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Chemotherapy, e-mail:
sovaa@rambler.ru, orcid.
org/0000-0003-0996-5995
Vasily A. Pushkarev — Dr. Sci.
(Med.), Department of Oncol-
ogy with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education, e-mail: pushkarev@
gmail.com, orcid.org/0000-
0001-5569-2321
Ildar A. Sharifgaliev —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Anatomical Pathology,
e-mail: ildarado@bk.ru, orcid.
org/0000-0002-8334-4639

Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Aleksey V. Pushkarev², Aleksandr V. Sultanbaev², Vasily A. Pushkarev^{1,2}, Ildar A. Sharifgaliev²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

Contacts: Konstantin V. Menshikov, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Abstract

Background. Vaginal sarcomas are rare malignant mesenchymal neoplasms. Incidence rate of vulvar and vaginal sarcomas ranges from 1 to 3%. Vaginal sarcomas are usually represented by leiomyosarcomas in reproductive-age women. More seldom are soft tissue fibrosarcomas, angiosarcomas, malignant fibrous histiocytomas and alveolar soft tissue sarcomas. Tumours induced by prior radiation therapy deserve special concern. In oncogynaecology, radiation therapy is commonly applied in cervical and endometrial cancer therapy. According to some evidence, average development time of a secondary tumour after completion of radiation therapy is 10.8 years. The relative risk of vaginal cancer increases by a factor of 300 after radiation therapy.

Materials and methods. The reported clinical case represents a rare vaginal tumour, angiosarcoma, developed 26 years after radiation therapy for gynaecological cancer.

Results and discussion. A 78 years-old patient underwent combined tumourectomy of the posterior vaginal wall with resection of the anterior rectal wall and application of preventive transversostoma. No postoperative complications were observed.

Conclusion. Surgical treatment is a method of choice with patients of such kind and allows local containment of the disease.

Keywords: haemangiosarcoma, angiosarcoma, vaginal neoplasms, radiogenic neoplasms, cervical cancer, endometrial cancer, hysterectomy

For citation: Menshikov K.V., Pushkarev A.V., Sultanbaev A.V., Pushkarev V.A., Sharifgaliev I.A. Radiogenic Vaginal Angiosarcoma: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):143–148. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-143-148>

Введение

Саркомы женских половых органов — сравнительно редко встречающиеся опухоли различного происхождения, которые чаще локализуются в матке и только 10 % составляют саркомы яичников, шейки матки, влагалища, маточной трубы и вульвы [1].

Саркомы влагалища — более редкие злокачественные мезенхимальные опухоли. Течение заболевания характеризуется интенсивным ростом, явлениями распада опухоли и высоким потенциалом метастазирования. Частота возникновения сарком вульвы и влагалища колеблется от 1 до 3 % от всех злокачественных опухолей этой локализации [2–4]. В основном встречаются рабдомиосаркомы (РМС) — эмбриональные или ботриоидные, чаще всего диагностируются у новорожденных или детей младшего возраста [5]. РМС возникают в переходные периоды жизни женщины, часто (до 90 %) встречаются у девочек в возрасте до 5 лет, а также в промежутке между 14 и 18 годами [6]. РМС у женщин в постменопаузе наблюдаются крайне редко [7].

В репродуктивном возрасте саркомы влагалища обычно представлены лейомиосаркомами (ЛМС). Реже наблюдаются такие мягкотканые опухоли, как фибросаркомы, ангиосаркомы, злокачественные фиброзные гистиоцитомы и альвеолярные мягкотканые саркомы, они обычно локализуются в верхней трети влагалища на передней стенке, часто встречаются после проведенной ранее лучевой терапии по поводу рака шейки матки (РШМ) [8–14].

По данным НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, в течение 51 года наблюдений (1968–2019 гг.) выявлено 17 случаев злокачественных неэпителиальных опухолей влагалища. Морфологически зарегистрированы следующие виды сарком: у 9 — РМС, у 6 — ЛМС и у 2 — недифференцированные саркомы [15].

Отдельного внимания заслуживают радиоиндуцированные опухоли. В настоящее время имеются данные о связи ранее проведенной лучевой терапии и развитии вторичных опухолей. В онкогинекологии лучевая терапия чаще всего проводится при РШМ и раке эндометрия (РЭ). В 1957 году Slaughter и Soutwich впервые описали 9 случаев аденокарциномы прямой кишки, возникшей после сочетанной лучевой терапии РШМ. В 1974 году Fehr и Prem описали 12 случаев РЭ после лучевой терапии 2294 больных РШМ. Средний срок развития вторичной опухоли после завершения лучевой терапии составил в среднем 10,8 года. В исследовании, включавшем 3225 пациенток после лучевого лечения РШМ, выявлено, что относительный риск возникновения рака влагалища возрастает в 300 раз. Среднее время до возникновения вторичных опухолей составило 16,4 года [16].

Целью данной публикации являлась необходимость привлечения внимания клиницистов, в первую очередь акушеров-гинекологов, к проблеме раннего выявления злокачественных опухолей влагалища, необходимость учитывать возможность развития радиоиндуцированных опухолей. В представленном случае продемонстрирован рациональный объем операции, позволяющий

добиться наиболее эффективного неосложненного послеоперационного ведения и последующего проведения лучевой терапии.

Клинический случай

Женщина Б., 78 лет, обратилась в гинекологическое отделение РКОД (г. Уфа) 02.07.2018 с жалобами на наличие опухоли, исходящей из влагалища, боли в промежности, невозможность сидеть.

Анамнез заболевания: больной себя считает с февраля 2018 года, когда впервые самостоятельно обнаружила опухоль влагалища. В мае 2018 года обратилась в центральную районную больницу по месту жительства, где была произведена биопсия опухоли, в результате которой выявлена саркома влагалища. Пациентка была направлена в РКОД на лечение.

Ранее, в 1992 году, находилась на лечении в онкологическом диспансере г. Уфы, где 27.11.1992 была произведена операция — тотальная гистерэктомия лапаротомическим способом без лимфодиссекции по поводу РЭ. Гистология — умеренно дифференцированная аденокарцинома (grade II), прорастание миометрия более ½ его толщины. Установлен диагноз: рак эндометрия ст. IB по FIGO. С учетом данных морфологии и уровня инвазии опухоли в миометрий проведена адъювантная дистанционная гамма терапия (40 Гр) с внутрисполостным этапом в дозе 24 Гр. До 2000 года находилась на диспансерном наблюдении, но в последующем к гинекологу не обращалась.

При поступлении в гинекологическое отделение пациентка жаловалась на боли в промежности, затруднение передвижения, дизурические расстройства, боли при акте дефекации.

При физикальном обследовании выявлена опухоль, исходящая из задней стенки влагалища размерами 9×9×8 см с выраженной инфильтрацией стенок влагалища, зловонным запахом, явлениями распада опухоли, вторичным инфицированием (рис. 1).

Гинекологический анамнез: месячные с 14 лет, по 4–5 дней, через 28 дней. Менопауза с 52 лет. Беременностей всего 5, из них родов — 2, медицинских аборт — 3.

Вредные привычки отрицает, наследственность не отрицана. Телосложение гиперстеническое, рост 159 см., вес 70 кг, ИМТ = 28. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца ритмичные, пульс 80 ударов в минуту, артериальное давление — 140/90 мм рт. ст., частота дыхания — 18 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы.

Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень физикально не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание учащено, стул регулярный, болезненный.

По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза без контрастирования от 04.07.2018: в области наружных половых органов определяется многоузловое объемное образование с бугристыми



Рисунок 1. Опухоль, исходящая из задней стенки влагалища, в нижней трети с распадом
Figure 1. Tumour developing from posterior vaginal wall, with lysis in the lower third

контурами, неоднородной структуры, общими размерами 88×88×65 мм. Образование распространяется на перианальную область, отдавливает анальный проход кзади. Культия влагалища, шейка мочевого пузыря и уретра не дифференцируются. Подвздошные сосуды расположены обычно, без особенностей. Периферические и тазовые лимфоузлы не увеличены, генерируют изоинтенсивный МР-сигнал. Данных за регионарное метастазирование не получено.

В клинических анализах отмечается лейкоцитоз — $27,3 \times 10^9/\text{л}$. Других клинически значимых изменений не выявлено. Общий анализ крови от 03.07.2018: лейкоциты — $27,3 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты — $4,34 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 117 г/л; гематокрит — 36,0%; тромбоциты — $330 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ — 50 мм/час.

Биохимический анализ крови от 03.07.2018: общий белок — 75 г/л; альбумины — 34 г/л; общий билирубин — 12,4 мкмоль/л; глюкоза — 6,13 ммоль/л; креатинин — 88 мкмоль/л; мочевина — 10,5 ммоль/л; холестерин — 4,41 ммоль/л.

Коагулограмма от 03.07.2018: протромбиновое время по Квику — 98%; МНО — 1,01; АПТВ — 29 с; РФМК — 9,0%; фибриноген — 6,9 г/л; этаноловая проба — отриц. Общий анализ мочи от 03.07.2018 в пределах нормы.

ЭКГ в 12 стандартных отведениях: ритм синусовый, ЧСС 79 уд. в мин, полная блокада правой ветви пучка Гиса.

По ЭхоКГ фракция выброса левого желудочка составила 60%.

Сопутствующие заболевания: ИБС, стенокардия напряжения, ФК III. Гипертоническая болезнь III ст., ст. II, р. IV. Катаральный эзофагит, недостаточность кардии, атрофический гастрит, поверхностный дуоденит.

После предоперационной подготовки 05.07.2018 под эндотрахеальным наркозом произведена операция: комбинированное удаление опухоли задней стенки влагалища с резекцией передней стенки прямой кишки, наложение превентивной трансверзостомы. Дефект стенки прямой кишки ушит двухрядным швом викрилом на атравматической игле в поперечном направлении без сужения ее просвета.

Продолжительность операции — 125 мин. Кровопотеря 100 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилась инфузионная, антибактериальная терапия, профилактика тромботических осложнений. Заживление послеоперационной раны первичным натяжением (рис. 2, 3).

Макропрепарат: опухоль 9×9×8 см, с распадом, вторичным инфицированием, с участком стенки прямой кишки, слизистой влагалища.

Гистологическое исследование: ангиосаркома с распадом (рис 4, 5). Опухоль представлена инфильтрирующими солидными комплексами клеток эпителиоидной формы с обильной эозинофильной цитоплазмой, крупными ядрами с хорошо различимыми ядрышками. В части клеток — фигуры митоза. Строма скудная с щелевидными полостями, выстланными эндотелием.

Иммуногистохимическое исследование: ангиосаркома слабой степени злокачественности (Ki-67 пролиферативная активность — 25 %).

Пациентка выписана на 14-е сутки после оперативного лечения в удовлетворительном состоянии с основным диагнозом: Метастатический первично-множественный рак эндометрия ст. IB гр. III G2T_{1b}N₀M₀. Ангиосаркома влагалища ст. IB гр. III G₁T_{2a}N₀M₀ (TNM 7-е издание, 2011 г.).

Сопутствующий диагноз: ИБС, стенокардия напряжения, ФК III. Гипертоническая болезнь III ст., ст. II, р. IV. Катаральный эзофагит, недостаточность кардии, атрофический гастрит, поверхностный дуоденит.

При выписке из стационара рекомендована консультация радиолога для определения возможности адъювантной лучевой терапии с учетом ранее полученной дозы.

Закрытие превентивной трансверзостомы после окончания специального лечения в случае отсутствия местного рецидива.

Результаты и обсуждение

Ангиосаркома влагалища — редкая злокачественная опухоль. В приведенном наблюдении развитие злокачественной мягкотканной опухоли, вероятно, связано с ранее проведенной лучевой терапией. Пациентке 28 лет назад проведен курс лучевой лечения по поводу гинекологического рака. Чувствительность ангиосаркомы к химиотерапии сомнительна, также ограничены возможности лучевой терапии ввиду анамнеза и наличия распадающейся опухоли. В дан-

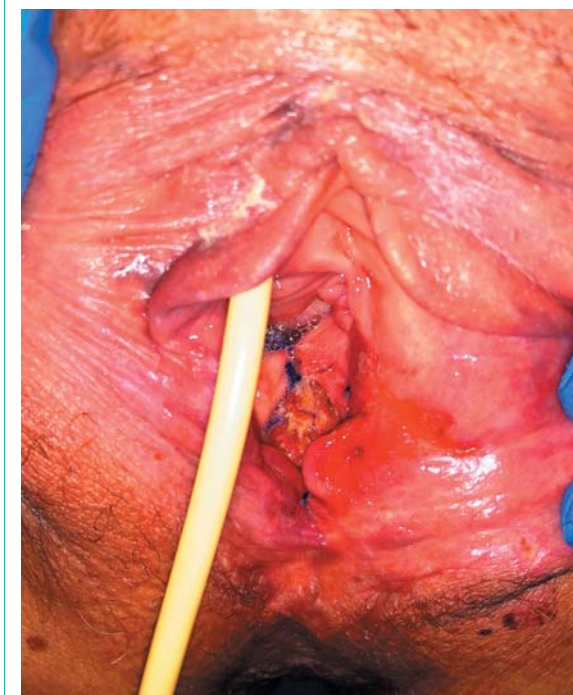


Рисунок 2. Вид послеоперационной раны на 3-и сутки после операции
Figure 2. Postoperative wound, 3rd day after surgery



Рисунок 3. Вид послеоперационной раны на 10-е сутки после операции
Figure 3. Postoperative wound, 10th day after surgery

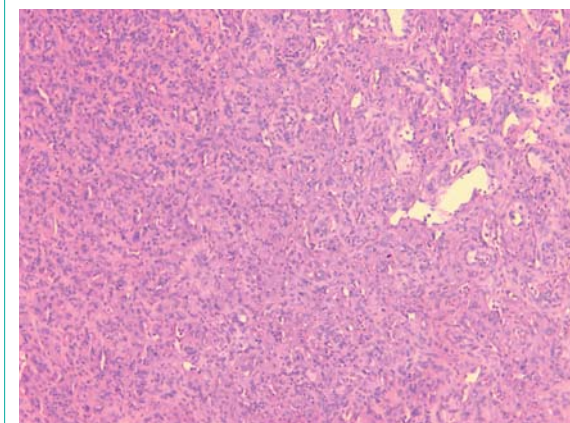


Рисунок 4А. Микропрепарат. ×100. Окраска гематоксилин-эозином
Figure 4A. Microsection, ×100. Haematoxylin-eosin

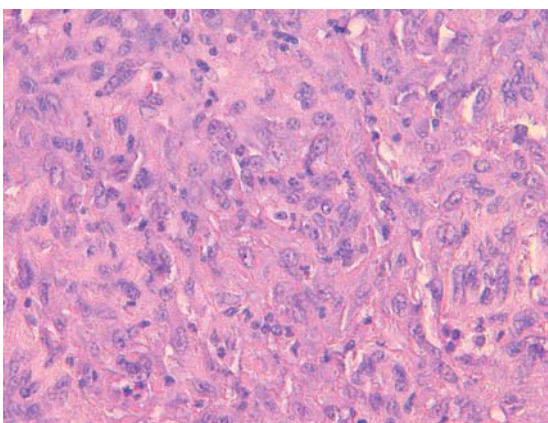


Рисунок 4Б. Микропрепарат. ×400. Окраска гематоксилин-эозином
Figure 4B. Microsection, ×400. Haematoxylin-eosin

ном случае хирургическое лечение является ведущим методом, позволяющим достичь определенных результатов. С учетом прорастания опухоли в стенку прямой кишки потребовалось наложение превентивной трансверзостомы, заживление послеоперационной раны без осложнений.

Заключение

Приведенный клинический случай демонстрирует возможность возникновения злокачественных опухолей

влагалища после ранее проведенной лучевой терапии по поводу генитального рака.

Хирургическое лечение является методом выбора для данной категории больных и позволяет достичь контроля за локальным проявлением заболевания.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Patil R.R., Vijay N.R., Joshi S. An unusual presentation of vaginal leiomyoma. *J Midlife Health*. 2019;10(4):204–5. DOI: 10.4103/jmh.JMH_40_19
- Devereaux K.A., Schoolmeester J.K. Smooth muscle tumors of the female genital tract. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(2):397–455. DOI: 10.1016/j.path.2019.02.004
- Cao S., Liu Y., Bai X., Wang L. A case report of uterine leiomyosarcoma. *Onco Targets Ther*. 2019;12:8583–6. DOI: 10.2147/OTT.S218222
- Sun C., Zou J., Wang Q., Wang Q., Han L., Batchu N., et al. Review of the pathophysiology, diagnosis, and therapy of vulvar leiomyoma, a rare gynecological tumor. *J Int Med Res*. 2018;46(2):663–74. DOI: 10.1177/0300060517721796
- Harada K., Ishikawa Y., Fujiwara H., Ishihara G. Female paraurethral leiomyoma successfully excised through a vaginal approach: A case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(6):1174–6. DOI: 10.1111/jog.13641
- Sayeed S., Xing D., Jenkins S.M., Weisman P.S., Buehler D., Warmke L., et al. Criteria for risk stratification of vulvar and vaginal smooth muscle tumors: an evaluation of 71 cases comparing proposed classification systems. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(1):84–94. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000920
- Viau M., Plante M., Renaud M.C., Grondin K., Morin C. Proposed novel nomenclature of vulvar smooth muscle tumors; a case of Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential (STUMP) of the vulva. *Gynecol Oncol Rep*. 2017;20:1–3. DOI: 10.1016/j.gore.2017.01.006
- Egbe T.O., Kobenge F.M., Metogo J.A.M., Manka'a Wankie E., Tolefac P.N., Belley-Priso E. Vaginal leiomyoma: medical imaging and diagnosis in a resource low tertiary hospital: case report. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):12. DOI: 10.1186/s12905-020-0883-2
- Almond L.M., Charalampakis M., Ford S.J., Gourevitch D., Desai A. Myeloid sarcoma: presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(5):263–7. DOI: 10.1016/j.clml.2017.02.027
- Kaur V., Swami A., Alapat D., Abdallah A.O., Motwani P., Hutchins L.F., et al. Clinical characteristics, molecular profile and outcomes of myeloid sarcoma: a single institution experience over 13 years. *Hematology*. 2018;23(1):17–24. DOI: 10.1080/10245332.2017.1333275
- Wang H.Q., Li J. Clinicopathological features of myeloid sarcoma: report of 39 cases and literature review. *Pathol Res Pract*. 2016;212(9):817–24. DOI: 10.1016/j.prp.2016.06.014
- Pileri S.A., Ascani S., Cox M.C., Campidelli C., Bacci F., Piccioli M., et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia*. 2007;21(2):340–50. DOI: 10.1038/sj.leu.2404491
- Voruz S., Cairoli A., Naveiras O., de Leval L., Missiaglia E., Homicsko K., et al. Response to MEK inhibition with trametinib and tyrosine kinase inhibition with imatinib in multifocal histiocytic sarcoma. *Haematologica*. 2018;103(1):e39–41. DOI: 10.3324/haematol.2017.179150
- Hayase E., Kurosawa M., Yonezumi M., Suzuki S., Suzuki H. Aggressive sporadic histiocytic sarcoma with immunoglobulin heavy chain gene rearrangement and t(14;18). *Int J Hematol*. 2010;92(4):659–63. DOI: 10.1007/s12185-010-0704-8
- Сафронова К.В., Артемьева А.С., Козлова Е.Н., Сидорук А.А., Кутушева Г.Ф., Бахидзе Е.В. и др. Редкие злокачественные опухоли вульвы (саркомы, меланома, болезнь Педжета). Акушерство и гинекология. 2020;(S1):121–130. DOI: 10.18565/aig.2020.1suppl.121-130
- Филатова Е.И. Первичный рак влагалища. Диагностика и лечебная тактика. Практическая онкология. 2006;7(4):228–35.

References

- Patil R.R., Vijay N.R., Joshi S. An unusual presentation of vaginal leiomyoma. *J Midlife Health*. 2019;10(4):204–5. DOI: 10.4103/jmh.JMH_40_19
- Devereaux K.A., Schoolmeester J.K. Smooth muscle tumors of the female genital tract. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(2):397–455. DOI: 10.1016/j.path.2019.02.004
- Cao S., Liu Y., Bai X., Wang L. A case report of uterine leiomyosarcoma. *Onco Targets Ther*. 2019;12:8583–6. DOI: 10.2147/OTT.S218222
- Sun C., Zou J., Wang Q., Wang Q., Han L., Batchu N., et al. Review of the pathophysiology, diagnosis, and therapy of vulvar leiomyoma, a rare gynecological tumor. *J Int Med Res*. 2018;46(2):663–74. DOI: 10.1177/0300060517721796
- Harada K., Ishikawa Y., Fujiwara H., Ishihara G. Female paraurethral leiomyoma successfully excised through a vaginal approach: A case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(6):1174–6. DOI: 10.1111/jog.13641
- Sayeed S., Xing D., Jenkins S.M., Weisman P.S., Buehler D., Warmke L., et al. Criteria for risk stratification of vulvar and vaginal smooth muscle tumors: an evaluation of 71 cases comparing proposed classification systems. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(1):84–94. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000920
- Viau M., Plante M., Renaud M.C., Grondin K., Morin C. Proposed novel nomenclature of vulvar smooth muscle tumors; a case of Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential (STUMP) of the vulva. *Gynecol Oncol Rep*. 2017;20:1–3. DOI: 10.1016/j.gore.2017.01.006
- Egbe T.O., Kobenge F.M., Metogo J.A.M., Manka'a Wankie E., Tolefac P.N., Belley-Priso E. Vaginal leiomyoma: medical imaging and diagnosis in a resource low tertiary hospital: case report. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):12. DOI: 10.1186/s12905-020-0883-2
- Almond L.M., Charalampakis M., Ford S.J., Gourevitch D., Desai A. Myeloid sarcoma: presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(5):263–7. DOI: 10.1016/j.clml.2017.02.027
- Kaur V., Swami A., Alapat D., Abdallah A.O., Motwani P., Hutchins L.F., et al. Clinical characteristics, molecular profile and outcomes of myeloid sarcoma: a single institution experience over 13 years. *Hematology*. 2018;23(1):17–24. DOI: 10.1080/10245332.2017.1333275
- Wang H.Q., Li J. Clinicopathological features of myeloid sarcoma: report of 39 cases and literature review. *Pathol Res Pract*. 2016;212(9):817–24. DOI: 10.1016/j.prp.2016.06.014
- Pileri S.A., Ascani S., Cox M.C., Campidelli C., Bacci F., Piccioli M., et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia*. 2007;21(2):340–50. DOI: 10.1038/sj.leu.2404491
- Voruz S., Cairoli A., Naveiras O., de Leval L., Missiaglia E., Homicsko K., et al. Response to MEK inhibition with trametinib and tyrosine kinase inhibition with imatinib in multifocal histiocytic sarcoma. *Haematologica*. 2018;103(1):e39–41. DOI: 10.3324/haematol.2017.179150
- Hayase E., Kurosawa M., Yonezumi M., Suzuki S., Suzuki H. Aggressive sporadic histiocytic sarcoma with immunoglobulin heavy chain gene rearrangement and t(14;18). *Int J Hematol*. 2010;92(4):659–63. DOI: 10.1007/s12185-010-0704-8
- Safronova K.V., Artemieva A.S., Kozlova E.N., Sidoruk A.A., Kutshева G.F., Bakhidze E.V., et al. Rare vulvar malignancies: sarcomas, melanoma, Paget's disease. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(S1):121–130 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.1suppl.121-130
- Filatova E.I. Primary vaginal cancer. Diagnostics and treatment tactics. *Practical oncology*. 2006;7(4):228–35 (In Russ.).

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-149-153>



Лапароскопическая аппендэктомия с использованием погружного способа обработки культи червеобразного отростка у пациента с аномалией червеобразного отростка

С. П. Мужиков, М. Ю. Еременко, В. В. Шефер, Е. Э. Селезнева

Клиника Екатерининская, Россия, Краснодар

Контакты: Еременко Марина Юрьевна, e-mail: eremkamarinka@mail.ru, тел.: 89189307775

Аннотация

Введение. Острый аппендицит — распространенная экстренная хирургическая патология, «золотым стандартом» его лечения является лапароскопическая аппендэктомия.

Цель исследования: демонстрация клинического случая лапароскопической аппендэктомии с использованием погружного способа обработки культи червеобразного отростка у пациента с аномалией червеобразного отростка.

Материалы и методы. В хирургический стационар клиники Екатерининской в июне 2019 года в экстренном порядке поступила пациентка К. с клинической картиной острого аппендицита. Данные клиники, анамнеза заболевания, инструментальных исследований и лабораторных исследований соответствовали острому аппендициту.

Результаты и обсуждение. Пациентке выполнена операция в экстренном порядке. Интраоперационная картина соответствовала острому флегмонозному аппендициту, выявлена аномалия строения червеобразного отростка (широкое конусовидное основание червеобразного отростка). Выбран погружной способ обработки культи червеобразного отростка. В литературных источниках ведутся споры о выборе способа обработки культи червеобразного отростка. Погружной метод обработки является для нас методом выбора, выполним и безопасен в данном клиническом случае. Данный метод требует технических навыков от хирурга.

Заключение. Продемонстрирован клинический случай лапароскопической аппендэктомии с использованием погружного способа обработки культи червеобразного отростка у пациента с аномалией червеобразного отростка. В данном клиническом случае погружной способ обработки культи червеобразного отростка, несмотря на аномалию развития аппендикса, явился безопасным, что привело к отсутствию осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: острый аппендицит, лапароскопическая аппендэктомия, червеобразный отросток, культя червеобразного отростка, погружной способ обработки культи червеобразного отростка

Для цитирования: Мужиков С. П., Еременко М. Ю., Шефер В. В., Селезнева Е. Э. Лапароскопическая аппендэктомия с использованием погружного способа обработки культи червеобразного отростка у пациента с аномалией червеобразного отростка. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2): 149–153. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-149-153>

Мужиков Станислав Петрович — к. м. н., врач-хирург, e-mail: stas200682@mail.ru, тел.: 89184773419, orcid.org/0000-0002-0760-9762
Еременко Марина Юрьевна — врач-хирург, e-mail: eremkamarinka@mail.ru, тел.: 89189307775, orcid.org/0000-0002-9183-6393
Шефер Виктория Владимировна — к. м. н., хирургический стационар, e-mail: v.shefer@clinic23.ru, orcid.org/0000-0001-7736-2753
Селезнева Елена Эдуардовна — главный врач, e-mail: e.selezneva@clinic23.ru, orcid.org/0000-0002-9647-9815

Laparoscopic Appendectomy with Immersive Appendiceal Stump Closure in Patient with Vermiform Appendix Abnormality

Stanislav P. Muzhikov —
Cand. Sci. (Med.), Surgeon,
e-mail: stas200682@mail.ru,
tel.: 89184773419, orcid.org/0000-0002-0760-9762

Marina Yu. Eremenko — Surgeon,
e-mail: eremkamarinka@mail.ru,
tel.: 89189307775, orcid.org/0000-0002-9183-6393

Victoria V. Shefer — Cand. Sci. (Med.), Surgical Hospital,
e-mail: v.shefer@clinic23.ru, orcid.org/0000-0001-7736-2753

Elena E. Selezneva — Head Doctor,
e-mail: e.selezneva@clinic23.ru, orcid.org/0000-0002-9647-9815

Stanislav P. Muzhikov, Marina Yu. Eremenko, Viktoriya V. Shefer, Elena E. Selezneva

Ekaterininskaya Clinic, Krasnodar, Russian Federation

Contacts: Marina Yu. Eremenko, e-mail: eremkamarinka@mail.ru, tel.: 89189307775

Abstract

Background. Acute appendicitis is a common emergency surgical pathology, with laparoscopic appendectomy being the “gold standard” in its treatment.

Aim. We report a clinical case of laparoscopic appendectomy with immersive appendiceal stump closure in a patient with vermiform appendix abnormality.

Materials and methods. Patient K. was emergently admitted to the Surgical Hospital of Ekaterininskaya Clinic in June 2019 with a clinical picture of acute appendicitis. Symptoms, disease anamnesis, instrumental and laboratory examinations conformed to acute appendicitis.

Results and discussion. The patient was rendered an emergent surgery. Intraoperative picture corresponded to acute phlegmonous appendicitis with malformation (a wide conical base) of the vermiform appendix. Immersive appendiceal stump closure was chosen as treatment. Alternative opinions coexist on justifying a particular appendiceal stump closure strategy. Immersive treatment is our method of choice in terms of implementation and safety in the particular clinical case. This method requires the surgeon’s technical experience.

Conclusion. A clinical case is reported of performing laparoscopic appendectomy with immersive appendiceal stump closure in a patient with vermiform appendix malformation. Despite the appendix abnormality, immersive treatment of the appendiceal stump was justified as safe in this case and entailed no complications in postoperative period.

Keywords: acute appendicitis, laparoscopic appendectomy, appendiceal stump, immersive appendiceal stump closure

For citation: Muzhikov S.P., Eremenko M.Yu., Shefer V.V., Selezneva E.E. Laparoscopic Appendectomy with Immersive Appendiceal Stump Closure in Patient with Vermiform Appendix Abnormality. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):149–153. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-149-153>

Введение

Лапароскопическая аппендэктомия является «золотым стандартом» в лечении острого аппендицита [1, 2]. Это высокотехнологичная операция, наименее травматичная, сопровождается невыраженным болевым синдромом [2–4], что сокращает сроки реабилитации [2, 4–6]. Существует несколько способов обработки культи червеобразного отростка: лигатурный, погружной, клипаторный, аппаратный, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [5, 7–9]. Лидируют из них погружная лапароскопическая аппендэктомия и лапароскопическая аппендэктомия лигатурным способом [10, 11].

В литературе ведутся споры о выборе способа обработки культи червеобразного отростка [7, 9–11]. Что касается лигирования червеобразного отростка титановыми клипсами, у нас есть сомнения в безопасности данного метода в связи с особенностью клипатора и клипс, невозможности контроля степени сжатия, невозможности обеспечить должную фиксацию тканей при выраженном отеке тканей. Аппаратный метод экономически более невыгодный, повышает себестоимость операции, в данной статье не рассматривался.

Цель исследования: демонстрация клинического случая погружного способа обработки культи червеобразного отростка при лапароскопической аппендэктомии в клинике Екатеринбургской по поводу острого аппендицита с интраоперационно выявленной аномалией червеобразного отростка.

Материалы и методы

В клинику Екатеринбургскую в июне 2019 года в экстренном порядке поступила пациентка К. 35 лет с жалобами на боли в правой подвздошной области.

Из анамнеза: заболела 3 дня назад, когда стали беспокоить боли в эпигастральной области, которые после сместились в правую подвздошную область, тошнота, повышение температуры до 38 °С. Живот при пальпации локально болезненный в правой подвздошной области, положительные симптомы Воскресенского, Образцова, синдром Кохера.

Общий анализ крови: лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. При выполнении УЗИ органов брюшной полости (ОБП): червеобразный отросток увеличен в размере, напряжен, перистальтика отсутствует. Свободная жидкость визуализируется в правой подвздошной области до 100 мл.

Пациентке выставлен диагноз «острый аппендицит», госпитализирована для экстренного оперативного вмешательства. Проведена предоперационная подготовка. Пациентке показана лапароскопическая аппендэктомия. Под комбинированным эндотрахеальным наркозом после обработки операционного поля установлен троакар в параумбиликальной области, введена оптическая система, выполнена ревизия брюшной полости: в правой подвздошной области визуализирован напряженный увеличенный в размерах червеобразный отросток с инъецированными сосудами, налетом фибрина. В правой подвздошной области ограниченный мутный выпот до 100 мл. Установлены дополнительные лапаропорты: стандартный 5 мм лапаропорт устанавливается

по срединной линии в надлобковой области (с обязательным визуальным контролем переходной складки мочевого пузыря со стороны брюшной полости), стандартный 10 мм троакар устанавливается в правой подреберной области (на основании анатомических особенностей пациента и личного выбора хирурга). Мутный выпот аспирирован электроотсосом, взят посев на флору и чувствительность к антибиотикам.

При дальнейшей ревизии: выполнена тракция червеобразного отростка зажимом, червеобразный отросток длиной до 5 см конусовидной формы, основание червеобразного отростка расширено до 2 см, стенки червеобразного отростка утолщены, плотные (рис. 1). Брыжейка червеобразного отростка лигирована нерассасывающейся нитью, отсечена электрокоагуляцией.

Для снижения риска послеоперационных осложнений, учитывая анатомические особенности, методом выбора явился погружной способ обработки культи червеобразного отростка. Кетгут заведен за основание червеобразного отростка. Сформирован интракорпоральный узел, затянут на основание червеобразного отростка. Учитывая плотность тканей и утолщение стенок, проведен дополнительный визуальный контроль — узел расценен как надежный.

Червеобразный отросток отсечен, помещен в медицинский эвакуатор. Линия отсечения обработана йодом. Выполнен контроль состоятельности узла, тщательная ревизия тканей купола слепой кишки. Сформирован кисетный шов вокруг культи червеобразного отростка с техническими сложностями, учитывая анатомию развития червеобразного отростка (рис. 2).

Культи червеобразного отростка погружена в просвет слепой кишки. Кисет затянут. Дополнительно наложен z-образный шов (рис. 3). Визуальный контроль проходимости илеоцекального угла.

Правая подвздошная область санирована водным раствором антисептика, осушена электроаспиратором. Необходимость повторной санации отсутствует. В правую подвздошную область установлен однопросветный дренаж. Аппендикс в медицинском эвакуаторе удален из брюшной полости через доступ в параумбиликальной области. Рана обработана антисептиком. Уходящая ревизия. Десуфляция. Послойное ушивание ран. Назначена антибактериальная терапия. В первые сутки послеоперационного периода наблюдалось повышение температуры тела до 37,5 °С, живот локально болезненный в области троакарных ран, лабораторные анализы соответствовали нормам. Болевой синдром не требовал купирования наркотическими анальгетиками. Согласно принципам хирургии Fast Track проводилась ранняя активация пациентки, разрешено употребление отвара, сладкого некрепкого чая и киселя в первые сутки после операции. Перед выпиской выполнено УЗИ брюшной полости на свободную жидкость — не выявлено.

Пациентка выписана домой через 2 суток после операции с продолжением курса антибактериальной и обезболивающей терапии, полными рекомендациями по поводу послеоперационной реабилитации, ношения послеоперационного бандажа, режиму питания. Пациентка предупреждена, в каких ситуациях ей следует

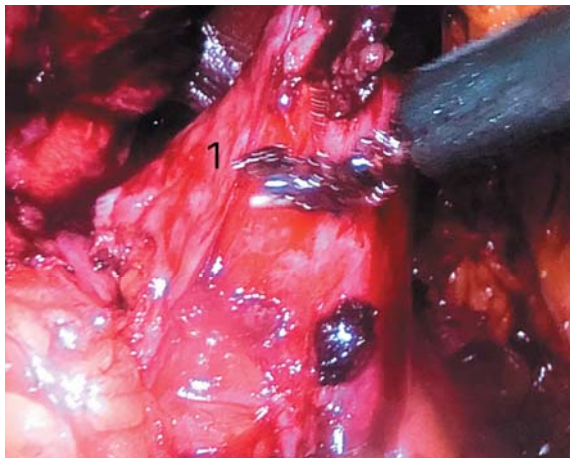


Рисунок 1. Мобилизованный аппендикс: 1 — конусовидное основание червеобразного отростка
Figure 1. Mobilised appendix: 1 — conical base of vermiform appendix

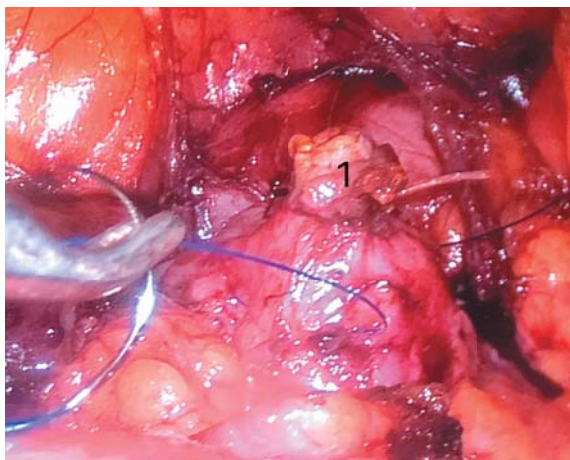


Рисунок 2. Купол слепой кишки: 1 — культя аппендикса
Figure 2. Caecum cupola: 1 — appendiceal stump

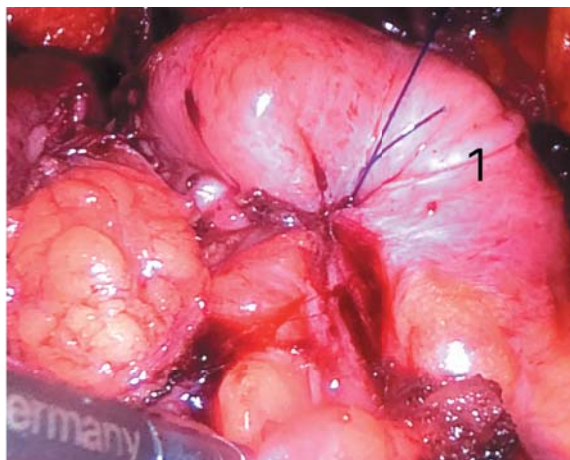


Рисунок 3. Купол слепой кишки: 1 — погруженная культя аппендикса
Figure 3. Caecum cupola: 1 — immersed appendiceal stump

незамедлительно проконсультироваться с хирургом. Смена антибактериальной терапии по результатам посевов не требовалась. Гистологическое исследование соответствовало острому флегмонозному аппендициту. Контрольный осмотр состоялся через 10 суток. Послеоперационный период протекал без особенностей. Швы сняты, послеоперационные раны без признаков воспаления, заживают первичным натяжением.

Результаты и обсуждение

Пациентка К. Поступила в июне 2019 года в клинику Екатерининскую с картиной острого аппендицита. Учитывая анатомические особенности и выраженное воспаление, был выбран наиболее безопасный способ обработки культи червеобразного отростка для уменьшения риска осложнений в послеоперационном периоде. Пациентка выписана через 2 суток после операции в удовлетворительном состоянии. Послеоперационный период протекал без осложнений, реабилитация без особенностей.

Операционная травма не потребовала применения наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде, не повлияла на послеоперационную реабилитацию. Недостатки погружного способа обработки культи червеобразного отростка:

- технически более сложен;
- требует больших навыков от хирурга;
- необходим дополнительный расходный материал;
- незначительное увеличение времени операции и стоимости операции [3, 15].

Учитывая возможности современной медицины, данный метод имеет место быть, может применяться при необходимости.

В литературных источниках ведутся споры о выборе способа обработки культи червеобразного отростка [12–16], безопасности применения погружного способа [13, 14]. Данных об операционной тактике при конусовидно расширенном основании аппендикса не встречается.

Различные непогружные способы обработки основания червеобразного отростка при лапароскопической аппендэктомии могут применяться при всех формах аппендицита [1, 4, 14]. Их преимуществом, по мнению ряда авторов, является сокращение времени операции по сравнению с аппендэктомиями с применением погружного способа обработки червеобразного отростка. Клипирование червеобразного отростка — один из непогружных методов. Недостатком является малый диаметр клипс, что не позволяет использовать этот метод при расширенном основании аппендикса. Также к недостаткам относят высокий риск развития инфильтратов брюшной полости как реакции на инородное тело — клипсу.

Монополярный и биполярный вид коагуляции слизистой культи червеобразного отростка могут использоваться в сочетании с различными неинвагинационными способами обработки основания [2, 10, 11]. О безопасности этих методов ведутся споры, нет единого мнения. Ряд авторов считает, что данные виды коагуляции увеличивают вероятность возникновения инфильтратов правой

подвздошной области в послеоперационном периоде, а также отмечают увеличение риска интраоперационных ятрогенных повреждений [2, 3, 7, 15].

Лигатурный метод аппендэктомии, по мнению некоторых авторов, менее травматичен для купола слепой кишки и легче выполним, чем погружной способ, должен иметь равные права с погружным методом [2–4, 7]. Преимущества погружного способа обработки культи червеобразного отростка: отсутствие риска развития инфильтратов в послеоперационном периоде, возможность его применения при выраженном тифлите, при расширенном основании аппендикса (или при его аномалии, как в данном клиническом случае) [2, 4, 15].

Заклчение

Данный клинический случай доказал эффективность и безопасность использования погружного способа обработки культи червеобразного отростка при наличии аномалии (конусовидного основания аппендикса).

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Уханов А.П., Захаров Д.В., Большаков С.В., Жилин С.А., Леонов А.И., Амбарцумян В.М. Лапароскопическая аппендэктомия — «золотой стандарт» при лечении всех форм острого аппендицита. Эндоскопическая хирургия. 2018;24(2):3–7. DOI: 10.17116/endoskop20182423
- 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. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-3-67-73
- Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов В.М., Сагитов Р.Б., Мехдиев Д.И., Сахаудинов Р.М. Острый аппендицит: клинко-лабораторные, лапароскопические, патоморфологические параллели. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):13–7. DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-1-13-17
- Deng L., Xiong J., Xia Q., Liu F.B., Zhao Y.J., Yu L.Q., et al. Single-incision versus conventional three-incision laparoscopic appendectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Evid Based Med. 2017;10(3):196–206. DOI: 10.3109/13645706.2014.995675
- Haueter R., Schurtz T., Raptis D.A., Clavien P.-A., Zuber M. Meta-analysis of single-port versus conventional cholecystectomy comparing body image and cosmesis. Br J Surg. 2017;104(9):1141–59. DOI: 10.1002/bjs.10574
- Bulian D.R., Kaehler G., Magderburg R., Butters M., Burnhardt J., Roland A., et al. Analysis of the first 217 appendectomies of the German NOTES Registry. Ann Surg. 2017;265:534–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001742
- Zuiki T., Ohki J., Miyahara Y., Hosoya Y., Lefor A.K. Appendiceal stump inversion with a purse-string suture in laparoscopic appendectomy. Ann Laparosc Endosc Surg. 2017;2:76. DOI: 10.21037/ales.2017.03.13
- Lucchi A., Berti P., Grassia M., Siani L.M., Gabbianelli C., Garulli G. Laparoscopic appendectomy: Hem-o-lok versus Endoloop in stump closure. Updates Surg. 2017;69:61–5. DOI: 10.1007/s13304-016-0413-9
- van Rossem C.C., van Geloven A.A., Schreinemacher M.H., Bemelman W.A., Snapshot appendicitis collaborative study group. Endoloops or endostapler use in laparoscopic appendectomy for acute uncomplicated and complicated appendicitis. Surg Endosc. 2017;31:178–84. DOI: 10.1007/s00464-016-4951-5
- Dai L., Shuai. J. Laparoscopic versus open appendectomy in adults and children: a meta-analysis of randomised trials. United Eur Gastroenterol J. 2017;4:542–53. DOI: 10.1177/2050640616661931
- Hanson A.L., Crosby R.D., Basson M.D. Patient preferences for surgery or antibiotics for the treatment of acute appendicitis. JAMA Surg. 2018;153:471–8. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.5310
- Teixeira F. Jr., Netto S., Akaishi E., Utiyama E., Menegozzo C., Rocha M. Acute appendicitis, inflammatory appendiceal mass and the risk of a hidden malignant tumor: A systematic review of the literature. World J Emerg Surg. 2017;12:12. DOI: 10.1186/s13017-017-0122-9
- Loftus T.J., Raymond S.L., Sarosi G.A., Croft C.A., Smith R.S., Efron P.A., et al. Predicting appendiceal tumors among patients with appendicitis. J Trauma Acute Care Surg. 2017;82:771–5. DOI: 10.1097/TA.0000000000001378
- Charyshkin A.L., Yartsev M.M. A new method of treatment for appendiceal stump. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2018;7(2):129–133. (In Russ.) DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-129-133.
- Smirnova M.A., Kutyavina T.A., Styazhkina S.N. Acute phlegmonous appendicitis clinical case. Modern Science. 2020;(4-1):249–51 (In Russ.).



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-154-161>

Клинический и патологоанатомический анализ причин внезапной смерти после планового хирургического лечения

Самородов Александр Владимирович — д.м.н., кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, e-mail: AVSamorodov@gmail.com, orcid.org/0000-0001-9302-499x

Ураков Александр Ливиевич — д.м.н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии, e-mail: urakoval@live.ru, orcid.org/0000-0002-9829-9463

Золотухин Константин Николаевич — к.м.н., анестезиолого-реанимационное отделение № 1, e-mail: lkbros5@mail.ru

Дашкин Равиль Ринатович — Республиканское патологоанатомическое бюро, e-mail: ravil.daschckin@yandex.ru

Исмагилов Наиль Гарифулович — Республиканское патологоанатомическое бюро

Абубакирова Альфия Ирековна — отделение клинической фармакологии

Пахомова Зульфия Расимовна — клиничко-диагностическая лаборатория, e-mail: zpahomova@yandex.ru

Мухаметшина Зульфия Раисовна — клиничко-диагностическая лаборатория

А.В. Самородов¹, А.Л. Ураков², К.Н. Золотухин³, Р.Р. Дашкин³, Н.Г. Исмагилов³, А.И. Абубакирова³, З.Р. Пахомова³, З.Р. Мухаметшина³

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Ижевская государственная медицинская академия, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск

³ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Контакты: Самородов Александр Владимирович, e-mail: AVSamorodov@gmail.com

Аннотация

Введение. Увеличение частоты онкологической патологии, внедрение новых хирургических методов, улучшающих качество и продолжительность жизни, приводят к постоянному росту проводимых некардиохирургических операций у пациентов пожилого возраста. Принимая во внимание тенденцию общего старения населения, кумуляцию коморбидных пациентов, рост пациентов с имплантированными медицинскими девайсами, оценка основных факторов риска развития периоперационных нежелательных событий становится более актуальной.

Материалы и методы. В этой статье на примере клинического случая пожилого пациента представлена распространенность проблемы, подходы к оценке периоперационного риска, методы выявления факторов риска на предоперационном этапе и значение информирования пациента об имеющемся риске.

Результаты и их обсуждение. По результатам патологоанатомического исследования выявлено: атеросклероз коронарных артерий IV стадии 3-й степени. Стеноз просвета левой и правой коронарных артерий до 60–80 %. Разрушение и расслоение поверхности атеросклеротической бляшки в левой коронарной артерии с кровоизлиянием в основание («нестабильная бляшка»). Ишемическая дистрофия миокарда, очаги неравномерного кровенаполнения миокарда. Анализ клинического случая, обзор доступной литературы и американских и европейских руководств по оценке кардиологических рисков пациентов нехирургического профиля демонстрируют необходимость разработки новой версии национальных рекомендаций по периоперационной оценке риска. При такой доработке, по-видимому, необходимо опираться не только на имеющиеся международные рекомендации, но и на результаты последних метаанализов, посвященных прогностической роли стресс-тестов, рутинной коронарной ангиографии и превентивной реканализации миокарда перед хирургическим вмешательством.

Заключение. Таким образом, можно резюмировать, что имеющиеся клинические рекомендации и шкалы оценки рисков не содержат готовых рецептов на все случаи жизни, а могут быть только основой для принятия решения в конкретных клинических ситуациях и не обеспечивают достаточную протекцию пациентов в операционной.

Ключевые слова: пожилые, хирургические операции, периоперационный период, смерть внезапная, факторы риска, инфаркт миокарда, интраоперационные осложнения

Для цитирования: Самородов А. В., Ураков А. Л., Золотухин К. Н., Дашкин Р. Р., Исмагилов Н. Г., Абубакирова А. И., Пахомова З. Р., Мухаметшина З. Р. Клинический и патологоанатомический анализ причин внезапной смерти после планового хирургического лечения. Креативная хирургия и онкология. 2020;10 (2): 154–161. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-154-161>

Clinical and Pathological Analysis of Sudden Death after Planned Surgery

Aleksandr V. Samorodov¹, Aleksandr L. Urakov², Konstantin N. Zolotukhin³, Ravil R. Dashkin³, Nail G. Ismagilov³, Alfiya I. Abubakirova³, Zulfiya R. Pakhomova³, Zulfiya R. Mukhametshina³

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

³ G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

Contacts: Aleksandr V. Samorodov, e-mail: AVSamorodov@gmail.com

Abstract

Introduction. The growth of oncological morbidity and the advent of novel surgery methods to improve quality of life and longevity entail a steady growth of noncardiac surgery in elderly patients. Provided the general aging of the population, an increase in the number of comorbid patients and a growing use of medical implanted devices, the assessment of main risk factors for perioperative complications acquires a higher relevance.

Materials and methods. On the basis of a clinical case of an elderly patient, approaches to perioperative risk assessment; methods for risk factor isolation during the preoperative stage; and the importance of informing the patient about the incurred risk are discussed.

Results and discussion. A postmortem examination established stage IV coronary atherosclerosis of 3rd degree, stenosis of left and right coronary artery lumen to 60–80%, atherosclerotic plaque wall ruptures in the left coronary artery with haemorrhage into the base (“unstable plaque”), ischemic myocardial dystrophy, pockets of abnormal myocardial blood flow. The conducted analysis of the clinical case, along with a review of existing literature sources and American and European guidelines for cardiac risk assessment in non-surgical patients, demonstrates the need for updating domestic recommendations on perioperative risk assessment. Such a revision should complement the current international experience with the meta-analysis of the prognostic value of stress tests, routine coronary angiography and preventive pre-surgical coronary recanalisation.

Conclusion. It can be concluded that the existing clinical recommendations and risk assessment scales fail to provide immediate solutions to ensure sufficient patient's safety in the operating room; rather, these documents should only be considered as a vector for decision making in particular clinical circumstances.

Keywords: elderly patients, surgical treatment, perioperative period, sudden death, risk factors, myocardial infarction, intraoperative complications

For citation: Samorodov A.V., Urakov A.L., Zolotukhin K.N., Dashkin R.R., Ismagilov N.G., Abubakirova A.I., Pakhomova Z.R., Mukhametshina Z.R. Clinical and Pathological Analysis of Sudden Death after Planned Surgery. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2): 154–161. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-154-161>

Aleksandr V. Samorodov — Dr. Sci. (Med.), Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of Advanced Professional Education, e-mail: AVSamorodov@gmail.com, orcid.org/0000-0001-9302-499x
Aleksandr L. Urakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General and Clinical Pharmacology, e-mail: urakoval@live.ru, orcid.org/0000-0002-9829-9463

Konstantin N. Zolotukhin — Cand. Sci. (Med.), Department of Anaesthesiology and Critical Care No. 1, e-mail: lkbro5@mail.ru

Ravil R. Dashkin — Republican Morbid Anatomy Bureau, e-mail: ravil.daschkin@yandex.ru

Nail G. Ismagilov — Republican Morbid Anatomy Bureau

Alfiya I. Abubakirova — Department of Clinical Pharmacology

Zulfiya R. Pakhomova — Clinical and Diagnostic Laboratory, e-mail: zpahomova@yandex.ru

Zulfiya R. Mukhametshina — Clinical and Diagnostic Laboratory

Введение

Увеличение частоты онкологической патологии, внедрение новых хирургических методов, улучшающих качество и продолжительность жизни (эндопротезирование суставов, устранение геморроидальных узлов, пластические операции и т.д.), приводят к постоянному росту числа некардиохирургических операций у пациентов старшей возрастной группы [1]. Однако любое хирургическое вмешательство сопряжено с определенными рисками. И если принимать во внимание тенденцию общего старения населения, кумуляцию коморбидных пациентов, рост числа пациентов с имплантированными медицинскими девайсами, оценка основных факторов риска развития периоперационных нежелательных событий становится более актуальной [2, 3]. В этой статье на примере клинического случая летального исхода пожилого пациента мы рассмотрим распространенность проблемы, подходы к оценке периоперационного риска, методы выявления факторов риска на предоперационном этапе и значение информирования об имеющемся риске пациента.

Материалы и методы

Клинический случай. Пациент Б., 69 лет, поступил в ГБУЗ РКБ им Г.Г. Куватова на плановое оперативное лечение с диагнозом: доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Надлобковый мочепузырный свищ.

Анамнез заболевания: болеет более 4-х лет, никогда не наблюдался у специалистов, никакого лечения не получал. В декабре 2019 года случилась острая задержка мочи, по поводу чего ему была выполнена экстренно эпицистостомия по месту жительства в центральной районной больнице. После дообследования пациент был маршрутизирован в ГБУЗ РКБ им Г.Г. Куватова для проведения высокотехнологической помощи — чреспузырной аденомэктомии.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования:

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 70 в минуту.

Трансторакальная эхокардиоскопия: уплотнение стенок аорты. Сократительная функция миокарда сохранена. Незначительная дилатация обоих желудочков. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу. Незначительная эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. ФВ — 67 %.

УДС вен нижних конечностей: магистральной патологии вен нижних конечностей не выявлено.

ТРУЗИ: объем предстательной железы 224,2 см³.

Консультация кардиолога: гипертоническая болезнь II, ст. 1, риск 3. На момент осмотра противопоказаний к оперативному вмешательству нет.

После стандартной премедикации пациент в 9.30 транспортирован в операционную. Установлен периферический катетер Vasofix Certo 16G (B. Braun, Германия). Индукция осуществлена в виде медленной внутривенной болюсной инъекции пропофола с интервалом 10 секунд в дозе 3,0 мг/кг массы тела. На фоне миоплегии после преоксигенации (O₂ — 100 %) произведена интубация

трахеи интубационной трубкой 8,0 без особенностей. Миорелаксация на этапах вводного и основного наркозов проводилась болюсным введением рокурония бромида. ИВЛ аппаратом Datex Ohmeda Aespire/5, после интубации трахеи подключили ингаляцию севофлурана в объемной дозе 1,5–2,5 %. Центральная аналгезия поддерживалась введением субнаркологических доз фентанила 2,0–2,5 мкг/кг.

После трехкратной обработки операционного поля спиртовым раствором хлоргексидина под эндотрахеальным наркозом разрез кожи над лоном 10 см. Послойно выделен надлобковый мочепузырный свищ до мочевого пузыря, иссечен, остро выделена предпузырная клетчатка. Тупым и острым путем выделена передняя стенка мочевого пузыря. Стенка мочевого пузыря взята на держалки. Мочевой пузырь вскрыт. Стенка мочевого пузыря взята на держалки, вскрыта, в полости мочевого пузыря определяется больших размеров средняя доля, пролабирующая в просвет мочевого пузыря. Решено выполнить чреспузырную аденомэктомию. Далее выполнено пальцевое выщипывание аденомы средней, правой и левой долей предстательной железы последовательно. Ревизия ложа. Шейка сформирована узловыми викриловыми швами № 3. Через уретру выведен катетер, гематурия ch 22, раздут баллон до 35 мл, натянут. Гемостаз адекватный. Через верхушку мочевого пузыря установлена цистостома (катетер Фолея ch 20). Уретральный катетер фиксирован лигатурой. Непрерывным двухрядным викриловым швом достигнута герметичность мочевого пузыря. Цистостома и уретральный катетер промыты, функционируют адекватно. Установлен страховый трубчатый дренаж через контрапертуру, фиксирован к коже. Рана ушита послойно. Адаптивные швы на кожу. Установлена ирригационная система. Ткань удаленной аденомы предстательной железы направлена на гистологическое исследование. Кровопотеря 700 мл. По окончании операции на операционном столе в 10:20 снижение артериального давления до 60/30 мм рт. ст., реанимационные мероприятия в течение 40 минут в полном объеме, без эффекта. В 11:10 констатируется смерть. Выставлен диагноз:

Основное заболевание: ИБС. Острая коронарная смерть: атеросклероз коронарных артерий IV стадии, 3 степени.

Осложнение основного заболевания: острая сердечно-сосудистая недостаточность, остановка сердца. Острое общее венозное полнокровие. Кровоизлияния в надпочечники, легкие, некроз эпителия канальцев почек. Темная жидкая кровь в сердце, аорте, просвете сосудов. Очаги неравномерного кровенаполнения миокарда. Отек головного мозга. Венозное полнокровие и паренхиматозная дистрофия внутренних органов.

Сопутствующие заболевания: ДГПЖ. Надлобковый мочепузырный свищ. Операция: Чреспузырная аденомэктомия. Атеросклероз аорты IV стадии, III степени.

Результаты патологоанатомического исследования. Сердечно-сосудистая система: Проба на воздушную эмболию отрицательная. В полости перикарда до 20 мл

прозрачной жидкости желтого цвета. Эпикард блестящий, гладкий. Консистенция сердечной мышцы плотная. Кровенаполнение полостей сердца: в просвете правого и левого желудочков темная жидкая кровь в небольшом количестве. Толщина стенки желудочка левого 1,7 см, правого — 0,3 см. Толщина межжелудочковой перегородки 1,2 см, эндокард гладкий, блестящий. Правые и левые отделы сердца незначительно расширены. На разрезе миокард по передней и задней стенке левого желудочка коричневого цвета с участками светло-коричневого цвета, очагами неравномерного кровенаполнения, влажный, блестящий. Межжелудочковая перегородка с очагами неравномерного кровенаполнения. Папиллярные мышцы гипертрофированы. Клапаны сердца: фиброзные кольца и створки аортального и митрального клапанов уплотнены. Венечные артерии — устья проходимы, просвет зияет с наличием липидных пятен и полосок. Левая венечная артерия (огигающая и передняя межжелудочковая ветви): стенки утолщены, кальцинированы, интима с липидными полосками, пятнами и фиброзными бляшками. В огигающей ветви имеется нестабильная атеросклеротическая бляшка с разрывом покрышки и кровоизлиянием. Стеноз левой венечной артерии: передней межжелудочковой ветви до 75% на различном протяжении, огигающей ветви до 80%. Правая венечная артерия: стенки утолщены, кальцинированы, интима с липидными полосками, пятнами и фиброзными бляшками. Стеноз правой венечной артерии до 60%. Аорта в просвете содержит жидкую кровь. В восходящем, грудном отделе интима желтого цвета, с липидными пятнами и полосками, фиброзными бляшками. В брюшном отделе с липидными пятнами и полосками, фиброзными бляшками, наличием единичных кальцинатов в стенке. В просвете верхней и нижней полых вен темная жидкая кровь. В сосудах нижних конечностей темная жидкая кровь, тромбы отсутствуют.

Результаты гистологического исследования

Головной мозг: периваскулярный и перичеллюлярный отек, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, дистрофические изменения клеток. Гипофиз — нормального гистологического строения.

Сердце: выраженный интерстициальный отек, паретическое расширение и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, полнокровие расширенных вен, фрагментация мышечных волокон, гипертрофия кардиомиоцитов. Определяются очаговые диапедезные кровоизлияния (рис. 1).

Также визуализируются очаги липидизации миокарда, межуточного склероза (рис. 2).

При окраске методом ШИК-реакции определяются участки неравномерного распределения гранул гликогена в кардиомиоцитах (рис. 3).

Стенки коронарных артерий с атеросклеротическими изменениями, фиброз средней оболочки с участками отложения кальцинатов. В просвете огигающей артерии имеется нестабильная атеросклеротическая бляшка, частично суживающая просвет, с расслоением

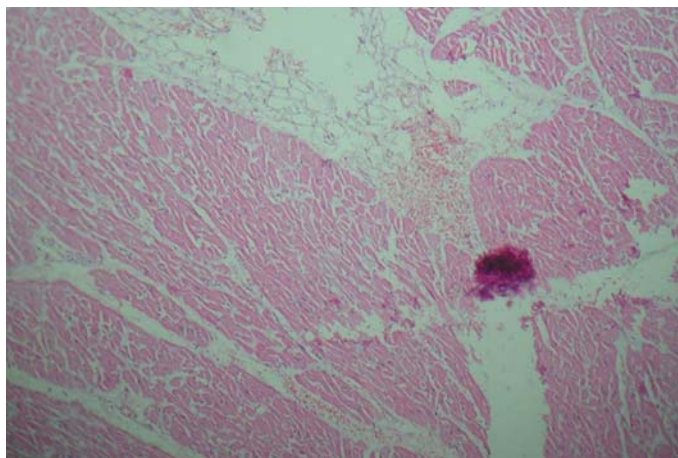


Рисунок 1. Миокард. ×100
Figure 1. Myocard, ×100

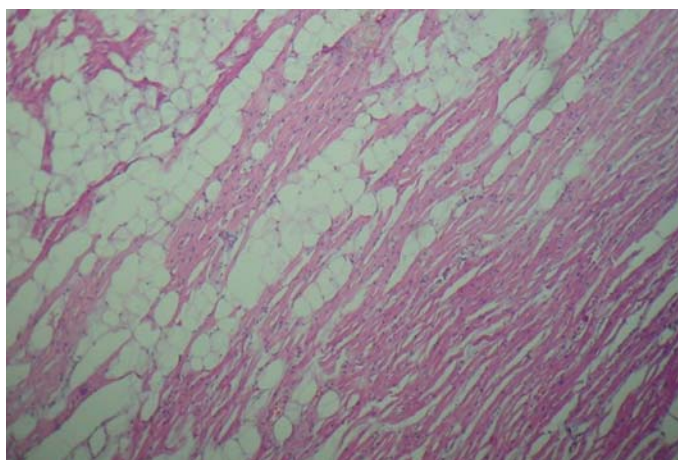


Рисунок 2. Липидизация («ожирение») миокарда — признак гипоксических повреждений. ×400
Figure 2. Myocardial lipidisation ("obesity"), a signature of hypoxia, ×400

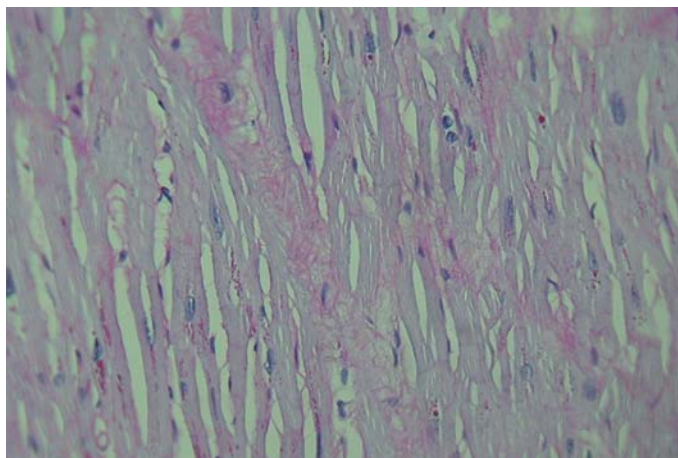


Рисунок 3. ШИК-реакция (неравномерное распределение гранул гликогена в кардиомиоцитах — признак ишемических повреждений)
Figure 3. PAS reaction (uneven glycogen accumulation in cardiomyocytes in ischemia)

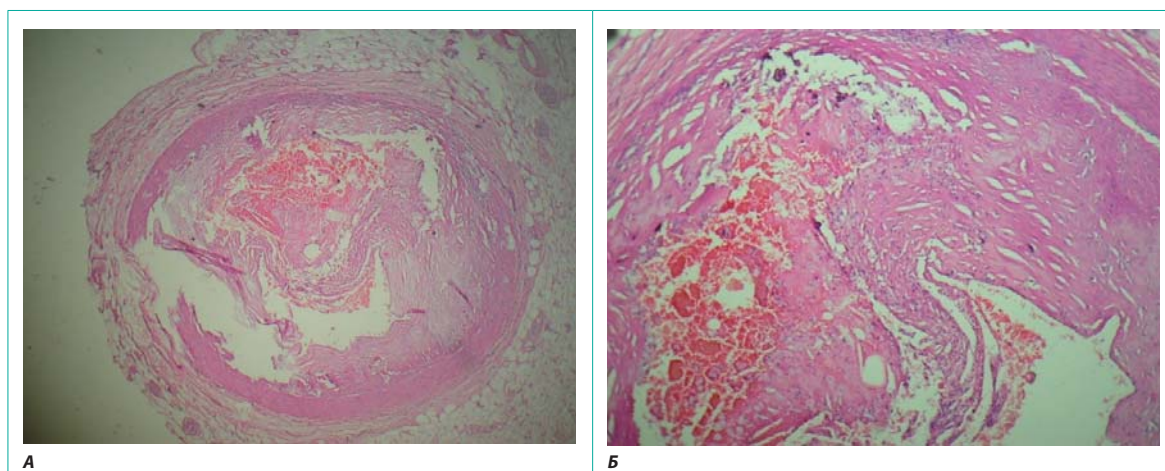


Рисунок 4. Левая коронарная артерия. А — $\times 100$, Б — $\times 400$
Figure 4. Left coronary artery. А — $\times 100$, Б — $\times 400$

и разрывом покрышки и кровоизлиянием в основание, наличием пенистых клеток, тромбоцитов, игольчатых структур кристаллов холестерина (рис. 4 А, Б).

Легкие: слабовыраженный отек. Полнокровие сосудов, стазы и сладж эритроцитов. Очаговые ателектазы и дистелектазы. Очаговые внутриальвеолярные кровоизлияния. В просвете отдельных альвеол клетки слущенного альвеолярного эпителия. Межальвеолярные перегородки местами очагово инфильтрированы лимфоцитами. Альвеолы местами эмфизематозно расширены, перегородки их истончены. Перибронхиальный и периваскулярный склероз. Бронхи и бронхиолы не спазмированы, эпителий местами десквамирован (рис. 5).

Почки: отек, полнокровие сосудов, стазы и сладж эритроцитов. Дистрофические, некробиотические и некротические изменения эпителия канальцев. В просвете канальцев гиалиновые цилиндры, участки «щитовидного» строения. Капсулы клубочков расширены, капилляры полнокровные. Очаги нефросклероза. Артериосклероз.

Надпочечники: отек, полнокровие, дистрофия и делипидизация клеток, очаговые кровоизлияния (рис. 6).

Результаты и обсуждение

Традиционно наиболее грозными интраоперационными кардиологическими осложнениями у пациентов некардиохирургического профиля являются нелетальный инфаркт миокарда (возможно, и с остановкой сердечной деятельности) и смерть [4]. Установлено, что показатель летальности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда во время некардиохирургической операции, составляет 15–25 % [5] и 65 % [6] у пациентов после интраоперационной остановки сердечной деятельности. При этом инфаркт миокарда в периоперационном периоде является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти или повторного инфаркта миокарда в течение 6 месяцев после операции, а нелетальная остановка сердечной деятельности является фактором риска смерти на протяжении 5 лет после операции [7].

Логично предположить, что наиболее часто сердечно-сосудистая катастрофа случается у пациентов с исходной ишемической болезнью сердца. Что объясняется, с одной стороны, ростом количества пациентов с заболеваниями коронарных сосудов сердца, с другой стороны, увеличением продолжительности жизни, достаточной для развития других состояний, требующих хирургического вмешательства, вплоть до плановой ортопедической операции [8]. Однако результаты метаанализов, направленных на оценку риска развития инфаркта миокарда в периоперационном периоде плановой операции, демонстрирует 3,9 % (95 % ДИ от 3,3 до 4,6 %) вероятность развития кардиологического осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца [9]. При этом, по данным Lee и соавт., основные периоперационные кардиальные события происходят у 1,4 % (95 % ДИ от 1,0 до 1,8 %) пациентов в возрасте 50 лет и старше [10]. Пациенты, подвергшиеся экстренной хирургической операции, имеют более высокий риск серьезных периоперационных сердечных событий, чем пациенты, перенесшие плановую операцию, — 10 % (95 % ДИ 1,2–5,6) [11]. Принимая во внимание, что ежегодно около 100 миллионов взрослых во всем мире подвергаются некардиохирургической операции, а половина из этих пациентов относится к возрастной группе риска, можно предположить, что каждый год от 500 000 до 900 000 пациентов во всем мире потенциально подвержены развитию периоперационной сердечной смерти, нелетального инфаркта миокарда и остановки сердечной деятельности [12]. Представляется достаточно интересным отсутствие клинических рекомендаций по оценке риска у пациентов старшей возрастной группы.

В доступной литературе имеется только одно исследование, в котором изучалась причина остановки сердца у пациентов, перенесших некардиохирургические операции. Sprung и соавт. провели анализ 223 случаев остановки сердца, которая происходила между вводным наркозом и палатой пробуждения у пациентов, и уста-

новили, что к летальному исходу в периоперационном периоде приводят либо кровотечение, либо кардиогенные причины. В исследованиях, посвященных периоперационной сердечной смерти, авторы объясняют причину инфаркта миокарда аритмией в 66 % случаев, сердечной недостаточностью в 34 % случаев. Однако нет информации о том, является ли ишемия, аритмия или существовавшая ранее кардиомиопатия причиной данной сердечной недостаточности, которая привела к смерти [13].

По результатам гистологического исследования у нашего пациента была найдена атеросклеротическая бляшка. Артериальный тромбоз является основной причиной большинства инфарктов миокарда «за пределами» операционных. По данным Palasubramaniam J. и др. [14], более чем у половины пациентов идентифицируется атеросклеротическая бляшка коронарных артерий и у 65–95 % пациентов находится внутрисосудистый окклюзирующий тромб. Однако механизм развития инфаркта миокарда в условиях хирургического вмешательства может отличаться. Два исследования коронарной патологии, лежащей в основе периоперационного инфаркта миокарда со смертельным исходом, выявили, что у двух третей пациентов было значительное атеросклеротическое поражение именно левой коронарной артерии, у большинства пациентов бляшки были структурно цельными и только у одной трети пациентов находили интракоронарный тромб [15]. Эти данные свидетельствуют о том, что значительная доля смертельных периоперационных инфарктов миокарда может быть результатом увеличения потребности в кислороде миокарда в условиях фиксированных стенозов коронарных артерий [16]. При этом имеются результаты другого исследования с участием пациентов кардиохирургического профиля, где показано, что большинство нелетальных периоперационных инфарктов миокарда происходило в артериях без выраженных стенозов, а значит, события могли быть вызваны повреждением атеросклеротических бляшек и острым тромбозом коронарной артерии [17].

Хирургическое вмешательство с сопутствующей травмой, системным воспалительным ответом, анестезией и анальгезией, болью, гипотермией, кровотечением, анемией и нутритивной недостаточностью аналогично экстремальному стресс-тесту. Сочетание данных факторов провоцирует воспалительные, гиперкоагуляционные, стрессовые и гипоксические состояния, которые связаны с периоперационным повышением уровня тропонина, тромбозом артерий и смертностью [18, 19]. Увеличенный объем хирургической травмы может инициировать воспалительные и гиперкоагуляционные состояния, провоцировать выработку фактора некроза опухоли- α , IL-1, IL-6 и С-реактивного белка [20, 21], которые играют непосредственную роль в разрушении атеросклеротических бляшек [22]. В свою очередь, состояние гиперкоагуляции обуславливает активность ингибитора активатора плазминогена-1, фактора VIII и реактивность тромбоцитов, приводит к снижению активности антитромбина III, что способствует разви-

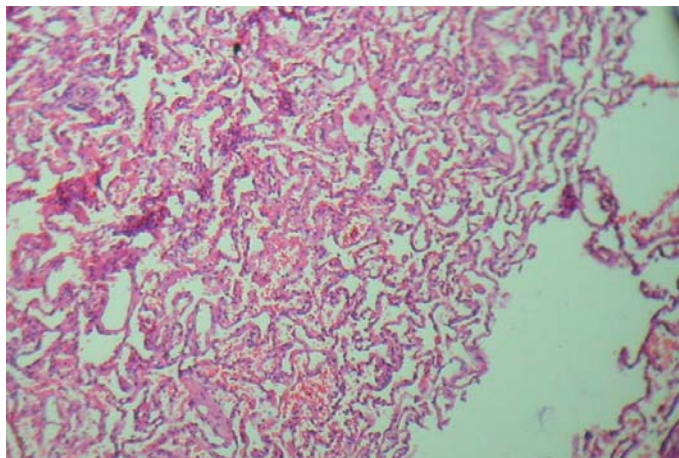


Рисунок 5. Точечные кровоизлияния легких. $\times 100$
Figure 5. Local pulmonary haemorrhages, $\times 100$

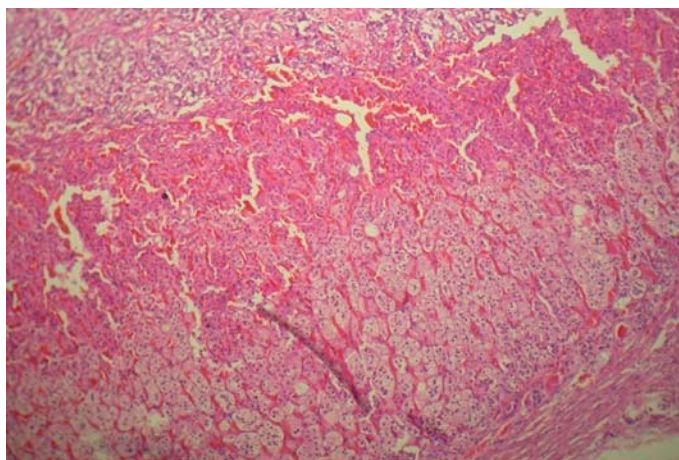


Рисунок 6. Кровоизлияния в корковом слое надпочечника. $\times 100$
Figure 6. Adrenal cortical layer haemorrhages $\times 100$

тию острого коронарного тромбоза на фоне разрушения атеросклеротической бляшки [23]. Повышение уровня гормонов стресса — кортизола и адреналина приводит к относительному дефициту инсулина и увеличению уровня свободных жирных кислот, увеличению потребности миокарда в кислороде, изменению турбулентности движения крови по коронарным артериям, что может спровоцировать повреждение атеросклеротической бляшки и острый коронарный тромбоз. Немаловажным является тот факт, что анестезиологическое сопровождение оперативного вмешательства не в состоянии нивелировать все негативные последствия хирургической травмы и снизить последствия системного воспалительного ответа, что и произошло у нашего пациента [24].

Несмотря на то что ни одно исследование не подтвердило клиническую эффективность прогностических шкал кардиогенных рисков, предоперационная оценка сердечного риска должна проводиться. Индекс,

предложенный Lee и соавт., является наиболее клинически отработанным и применяемым индексом риска. Он состоит из шести одинаково взвешенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: хирургия высокого риска (полостная, торакальная, сосудистая хирургия), ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность в анамнезе, цереброваскулярные заболевания (инсульт или транзиторная ишемическая атака), применение инсулиновой терапии при диабете и уровень креатинина в сыворотке крови. Хотя есть много положительных аспектов индекса Lee, исследование, по результатам которого оно было рекомендовано в практику, имело очень принципиальные ограничения: отсутствие экстренной хирургии и хирургические случаи с ожидаемой продолжительностью пребывания менее 2 суток. Возвращаясь к нашему клиническому случаю, можно отметить, что наш пациент, согласно индексу Lee, не относился к группе высокого риска кардиогенных осложнений. Принимая во внимание низкую чувствительность индекса Lee, в качестве альтернативы в американских и европейских клинических рекомендациях предложено использовать другие шкалы оценки риска: NSQIP MICA, калькулятор хирургического риска ACS NSQIP, реконструированный RCRI [25]. Согласно данным рекомендациям среди неинвазивных тестов превосходной прогностической точностью по оценке периоперационной сердечной смерти характеризуется стресс-эхокардиография с добутамином. Однако ценность данного метода отмечалась только для пациентов, перенесших операцию на сосудах [26]. Эти результаты требуют осторожной интерпретации по следующим причинам: в большинстве исследований, включенных в метаанализ, использовались слабые методы (например, ретроспективный дизайн, неспособность слепых людей интерпретировать результаты теста для клинических предикторов риска); кумулятивная частота событий для большинства тестов была низкой; была значительная неоднородность по результатам исследования для отдельных тестов; и результаты теста были проанализированы с использованием одного порога (то есть результаты были дихотомизированы как положительные или отрицательные).

Заключение

Анализ клинического случая летального исхода, американских и европейских руководств по оценке кардиологических рисков пациентов некардиохирургического профиля демонстрирует необходимость разработки новой версии национальных рекомендаций по периоперационной оценке риска, особенно пациентов гериатрического профиля. В данной работе, по-видимому, необходимо будет опираться не только на имеющиеся международные рекомендации, но и на результаты последних метаанализов, посвященных прогностической роли стресс-тестов, рутинной коронарной ангиографии и превентивной реканализации миокарда перед плановым или экстренным хирургическим вмешательством. Настоящий анализ клинического случая еще раз демонстрирует, что имеющиеся рекомендации не содержат

готовых рецептов на все случаи жизни, а могут быть только основой для принятия решения в конкретных клинических ситуациях и не обеспечивают достаточную протекцию пациентов в операционной.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на сбор, обработку и представление обезличенных результатов медицинского обследования/лечения получено прижизненно.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- Campbell D., Boyle L., Soakell-Ho M., Hider P., Wilson L., Koea J., et al. National risk prediction model for perioperative mortality in non-cardiac surgery. *Br J Surg.* 2019;106(11):1549–57. DOI: 10.1002/bjs.11232
- Ackland G.L., Abbott T.E.F., Cain D., Edwards M.R., Sultan P., Karmali S.N., et al. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2019;122(2):180–7. DOI: 10.1016/j.bja.2018.09.002
- McNeely C., Markwell S., Filson K., Hazelrigg S., Vassileva C. Effect of hospital volume on prosthesis use and mortality in aortic valve operations in the elderly. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(2):585–90. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.010
- Daniel V.T., Rushing A.P., Ingraham A.M., Ricci K.B., Paredes A.Z., Diaz A., et al. Association between operating room access and mortality for life-threatening general surgery emergencies. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;87(1):35–42. DOI: 10.1097/TA.0000000000002267
- Lin H.S., Watts J.N., Peel N.M., Hubbard R.E. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):157. DOI: 10.1186/s12877-016-0329-8
- Sprung J., Warner M.E., Contreras M.G., Schroeder D.R., Beighley C.M., Wilson G.A. Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery: a study of 518 294 patients at a tertiary referral center. *Anesthesiology.* 2003;99(2):259–69. DOI: 10.1097/0000542-200308000-00006
- Al-Oweidi A.S., Albabtain H., Kharabsheh S.M., Kimme P., Almustafta M., Seder S., et al. Prevalence and predictors of myocardial ischemia by preoperative myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Saudi Med.* 2017;37(6):461–8. DOI: 10.5144/0256-4947.2017.461
- McEvoy J.W., Chen Y., Rawlings A., Hoogveen R.C., Ballantyne C.M., Blumenthal R.S., et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(16):1713–22. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.754
- Zhang L.J., Li N., Li Y., Zeng X.T., Liu M.Y. Cardiac biomarkers predicting MACE in patients undergoing noncardiac surgery: a meta-analysis. *Front Physiol.* 2019;9:1923. DOI: 10.3389/fphys.2018.01923
- Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043–9. DOI: 10.1161/01.cir.100.10.1043
- Smith T., Li X., Nylander W., Gunnar W. Thirty-day postoperative mortality risk estimates and 1-year survival in veterans health administration surgery patients. *JAMA Surg.* 2016;151(5):417–22. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.4882
- Smilowitz N.R., Gupta N., Ramakrishna H., Guo Y., Berger J.S., Bangalore S. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol.* 2017;2(2):181–7. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.4792
- Khubchandani J.A., Ingraham A.M., Daniel V.T., Ayturk D., Kiefe C.I., Santry H.P. Geographic diffusion and implementation of acute care surgery: an uneven solution to the National Emergency General Surgery Crisis. *JAMA Surg.* 2018;153(2):150–9. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.3799
- Palasubramaniam J., Wang X., Peter K. Myocardial infarction—from atherosclerosis to thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(8):e176–85. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312578
- Magoon R., Makhija N., Das D. Perioperative myocardial injury and infarction following non-cardiac surgery: A review of the eclipsed epidemic. *Saudi J Anaesth.* 2020;14(1):91–9. DOI: 10.4103/sja.SJA_499_19

- 16 Helwani M.A., Amin A., Lavigne P., Rao S., Oesterreich S., Samaha E., et al. Etiology of Acute Coronary Syndrome after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2018;128(6):1084–91. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002107
- 17 Vester-Andersen M., Lundstrom L.H., Buck D.L., Moller M.H. Association between surgical delay and survival in high-risk emergency abdominal surgery. A population-based Danish cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(1):121–8. DOI: 10.3109/00365521.2015.1066422
- 18 Vrsalović M., Vrsalović Presečki A. Admission C-reactive protein and outcomes in acute aortic dissection: a systematic review. *Croat Med J*. 2019;60(4):309–15. DOI: 10.3325/cmj.2019.60.309
- 19 Buse G.L., Manns B., Lamy A., Guyatt G., Polanczyk C.A., Chan M.T.V., et al. Troponin T monitoring to detect myocardial injury after noncardiac surgery: a cost-consequence analysis. *Can J Surg*. 2018;61(3):185–94. DOI: 10.1503/cjs.010217
- 20 Habbab K.M., D'Aiuto F., Habbab M.A., Porter S.R. Molecular markers relevant to myocardial injury following dental extraction in patients with or without coronary artery disease. *BDJ Open*. 2019;5:9. DOI: 10.1038/s41405-019-0018-8
- 21 Michailidou M., Kulvatunyou N., Friese R.S., Gries L., Green D.J., Joseph B., et al. Time and cost analysis of gallbladder surgery under the acute care surgery model. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(3):710–4. DOI: 10.1097/TA.0000000000000117
- 22 Juan Wang, Guo-Juan Tan, Li-Na Han, Yong-Yi Bai, Miao He, Hong-Bin Liu. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(2):135–50. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008
- 23 Hansson G.K., Libby P., Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med*. 2015;278(5):483–93. DOI: 10.1111/joim.12406
- 24 Rahat T., Nguyen T., Latif F. Role of prophylactic coronary revascularisation in improving cardiovascular outcomes during non-cardiac surgery: A narrative review. *Neth Heart J*. 2016;24(10):563–70. DOI: 10.1007/s12471-016-0871-1
- 25 Bilimoria K.Y., Liu Y., Paruch J.L., Zhou L., Kmiecik T.E., Ko C.Y., et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;217:833–42. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385
- 26 Kertai M.D., Boersma E., Bax J.J., Heijnenbroek-Kal M.H., Hunink M.G., L'Alie G.J., et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart*. 2003;89:1327–34. DOI: 10.1136/heart.89.11.1327



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-162-170>

Становление российской онкологической службы после Великой Отечественной войны

Ш.Х. Ганцев¹, А.М. Беляев^{2,3}, В.В. Старинский⁴, Э.Р. Иванова¹, Ш.Р. Кыргалин¹

Ганцев Шамиль Ханафиевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: prfg@mail.ru, orcid.org/0000-0003-2047-963X

Беляев Алексей Михайлович — д.м.н., профессор, кафедра онкологии, e-mail: oncl@ion.spb.ru, orcid.org/0000-0001-5580-4821

Старинский Валерий Владимирович — д.м.н., профессор, Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, e-mail: valstar@nmirc.ru, orcid.org/0000-0003-0268-8307

Иванова Эрика Радиславовна — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: ervikamed28@gmail.com, orcid.org/0000-0002-6950-400X

Кыргалин Шамиль Римович — к.м.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: ufa.shamil@gmail.com, orcid.org/0000-0001-9721-108X

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Россия, Санкт-Петербург

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Россия, Санкт-Петербург

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена —

филиал «Национального медицинского исследовательского центра радиологии», Россия, Москва

Контакты: Кыргалин Шамиль Римович, e-mail: ufa.shamil@gmail.com, тел.: +7 (927) 302-07-05

Аннотация

Онкология 75 лет назад официально была признана самостоятельной медицинской дисциплиной. Историческим событием стал Приказ № 323 Наркомздрава СССР от 30 апреля 1945 г. «О борьбе по улучшению онкологической помощи населению». Этим решением была развернута сеть онкологических учреждений, охватившая практически все регионы страны за относительно короткий промежуток времени и существующая в настоящее время. Наряду с быстрым восстановлением существующих онкологических учреждений открывались новые научно-исследовательские институты онкологии и рентгенодиагностики, онкологические диспансеры и кабинеты, организовывалась повсеместная система учета онкологических больных и своевременной диагностики опухолей, формировалась подготовка кадров и проводилось множество других мероприятий по борьбе с онкологическими заболеваниями. Одним из важных событий в онкологии стало создание в 1954 г. по решению президиума Ученого совета Минздрава СССР Общества онкологов. Московским и Всесоюзным обществами онкологов был внесен значимый вклад в формирование онкологической службы. Они способствовали росту престижа советской онкологии, активности онкологов союзных республик, эффективности противораковой борьбы. Невозможно переоценить вклад в становление онкологической службы выдающихся ученых, организаторов здравоохранения, главных онкологов страны. В настоящее время достигнуты успехи в изучении причин возникновения рака, в оснащении медицинских организаций современным высокоэффективным оборудованием, во внедрении эффективных диагностических и лечебных методик в клиническую практику. Однако по-прежнему остаются актуальными проблемы дальнейшего совершенствования профилактической работы; разработки и внедрения территориальных программ по противораковой борьбе; подготовки, переподготовки и повышения уровня квалификации кадров; модернизации лечебно-диагностического процесса в специализированных онкологических учреждениях и учреждениях первичного звена здравоохранения; создания единой системы профилактики, ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: онкология, история медицины, Российская Федерация, онкологическая служба больницы, профилактические службы

Для цитирования: Ганцев Ш.Х., Беляев А.М., Старинский В.В., Иванова Э.Р., Кыргалин Ш.Р. Становление российской онкологической службы после Великой Отечественной войны. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):162–170. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-162-170>

Establishment of the Russian Oncology Service after the Great Patriotic War

Shamil Kh. Gantsev¹, Aleksey M. Belyaev^{2,3}, Valery V. Starinsky⁴, Ervika R. Ivanova¹, Shamil R. Kzyrgalin¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russian Federation

Contacts: Shamil R. Kzyrgalin, e-mail: ufa.shamil@gmail.com, tel.: +7 (927) 302-07-05

Abstract

Oncology was officially acknowledged as a separate branch of medical science 75 years ago. Historically, it was landmarked by Order No. 323 of the People's Commissariat for Health of the USSR of April 30, 1945 "On efforts to improve national oncology care". This decision triggered deployment of a network of oncological institutions that covered almost the entire country in relatively short time and persists today. Aside to rapid revival of existing cancer institutions, new research centres for oncology and radiology, cancer dispensaries and rooms were being set up to gear universal and comprehensive case archival, due-time tumour diagnostics and vocational training, along with manifold other measures to contain cancer. A milestone event was the erection of the Oncological Society in 1954 by the Scientific Council Presidium of the USSR Ministry of Health. The Moscow and All-Union oncological societies contributed greatly to establishment of the Oncology Service and promoted the prestige of Soviet oncology, professional activity in the Union's republics and overall effectiveness against cancer. Involvement of outstanding scientists, leading oncologists and healthcare decision makers in fostering the Oncology Service cannot be overstated. Today, a progress is made towards understanding the roots of cancer, supply of medical institutions with state-of-the-art equipment, implementation of effective diagnostic and therapy practices. Nevertheless, as yet timely remain further enhancement of preventive medicine, deployment of regional programs for cancer monitoring, education and higher-level professional training, remodelling of diagnostics and care in specialised oncological and primary medical institutions, creation of a unified system for prevention, earlier diagnosis and treatment of cancer.

Keywords: oncology, history of medicine, Russian Federation, hospital oncological service, preventive services

For citation: Gantsev Sh.Kh., Belyaev A.M., Starinsky V.V., Ivanova E.R., Kzyrgalin Sh.R. Establishment of the Russian Oncology Service after the Great Patriotic War. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):162–170. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-162-170>

Shamil Kh. Gantsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Research Institute of Oncology, Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, e-mail: prfg@mail.ru, orcid.org/0000-0003-2047-963X

Aleksey M. Belyaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology, e-mail: oncl@ion.spb.ru, orcid.org/0000-0001-5580-4821

Valery V. Starinsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Centre for Information Technologies and Epidemiological Studies in the Field of Oncology, e-mail: valstar@nmirc.ru, orcid.org/0000-0003-0268-8307

Ervika R. Ivanova — Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, e-mail: ervikamed28@gmail.com, orcid.org/0000-0002-6950-400X

Shamil R. Kzyrgalin — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, e-mail: ufa.shamil@gmail.com, orcid.org/0000-0001-9721-108X



Александр Иванович Савицкий
(1887–1973 гг.)

Введение

Онкология 75 лет назад официально была признана самостоятельной медицинской дисциплиной. Она продолжает постоянно совершенствоваться, увеличивать численность медицинских кадров и уровень их квалификации, активно повышается обеспеченность материально-техническими ресурсами, совершенствуется ранняя диагностика онкологических заболеваний и наблюдение за онкологическими пациентами.

Развитие онкологии в России началось еще в начале XX века, однако становление ее как самостоятельной дисциплины приходится на послевоенный период СССР. Историческим событием стало Постановление № 935 СНК СССР от 30 апреля 1945 г. «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению». Именно этот знаменательный день считается днем рождения государственной онкологической службы.

Становление российской онкологической службы после Великой Отечественной войны в СССР

Великая Отечественная война нанесла значительный ущерб всей системе отечественного здравоохранения — было разрушено более половины всех имевшихся медицинских учреждений страны, превращена в груды развалин материальная база отечественной медицинской науки. Значительная задержка в разви-

тии в период Великой Отечественной войны коснулась и онкологической службы. Многие институты и специализированные онкологические учреждения были реорганизованы в военные госпитали, большинство онкологов ушли военными врачами на фронт, практически прекратилась работа по противораковой пропаганде. Поэтому главными задачами, стоявшими перед отечественным здравоохранением этого периода, стали ликвидация антисанитарных последствий войны, развитие науки, подготовка кадров, восстановление и перестройка системы здравоохранения, включая сеть онкологической службы.

Несмотря на то что война явилась труднейшим испытанием для советского здравоохранения, медицинские учреждения стали восстанавливаться на фоне еще бушующей войны. Активно начала восстанавливаться и онкологическая служба. Еще в 1944 г. советским правительством была создана специальная комиссия по борьбе против рака, в составе которой оказались выдающиеся онкологи страны, а руководителем стал ученый, хирург, педагог, общественный деятель и организатор онкологической службы А. И. Савицкий.

Являясь одним из основоположников отечественной онкологии, А. И. Савицкий внес существенный вклад в организацию противораковой службы в стране. Он занимал должность начальника Управления противораковых учреждений, главного онколога Минздрава СССР (с 1945 г.), стал одним из создателей советской школы онкологов. На протяжении многих лет он являлся председателем Всесоюзного научного общества онкологов, созданного по его инициативе в 1955 г., а также председателем Общества онкологов Москвы и Московской области, членом правления Всесоюзного научного общества хирургов. Свой многолетний опыт он обобщил в книге «Избранные лекции по клинической онкологии», изданной в 1972 г. [1]. Именно А. И. Савицкий стал инициатором создания исторического Постановления Совета народных комиссаров СССР от 30 апреля 1945 г. № 935 [2], введенного в действие для руководства и исполнения Приказом Наркомздрава СССР от 24 мая 1945 г. № 323 «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению» и определившего дальнейшее развитие онкологии в стране [3].

Невозможно переоценить огромнейшую роль, которую данное постановление сыграло в расширении и улучшении работы по противораковой борьбе в нашей стране. Этим решением в первые же послевоенные дни была создана сеть онкологических учреждений, охватившая практически все регионы страны за относительно короткий промежуток времени и существующая в настоящее время.

Наряду с быстрым восстановлением существовавших онкологических учреждений открывались новые научно-исследовательские институты онкологии и рентгенодиагностики, онкологические диспансеры и кабинеты, организовывалась повсеместная система учета онкологических больных и своевременной диагностики опухолей, формировалась подготовка кадров и проводилось множество других мероприятий по борьбе с онкологическими заболеваниями. Согласно

вышеуказанному постановлению на всех территориях СССР было поручено развернуть 126 республиканских, областных, краевых, городских, межрайонных онкологических диспансеров, оснащенных необходимыми диагностическими службами и стационарами, обеспеченных радиом и рентгеновскими аппаратами, а также создать 123 онкологических пансионата и 300 онкологических пунктов [2].

Основным структурным звеном сети онкологических учреждений явился онкологический диспансер, в задачи которого входили осуществление во всем объеме квалифицированной специализированной онкологической помощи населению; организационно-методическое руководство учреждениями онкологического профиля и учреждениями общей лечебной сети; регулирование деятельности лечебно-профилактических учреждений по проблемам своевременного распознавания предраковых заболеваний и онкологических процессов, лечения и диспансерного наблюдения за больными; создание ежегодных планов по противораковой борьбе; освоение и внедрение в практику лечебно-профилактических учреждений актуальных методов диагностики и лечения; повышение уровня квалификации медицинских кадров. В структуру онкологического диспансера вошли поликлиническое, хирургическое, гинекологическое, урологическое, детское, а также радиологическое, рентгенорадиологическое отделения и отделение лекарственной терапии опухолей. В составе поликлиник и поликлинических отделений городских и центральных районных больниц создавались онкологические отделения и кабинеты, основными задачами которых стали осуществление амбулаторного обследования населения, лечения и диспансерного наблюдения за онкологическими больными, организация и реализация мероприятий по борьбе со злокачественными опухолями. Именно в учреждениях общей лечебной сети, как правило, чаще всего происходило первичное обследование пациента с подозрением на злокачественное новообразование, а 50 % онкологических больных получали лечение в стационарах этих лечебно-профилактических учреждений. Таким образом, на общую лечебную сеть возлагалась не только профилактическая, но и лечебная работа в области онкологии [4].

При отсутствии точных знаний этиологии и патогенеза онкологических заболеваний в вопросах по противораковой борьбе первостепенную значимость приобретала их своевременная диагностика. Так, организационно-методическим отделом Научно-исследовательского института им. Н. Н. Петрова в Ленинграде в 1946 г. были начаты массовые профилактические осмотры населения города на основании подготовленных для этого первых методических указаний и инструкций. По инициативе института Приказом Минздрава СССР от 26 мая 1948 г. № 312 «О проведении профилактических онкологических осмотров населения» в масштабах всей страны в обязательном порядке начали проводиться ежегодные массовые профилактические осмотры с целью выявления злокачественных новообразований и предраковых

заболеваний с формированием групп высокого риска заболевания раком [5].

За организацию профилактических осмотров, контроль их качества и результатов, а также за подготовительную работу врачей несли ответственность онкологические диспансеры, а непосредственное проведение осмотров было возложено на врачей общей лечебной сети. С целью ранней диагностики опухолей широко применялись крупнокадровая флюорография, цитологические, эндоскопические и другие методы диагностики опухолей. Вследствие того что предраковые заболевания, по сравнению с онкологическими, наблюдаются в более молодом возрасте, профилактическим осмотрам подлежали мужчины с 35 лет, а женщины — с 30 лет. Ответственность за организационно-методологическое и научно-консультативное руководство онкологической сетью союзных республик легла на Научно-исследовательский институт им. Н. Н. Петрова [5].

Профилактические онкологические осмотры позволили выявить ряд бессимптомно протекающих предопухолевых и опухолевых процессов в доклинической стадии, своевременно провести лечение, определить группы лиц с подозрением на наличие злокачественного новообразования с целью дальнейшего углубленного обследования, снизить показатели запущенности злокачественных опухолей ряда локализаций (кожи, губы, матки, молочной железы). К примеру, благодаря профилактическим осмотрам происходило выявление 0,1 % больных раком и 0,9 % больных предраковыми заболеваниями женской репродуктивной системы. Таким образом, в ряде республик и областей на слаженно проводимых профилактических осмотрах выявление больных раком достигало 20 % среди всех больных, взятых на учет с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования [5].

Из событий, способствовавших дальнейшему развитию онкологической службы, следует отметить введение в 1953 г. обязательной повсеместной регистрации онкологических больных среди городского и сельского населения. Она была введена взамен выборочной системы регистрации и учета 1939 г., которая оказалась неполноценной ввиду того, что предусматривала учет больных только в тех городах, где имелись онкологические учреждения, и не включала регистрацию случаев злокачественных новообразований за их пределами. Целью данной системы регистрации и учета было установить истинную заболеваемость населения злокачественными новообразованиями и обосновать лечебно-профилактические мероприятия по борьбе с ними. Информационной основой явились «Карты диспансерного наблюдения», извещения о впервые установленном диагнозе злокачественного новообразования, выписки из медицинских документов учреждений общей лечебно-профилактической сети и свидетельства о смерти. Именно с этого события впервые в истории онкологической службы статистическое изучение опухолей стало проводиться в широком масштабе, что стало основой формирования службы онкологической статистики. Первый в стране статистический сборник

«Заболеваемость и смертность населения СССР от злокачественных новообразований» был издан в 1962 г. [6]. Система регистрации и учета заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей постепенно усовершенствовалась, однако оставалась неполноценной, это касалось и других стран. Необходимо подчеркнуть, что в СССР функционировала государственная система организации онкологической помощи населению и четкая сеть онкологических учреждений. Это и отличало его от большинства других государств и значительно повышало надежность сбора необходимой информации об уровне заболеваемости населения онкологическими заболеваниями [7].

Таким образом, в период послевоенного восстановления в течение исторически короткого отрезка времени удалось восстановить разрушенную систему онкологической службы. С каждым годом труд организаторов здравоохранения, ученых и клиницистов приносил новые наглядные плоды. Реформами и переменами в сфере здравоохранения были знамениты 50–60-е годы XX века. В материалах пленумов и съездов неоднократно подчеркивалась необходимость приближения специализированной медицинской помощи к сельскому населению, тем самым нацеливаясь на подъем медицинского обслуживания сельских жителей до обслуживания городского уровня. Немалые средства вкладывались в развитие здравоохранения, увеличивалась средняя продолжительность жизни советских людей. В своем развитии не стояла на месте и онкологическая служба.

Благодаря комплексу противораковых мероприятий процент запущенных форм рака снизился по стране с 32,2 % в 1950 г. до 21,3 % в 1960 г., а число больных, выявляемых на ранних стадиях, повысилось с 45,2 % в 1950 г. до 63,7 % в 1960 г. (табл. 1). Увеличилось число лиц, проживших после лечения 3 года и более. Для сравнения, в 1950 г. лица, получившие лечение по поводу рака и состоящие на учете в онкологических учреждениях, составляли 50,8 %, в 1960 г. — 76,8 %. Но,

несмотря на видимые успехи в профилактике и раннем выявлении предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований, показатели заболеваемости, смертности и запущенности по-прежнему оставались на высоком уровне. Причиной этому в первую очередь выступал недостаточный уровень подготовки кадров по вопросам первичной диагностики опухолей. Учитывая эти факты, одной из актуальных проблем онкологии являлся вопрос подготовки специалистов-онкологов [5]. Однако стоит отметить, что в СССР численность специалистов-онкологов, по сравнению с показателями в 1976 г., к 1986 г. увеличилось на 24,6 %, а численность специалистов радиологов за этот же промежуток времени — на 35,4 % [8].

Одним из важных событий в онкологии стало создание по решению президиума Ученого совета Минздрава СССР Общества онкологов. Так, 16 ноября 1954 г. на объединенном заседании комитета по организации Всесоюзного общества онкологов и комитета онкологии Ученого совета Минздрава СССР при активном участии А.И. Савицкого был разработан и передан на утверждение Минздрава СССР Устав Всесоюзного общества онкологов. Было принято решение об организации городских и областных обществ онкологов в Москве, Ленинграде, Киеве, Харькове и ряде других городов страны. Первым председателем Общества был избран профессор А.И. Савицкий, его заместителями — профессора Н.Н. Блохин и Л.А. Зильбер. Первое организационное заседание общества онкологов Ленинграда и Ленинградской области состоялось 27 ноября 1954 г.; через неделю, 2 декабря 1954 г., состоялось первое организационное заседание Общества онкологов Москвы и Московской области [9].

В первые годы существования Общества большое внимание уделяли теоретическим и экспериментальным проблемам онкологии, которые обсуждались на заседаниях правления Общества онкологов Москвы и Московской области, совмещенных с сессиями Всесоюзного общества онкологов, включающего 12 республиканских и 26 городских обществ, что в общем счете объединяло около 2650 специалистов. На съезды приглашались организаторы здравоохранения, практические онкологи, ведущие ученые из смежных областей медицины. Устанавливались основные задачи дальнейшего развития онкологической службы за счет строительства новых онкологических учреждений, повышения их материально-технического оснащения, роста эффективности профилактических медицинских осмотров, развития цитологической службы, обсуждались вопросы канцерогенеза, ранней диагностики опухолей, внедрения современных методов лечения, объединения ученых и врачей разных специальностей для повышения эффективности противораковой борьбы. Московским и Всесоюзным обществами онкологов был внесен существенный вклад в формирование онкологической службы. Они способствовали росту престижа советской онкологии, активности онкологов союзных республик, строительству новых онкологических диспансеров, масштабной работе по укреплению радиологической

Показатель	1950 г.	1960 г.
Запущенность	32,2 %	21,3 %
Число больных, выявляемых на ранних стадиях	45,2 %	63,7 %
Лица, получившие лечение по поводу рака и состоящие на учете в онкологических учреждениях	50,8 %	76,8 %

Таблица 1. Основные показатели онкологической службы СССР за 1950 и 1960 годы
Table 1. Main indices of the USSR Oncology Service for 1950 and 1960

Показатели	1940 г.	1950 г.	1960 г.	1970 г.	1975 г.
Онкологические диспансеры	26	143	239	272	250
Онкологические отделения и кабинеты	185	1113	1801	302	3193
Специализированный коечный фонд (в тыс. коек)	1,7	12,2	24,2	46,6	50,6

Таблица 2. Рост числа онкологических диспансеров, отделений, кабинетов и специализированного коечного фонда онкологической службы СССР за период с 1940 по 1975 г.

Table 2. Growth of oncological dispensaries, branches, rooms and dedicated beds in the USSR Oncology Service from 1940 to 1975

службы, эффективности противораковой борьбы, созданию условий для широкого применения в деятельности онкологических учреждений и общей лечебной сети эндоскопических, ультразвуковых, цитологических, радиоизотопных методов диагностики, а также компьютерной томографии и ядерно-магнитного резонанса [9, 10]. С течением времени количество онкологических диспансеров, отделений и кабинетов значительно увеличивалось. Уже в 1975 г. в стране насчитывалось 250 онкологических диспансеров, а число онкологических отделений и кабинетов за тот же период возросло до 3193. Причем следует отметить, что относительно 1970 г. их число несколько уменьшилось, что было связано с их укрупнением (табл. 2) [11].

Невозможно переоценить вклад в становление онкологической службы выдающегося ученого, организатора и общественного деятеля Н. Н. Блохина. В марте 1952 г. он был назначен руководителем Научно-исследовательского института экспериментальной патологии и терапии рака. Именно в период руководства институтом произошло особое раскрытие его талантов как ученого и выдающегося организатора. В 1954 г. под руководством Н. Н. Блохина начались исследования в области лекарственной терапии. Для клинических испытаний были выбраны сарколизин и допан, являющиеся первыми отечественными лекарственными препаратами. Результаты исследований были доложены им на сессии АМН СССР, что стало первым сообщением о чувствительности герминогенных опухолей яичника к цитостатикам и дало начало истории развития клинической химиотерапии злокачественных опухолей в нашей стране. К заслугам Н. Н. Блохина также относится создание в 1956 г. при его активном участии первого сборника инструкций по классификации, определению стадий и лечению злокачественных опухолей [12].

В 1962 г. по предложению Н. Н. Блохина в Москве состоялся очередной конгресс онкологов мира — VIII Международный противораковый конгресс, который стал первым в СССР научным форумом подобного рода и размаха. В организацию конгресса был вложен гигантский труд многих онкологических институтов. Высоко была оценена на этом конгрессе работа советских ученых, а Н. Н. Блохин был избран президентом Международного противоракового союза. Заключительным этапом было издание трудов съезда [12].

Нельзя не отметить выдающийся вклад в развитие онкологической службы главного онколога Минздрава СССР (далее — Минздрава России) (1982–2013 гг.), онколога-хирурга, доктора медицинских наук, профессора, академика РАМН, члена Президиума РАМН В. И. Чиссова. На посту главного внештатного онколога в полной мере проявились его организаторские способности, особенно в реализации национальной программы «Онкология». Научно-организационной работе он уделял особое внимание. Изучались основные тенденции заболеваемости злокачественными новообразованиями, значимое место занимала разработка территориальных целевых программ по борьбе с онкологическими заболеваниями, стандартов диаг-

ностики и лечения злокачественных новообразований, программ онкологического скрининга для массового обследования населения, развития системы паллиативной помощи онкологическим больным [13].

Таким образом, 50-е годы XX века можно полноправно считать отправной точкой планомерного и активного развития отечественной онкологии. Благодаря внедрению в клиническую практику профилактических онкологических осмотров и более совершенных методов исследования уровень диагностики онкологических заболеваний, несомненно, вырос. Однако показатели заболеваемости и смертности, запущенности злокачественных новообразований по-прежнему оставались высокими, что потребовало большой работы по улучшению качества подготовки врачей, материально-технического оснащения онкологических учреждений, разработке и внедрению новых методов лечения опухолей, повышению эффективности профилактических осмотров населения.

Российская онкологическая служба с 1991 года по настоящее время

Для развития онкологической службы 90-е годы XX века, к сожалению, оказались неблагоприятными. Это прежде всего было связано с ее недостаточным финансированием, что отрицательно сказалось на доступности и качестве медицинской помощи. Онкологическая служба претерпевала сокращение коечной мощности и количества первичных онкологических и смотровых кабинетов, снизился уровень лекарственного обеспечения пациентов, изнашивалась материально-техническая база диспансеров. В этих условиях имел место отток кадров в коммерческие организации, свертывание программ по профилактике и раннему выявлению злокачественных новообразований. Все вышеперечисленные факторы стали благоприятной средой для роста заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них [4].

В настоящее время онкология по-прежнему остается одной из самых сложных дисциплин, требующих больших исследований и научных достижений. В настоящее время достигнуты успехи в изучении причин возникновения рака, в оснащении медицинских организаций современным высокоэффективным оборудованием, во внедрении эффективных диагностических и лечебных методик в клиническую практику. Однако, несмотря на достигнутые успехи в области онкологии, остаются высокими показатели заболеваемости и инвалидизации с тенденцией к росту, уровень смертности населения от злокачественных новообразований, а также низким показатель их активной выявляемости. Поэтому онкологическая служба на современном этапе своего развития нуждается прежде всего в дальнейшем повышении качества профилактических работ; создании и внедрении территориальных программ по противораковой борьбе; совершенствовании системы подготовки, переподготовки и повышения уровня квалификации кадров; модернизации лечебно-диагностического процесса в специализированных

онкологических учреждениях и учреждениях первичного звена здравоохранения; современной технической оснащенности учреждений; в создании единой системы профилактики, ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Выдающаяся заслуга в развитии онкологической службы принадлежит советскому и российскому ученому, онкологу-хирургу, профессору, главному внештатному онкологу Минздрава России (2015–2019 гг.) М. И. Давыдову. Для него характерна четко продуманная позиция касательно отечественной системы онкологической службы. На посту главного онколога он предпринимал активные шаги по реализации приоритетных национальных проектов в здравоохранении. В их числе разработка и внедрение скрининговых программ для своевременной диагностики злокачественных новообразований, доступность высокотехнологичной медицинской помощи пациентам, обеспечение достаточным уровнем лекарственной помощи, определение и внедрение единых стандартов лечения онкологических больных, контроль качества оказания медицинской помощи. М. И. Давыдов является одним из создателей крупной школы онкологов-хирургов, занимающихся вопросами уточненной диагностики и совершенствования лечения онкологических заболеваний с внедрением новейших достижений различных направлений экспериментальной и практической онкологии. В 2003 г. М. И. Давыдов становится действительным членом РАН, в 2004 г. — РАМН, а с 2006 по 2011 г. — ее президентом. Деятельность М. И. Давыдова отмечена Государственной премией РФ и званием заслуженного деятеля науки РФ. Он является лауреатом Государственной премии в области науки и техники (2002 г.), заслуженным деятелем науки Российской Федерации [14].

Пост главного внештатного онколога Минздрава России в Центральном, Северо-Западном, Южном, Северо-Кавказском федеральных округах с 2019 г. занимает академик РАН (2016), доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН (2011), член-корреспондент РАО (2009) А. Д. Каприн. Он уделяет значительное внимание организации онкологической помощи в стране, разработке и внедрению современных методов диагностики и лечения онкологических заболеваний, проведению экспериментальных исследований. В рамках выполнения государственных программ и заданий основными направлениями его научных исследований являются получение новых данных в области медицинской радиологии, общей и прикладной радиобиологии, радиационной медицины и эпидемиологии; разработка новых эффективных методов лучевого и комбинированного лечения онкологических заболеваний, а также рациональной лечебно-реабилитационной и диагностической системы обследования онкологических пациентов; повышение эффективности оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи [15].

Значимый вклад в развитие онкологической службы принадлежит также главному внештатному специа-

листу-онкологу Минздрава России в Приволжском, Уральском, Сибирском, Дальневосточном федеральных округах, академику РАН, доктору медицинских наук, профессору, генеральному директору Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России И. С. Стилиди, являющемуся признанным лидером онкохирургии как в России, так и за рубежом. Он в совершенстве владеет всеми типами и объемами операций, включая сложные реконструктивные хирургические вмешательства у больных опухолями торако-абдоминальной локализации. Его труды посвящены разработке программ комбинированного лечения больных раком пищевода и желудка, разработке и внедрению видеодоскопических методов хирургии рака легкого, разработке и выполнению комбинированных вмешательств при опухолях гепатопанкреатодуоденальной зоны, легкого, пищевода, средостения, желудка, забрюшинного пространства. И. С. Стилиди принадлежат внедренные в клиническую практику методики спленосохранной гастрэктомии при раке желудка, резервуарных гастроэзофагопластик у больных начальными стадиями заболевания [16].

Правительством Российской Федерации был издан ряд документов с целью совершенствования профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний. В их число входят подпрограмма «О мерах по развитию онкологической помощи населению Российской Федерации», утвержденная Постановлением Правительства РФ от 13 ноября 2001 г. № 790 «О федеральной целевой программе “Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002–2006 гг.)”», а также утвержденная Постановлением Правительства РФ от 10 мая 2007 г. № 280 «О федеральной целевой программе “Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 гг.)”» подпрограмма «Онкология». В рамках национального проекта «Здоровье» была разработана программа мероприятий, направленных на совершенствование организации онкологической помощи населению [4].

К числу важных нормативных документов, ориентированных на повышение качества онкологической помощи, относятся Порядки оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» и «детская онкология», а также медико-экономические стандарты оказания медицинской помощи при злокачественных новообразованиях [4].

Согласно Приказам Минздрава России № 1006н от 3 декабря 2012 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» и № 1011н от 3 декабря 2012 г. «Об утверждении порядка проведения профилактических медицинских осмотров» внедрена принципиально новая система диспансеризации взрослого населения. Она дает возможность комплексно оценить состояние здоровья населения; определить основные факторы риска развития онкологических заболеваний, морфологические изменения, предраковые процессы, а также фоновые и сопутствующие заболевания и осуществить их кор-

рекцию. Также происходит постепенное внедрение разработанных и утвержденных приказами Минздрава России медико-экономических стандартов оказания специализированной медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями [4].

Хотя на современном этапе развития онкологической службы наблюдается заметное увеличение числа врачей-онкологов, проблема дефицита специалистов по-прежнему остается актуальной, поэтому существенное внимание уделяется подготовке специалистов: онкологов, радиологов, среднего медицинского персонала, переподготовке кадров для онкологической службы, повышению уровня квалификации. Онкологические учреждения России в 1996 г. насчитывали 4487 врачей-онкологов, в 2013 г. — 6738, в 2018 г. — 7963 (табл. 3) [17]. Таким образом, комплекс вышеперечисленных мероприятий способствовал модернизации онкологии как науки и переходу ее на новый этап развития. Однако следует отметить, что смертность от злокачественных новообразований в России по-прежнему остается высокой, поэтому приоритетной задачей онкологии на современном этапе ее развития является разработка методов диагностики и лечения, способствующих снижению онкологической смертности населения. По-прежнему остается актуальной проблема дефицита специалистов, поэтому большое внимание уделяется подготовке кадров для онкологической службы и повышению уровня их квалификации.

Заключение

С завершением Великой Отечественной войны государственная система онкологической службы начала свое восстановление с первых же дней послевоенного периода. Дальнейшее ее развитие стало возможным благодаря изданному Наркомздравом СССР в 1945 г. Приказу № 323 «О борьбе по улучшению онкологической помощи населению». Приказ послужил прочной основой для создания широкой сети специализированных онкологических учреждений, в том числе научно-исследовательских институтов, кафедр онкологии при институтах, областных и городских онкологических диспансеров, онкологических отделений и кабинетов при городских и районных больницах и поликлиниках.

Важное место в оценке онкологической ситуации в целом и разработке противораковых мероприятий в стране в послевоенный период занимает создание единой системы учета больных злокачественными новообразованиями, позволившей в широком масштабе проводить статистическое изучение опухолей. Хотя в СССР она была еще не настолько совершенна, в отличие от многих других государств, но имела большую надежность сбора необходимой информации о больных благодаря активному функционированию государственной системы организации онкологической помощи населению и соответствующей сети онкологических учреждений.

Значимый вклад в формирование онкологической службы в стране внесли Московское и Всесоюзное

Годы	1996 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Численность врачей-онкологов (физлица)	4487	6738	6845	7017	7271	7657	7963

Таблица 3. Рост численности врачей-онкологов (физлица) в Российской Федерации за период с 1996 по 2018 г.

Table 3. Growth of individual oncologists in the Russian Federation from 1996 to 2018

общества онкологов, занимавшиеся теоретическими и экспериментальными вопросами в области онкологии и направлявшие свои усилия на объединение ученых и врачей разных специальностей для повышения эффективности противораковой борьбы.

В первом десятилетии XXI века начался новый этап развития онкологии в России, для которого характерно активное внедрение в практику лечебно-профилактических учреждений онкологической сети современных методов диагностики, лечения и реабилитации больных со злокачественными опухолями; модернизация технической оснащенности и увеличение объемов высокотехнологичной медицинской помощи; укрепление кадрового потенциала; улучшение выявления онкологических заболеваний на ранней стадии благодаря профилактическим медицинским осмотрам и диспансеризации взрослого населения. Эти достижения способствовали повышению уровня эффективности деятельности онкологической службы, что, в свою очередь, позволило сократить продолжительность лечения в условиях стационара.

Приоритетной задачей, стоящей перед современной онкологической службой, является разработка эффективных методов профилактики, ранней диагностики и лечения предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований, что способствовало бы снижению смертности населения от злокачественных опухолей. Для выполнения этой задачи онкологическая служба располагает необходимыми ресурсами и продолжает активно развиваться.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Жизнь, посвященная онкологии (к 120-летию со дня рождения академика А.И. Савицкого). Российский онкологический журнал. 2007;(5):55–6.
- 2 О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению [Электронный ресурс]: постановление Совнаркома СССР от 30 апреля 1945 г. № 935. Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=ESU&n=34370&dst=100001#07831876052428732> [дата обращения 10 июля 2020].
- 3 О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению: приказ Наркомздрава СССР от 24 мая 1945 г. № 323. М.: Медгиз; 1945. 46 с.
- 4 Каприн А.Д., Старинский В.В., Александрова Л.М. К 70-летию онкологической службы Российской Федерации. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015;4(2):5. DOI: 10.17116/onkolog2015425-11
- 5 Петерсон Б.Е. (ред.). Справочник по онкологии. М.: Медицина; 1964. 491 с.
- 6 История отдела организации противораковой борьбы. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: официальный сайт. URL: <https://www.niioncologii.ru/science/protivorak/history> (дата обращения 20.06.2020).

- 7 Мерков А.М., Церковный Г.Ф., Кауфман Б.Д. (ред.). Организация противораковой борьбы в СССР. Л.; 1962. 124 с.
- 8 О мерах по дальнейшему улучшению профилактики, ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований [Электронный ресурс]: приказ Министерства Здравоохранения СССР от 25 апреля 1986 года № 590. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/420250534> [дата обращения 10 июля 2020].
- 9 Научные общества. История онкологических обществ России. Онкодом: сайт для онкологов. URL: <http://oncodome.narod.ru/society/history.html> (дата обращения: 20.06.2020).
- 10 Старинский В.В., Чиссов В.И., Сидоренко Ю.С., Хасанов Р.Ш. Онкология — от съезда к съезду. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013;1(4):4–8.
- 11 Блохин Н.Н., Напалков Н.П. (ред.). Развитие онкологии в СССР в 1971–1975 гг. М.; 1977. 165 с.
- 12 Андреев А.А., Остроушко А.П. Блохин Николай Николаевич. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017;10(1(34)):88. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-1-88-88
- 13 Валерий Иванович Чиссов (к 80-летию со дня рождения). Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019;8(4):321–2. DOI: 10.17116/onkolog20198041321
- 14 Михаил Иванович Давыдов. К 70-летию со дня рождения. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017;6(6):72. DOI: 10.17116/onkolog20176672
- 15 Андрей Дмитриевич Каприн. К 50-летию со дня рождения. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016;5(4):83–4. DOI: 10.17116/onkolog20165483-84
- 16 Иван Сократович Стилиди. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: официальный сайт. URL: <https://www.ronc.ru/about/o-tsentre/direktsiya/Иван%20Сократович%20Стилиди/> (дата обращения: 10.04.2020).
- 17 Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрин Е.М., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Медицинские кадры. М.; 2019. 281 с.
- 3 On measures to improve oncological care for population: Order of the People's Commissariat of Health of the USSR dated May 24, 1945 No. 323. Moscow: Medgiz; 1945. 46 s. (In Russ.).
- 4 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Aleksandrova L.M. On the occasion of the 70th anniversary of oncology service of the Russian Federation. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2015;4(2):5–11 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2015425-11
- 5 Peterson B.E. (ed.). Oncology Handbook. Moscow: Medicine; 1964. 491 p. (In Russ.).
- 6 History of the cancer control department. In: N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology: the official site. [cited 2020 June 20]. Available from: <https://www.niononcologii.ru/science/pro-tivorak/history> (In Russ.).
- 7 Merkov A.M., Church G.F., Kaufman B.D. (eds.). Organization of anti-cancer control in the USSR. Leningrad; 1962. 124 p. (In Russ.).
- 8 On measures to further improve the prevention, early diagnosis and treatment of malignant tumors [Internet]: Order of the Ministry of Healthcare of the USSR dated April 25, 1986 No. 590 [cited 2020 June 10] (In Russ.). Available from: <http://docs.cntd.ru/document/420250534>
- 9 Scientific societies. History of cancer societies in Russia. In: Oncodome: the official site [cited 2020 June 20] (In Russ.). Available from: <http://oncodome.narod.ru/society/history.htm>
- 10 Starinskii V.V., Chissov V.I., Sidorenko Iu.S., Khasanov R.Sh. Oncology: from congress to congress. Herzen Journal of Oncology. 2013;1(4):4–8 (In Russ.).
- 11 Blokhin N.N., Napalkov N.P. (ed.). The development of oncology in the USSR in 1971–1975. Moscow; 1977. 165 p. (In Russ.).
- 12 Andreev A.A., Ostrouchko A.P. Blokhin Nikolai Nikolaevich. Journal of Experimental and Clinical Surgery. 2017;10(1(34)):88 (In Russ.). DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-1-88-88
- 13 Valery Ivanovich Chissov (on the occasion of the 80 th anniversary of his birthday). Herzen Journal of Oncology. 2019;8(4):321–2 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20198041321
- 14 Mikhail Ivanovich Davydov. To the 70th anniversary of birth. Herzen Journal of Oncology. 2017;6(6):72 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20176672
- 15 A.D. Kaprin. To the 50th anniversary of birth. Oncology. Magazine named after P.A. Herzen. 2016;5(4):83–4 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20165483-84
- 16 Ivan Sokratovich Stilidi. In: N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology: the official site. [cited 2020 Apr 10] (In Russ.). Available from: <https://www.ronc.ru/about/o-tsentre/direktsiya/Ivan%20Sokratovich%20Stilidi/>
- 17 Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Ogrzyzko E.V., Shelepova E.A. Resources and actions of healthcare organizations. Meditsinskie kadry. Moscow; 2019 (In Russ.).

References

- 1 Live devoted to oncology (on the 120th anniversary of Academician A.I. Savitsky's birth). Russian Journal of Oncology. 2007;5(5):55–6 (In Russ.).
- 2 On measures to improve oncological care for population [Internet]: Decree of the Council of People's Commissars of the USSR dated April 30, 1945 No. 935 [cited 2020 June 10] (In Russ.). Available from: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=ESU&n=34370&dst=100001#07831876052428732>

172

ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >