

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 616.344-002-007.271-089(043.3)

СТАРОСТИН
Андрей Михайлович

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ
СТРИКТУРИРУЮЩЕЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ КРОНА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Гродно 2024

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: **Воробей Александр Владимирович,**
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент Национальной
академии наук Беларуси


Официальные оппоненты: **Могилевец Эдуард Владиславович,**
доктор медицинских наук, доцент,
проректор по лечебной работе
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский
университет»

Аверин Василий Иванович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детской хирургии
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский
университет»

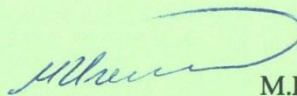
Опонирующая организация: учреждение образования «Гомельский
государственный медицинский
университет»

Защита состоится 15 марта 2024 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертации Д 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80. Тел./факс: (0152) 44-68-06; e-mail: mailbox@grsmu.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «  » февраля 2024 г.

Учёный секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.17.01,
кандидат медицинских наук, доцент



М.И. Милешко

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественные стриктуры кишечника являются одной из причин механической кишечной непроходимости. Их частота варьирует в зависимости от локализации в желудочно-кишечном тракте и этиологии. Истинные стриктуры в основном вызваны врожденными дефектами, новообразованиями, воспалением или ишемией [Gore R.M., 2015, с. 1226]. Болезнь Крона (БК) является наиболее распространенной причиной таких стриктур в западных странах. У половины пациентов с БК в результате хронического трансмурального воспаления развивается стенозирование просвета кишки с развитием стриктуры [Chan G., 2012, с. 281]. Большинству из них требуется как минимум одно хирургическое вмешательство в течение жизни [de Buck van Overstraeten A., 2017, с. 1713; Galeone C., 2017, с. 464]. Рецидивы БК после ликвидации стриктуры возникают в 50% наблюдений [Baumgart D.C., 2012, с. 1596]. Иммунодепрессанты и моноклональные антитела, которые используют при лечении БК, не способствовали значительному уменьшению частоты возникновения стриктур и, соответственно, необходимости хирургического вмешательства [Burke J.P., 2013].

На данный момент имеются доказательства того, что регенерация тканей в течение жизни человека происходит в основном благодаря мезенхимальным мультипотентным стромальным клеткам (ММСК). Проведенные ранее клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют об актуальности, безопасности и эффективности лечения различных заболеваний с помощью ММСК [Thompson M., 2020]. Она рассматривается как перспективный метод лечения воспалительных заболеваний кишечника, резистентных к традиционному консервативному лечению [Dave M., 2015, с. 2696]. Способность ММСК вызывать ремиссию и, тем самым, снижать возможность развития осложненных форм БК может в ряде случаев предотвратить или отсрочить проведение хирургического вмешательства [Knyazev O., 2019]. В настоящее время до конца не определены механизмы их действия, дозировка и оптимальный путь доставки в организм пациентов с БК [Grégoire C., 2017, с. 205].

Выявление стриктур при БК в тонкой кишке затруднено. Их эндоскопическая диагностика имеет ряд анатомических и клинических ограничений. Лучевая диагностика достаточно изучена, однако имеются некоторые пробелы, особенно в сравнительном анализе чувствительности ее различных методов [Lee S.S., 2009, с. 751].

В клинических исследованиях по стриктурам при БК приведены факторы риска послеоперационных осложнений, при этом не все из них можно использовать практически для полноценной предоперационной подготовки [Gross M.E., 2014, с. 482; Morar P.S., 2015, с. 483; Bossuyt P., 2018, с. 32]. Последние данные указывают на эффективность ранней и более агрессивной хирургической тактики при стриктурирующей форме БК, однако

границы и объем резекции тонкой кишки не установлены [Kellil T., 2021, с. 542; Meima-van Praag E.M., 2021, с. 1133].

В настоящее время проблема стриктур кишечника при БК изучена недостаточно, что диктует важность продолжения исследований в этой области. Таким образом, существует необходимость: создания в эксперименте модели БК и определения оптимального пути введения ММСК в организм животных; усовершенствования введения и применения аутологичных ММСК в клинике; разработки алгоритма диагностики стриктур тонкой кишки и сравнения чувствительности ее лучевых методов; совершенствования подходов к предоперационной подготовке, определения значимых факторов риска ранних послеоперационных осложнений и оптимизации хирургической тактики.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами) и темами

Диссертация подготовлена на основе двух научно-исследовательских работ кафедры хирургии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (ГУО «БелМАПО»): «Разработать и внедрить метод лечения язвенного колита и болезни Крона у взрослых пациентов с использованием аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток» подпрограммы «Трансплантация клеток, органов и тканей» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» (№ гос. регистрации 20192183 от 23.08.2019, срок выполнения: 2019–2021 гг., срок внедрения: 2022–2024 гг.); «Разработать и внедрить новые методы оказания хирургической помощи пациентам с билиарной и желудочно-кишечной патологией» (№ гос. регистрации 20201460 от 31.07.2020, срок выполнения: 2020–2024 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения стриктурирующей формы болезни Крона путем экспериментально-клинической оценки роли аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в достижении ремиссии, разработки лечебно-диагностического алгоритма, прогнозирования и профилактики ранних послеоперационных осложнений.

Задачи исследования:

1. Создать оригинальную экспериментальную модель болезни Крона, усовершенствовать на ней способ внутрисосудистого введения сингенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга и разработать новый критерий оценки их противовоспалительного действия.

2. Применить усовершенствованный в эксперименте метод инфузий биомедицинского клеточного продукта аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в клинике, оценить их лечебный эффект при болезни Крона.

3. Предложить лечебно-диагностический алгоритм при стриктурирующей форме болезни Крона и ее осложнениях; сравнить чувствительность лучевых методов диагностики стриктур тонкой кишки.

4. Выявить предикторы ранних осложнений хирургического лечения стриктурирующей формы болезни Крона и предложить пути профилактики последних.

5. Определить показания и подходы к резекциям тонкой кишки и ее стриктуропластике при болезни Крона, оценить ex-vivo целесообразность лазерной стриктуротомии.

Объект и предмет исследования

Объект исследования:

1. 32 половозрелые крысы линии Wistar;
2. 95 взрослых пациентов со стриктурирующей формой БК, оперированных в Республиканском центре реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии на базе учреждения здравоохранения «Минская областная клиническая больница» (УЗ «МОКБ») в период с 2002 по 2022 гг., и девять взрослых пациентов с БК, которым проведена инфузия биомедицинского клеточного продукта (БМКП) аутологичных ММСК в период февраль 2020 г. – декабрь 2021 г.

Предмет исследования:

1. Результаты создания модели БК на лабораторных крысах и данные, полученные при введении им сингенных ММСК;
2. Данные пациентов с БК до и после инфузий БМКП аутологичных ММСК, а также пациентов со стриктурирующей формой БК до и после хирургического вмешательства.

Научная новизна:

1. У лабораторных крыс создана оригинальная модель болезни Крона в форме илеоколита; впервые показана целесообразность введения сингенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток как внутриаортальным, так и периферическим внутривенным способами; разработан и применен в эксперименте числовой «индекс воспаления толстой кишки», установлена его информационная значимость.

2. По результатам эксперимента научно обоснованы и применены в клинике сочетанные (магистральные селективно в брыжеечные артерии и периферические венозные) инфузии биомедицинского клеточного продукта аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга для лечения рефрактерных к медикаментозному лечению пациентов с болезнью Крона и выявлены их трехмесячный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты.

3. Впервые проведена сравнительная оценка чувствительности классической и КТ-энтерографий в диагностике стриктур тонкой кишки при болезни Крона и доказана сопоставимость обоих методов.

4. Доказана прямая корреляция длины и диаметра стриктур тонкой кишки при болезни Крона.

5. У пациентов со стриктурами кишечника при болезни Крона достоверно определены четыре предиктора ранних послеоперационных осложнений и усовершенствованы подходы к их профилактике.

6. Впервые морфологически выявлены преимущества лазерной стриктуротомии перед диатермокоагуляцией при болезни Крона.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для создания экспериментальной модели болезни Крона в форме илеоколита у крыс их толстую кишку надо механически очистить (пероральным полиэтиленгликолем и мануально), затем трансректально на глубину 8 см ввести 30 мг 2,4-динитробензолсульфоновой кислоты, растворенной в 0,25 мл 50% этанола. Чрезаортальное или периферическое внутривенное введение сингенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток обеспечивает выраженные противовоспалительное или иммуномодулирующее воздействия соответственно. «Индекс воспаления толстой кишки» является критерием эффективности лечения болезни Крона с применением мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в эксперименте.

2. Однократная сочетанная инфузия биомедицинского клеточного продукта аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (селективно в брыжеечные артерии и через периферическую вену) обеспечивала достижение ремиссии на протяжении трех месяцев у пациентов с болезнью Крона, резистентных к стандартному консервативному лечению.

3. Систематизированные клиничко-рентгенологические признаки суб- и декомпенсированных нарушений тонкокишечной проходимости при стриктурирующей форме болезни Крона позволяют объективизировать показания к отсроченным и экстренным операциям. Квалифицированная классическая энтерография является актуальным методом диагностики стриктур.

4. Гипоальбуминемия, высокий уровень фибриногена в сыворотке крови, сочетание стриктур в тонкой кишке проксимальнее ее терминального отдела (L4 форма болезни Крона по Монреальской классификации) со стриктурами в любом из дистальнее расположенных отделов кишечника (L1, L2, L3 формы), вероятность осложнений по шкалам P-POSSUM или CR-POSSUM >27% являются для стриктурирующей формы болезни Крона достоверными предикторами ранних послеоперационных осложнений, что позволяет выработать методы профилактики последних.

5. При плановых операциях по поводу болезни Крона диаметр и длина стриктуры, выраженность и протяженность воспаления тонкой кишки должны определять границы ее резекции. При суб- и декомпенсированных нарушениях тонкокишечной проходимости вместо резекции кишки со стриктурой и формирования концевой энтеростомы может быть выполнена стриктуропластика. Лазерная стриктуротомия имеет преимущества перед диатермокоагуляцией.

Личный вклад соискателя учёной степени

Научная работа выполнена на кафедре хирургии и на базе НИЛ ГУО «БелМАПО». Автором самостоятельно проведен анализ белорусской и зарубежной литературы по теме диссертации и патентно-информационный поиск (личный вклад 100%). Определены цель и задачи, а также материал и методы исследования совместно с научным руководителем.

Автором проведен анализ операционных журналов, стационарных медицинских карт 95 взрослых пациентов со стриктурирующей формой БК, оперированных в Республиканском центре реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии на базе кафедры хирургии ГУО «БелМАПО» и хирургических отделений УЗ «МОКБ» в период с 2002 по 2022 гг. Из них соискателем осуществлён набор 51 пациента со стриктурирующей формой БК в проспективную группу пациентов с 2016 по 2022 гг. Автором проведен анализ результатов инфузий БМКП у девяти пациентов. Для выполнения диссертационной работы в программах EXCEL и STATISTICA создана компьютерная база данных на каждого пациента. Автором лично проведен сбор информации о пациентах, ее статистическая обработка и анализ (личный вклад 100%). Он принимал непосредственное участие в обследовании и предоперационной подготовке (личный вклад 90%), осуществлял забор костного мозга пациентов для культивирования ММСК (личный вклад 100%), хирургических вмешательствах в качестве ассистента (личный вклад 70%) или оператора (личный вклад 20%), послеоперационном ведении пациентов (личный вклад 90%), данные о которых внесены в диссертационную работу.

Совместно с сотрудниками патоморфологической группы (руководитель – к.б.н. Т.Э. Владимирская) и отдела иммунологии и биомедицинских технологий (руководитель – к.б.н. Д.Б. Нижегородова) на базе НИЛ ГУО «БелМАПО» проведена серия экспериментов на крысах с применением ММСК (вклад диссертанта 60%).

Совместно с научным руководителем проанализированы основные научные результаты диссертации; сформулированы положения, выносимые на защиту, научная новизна, выводы и практические рекомендации (личный вклад 80%).

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 9-й балто-белорусской конференции «Актуальные проблемы колоректальной хирургии» (Полоцк, 2018 г.); Научно-практической конференции, посвященной 220-летию учреждения здравоохранения «2-я ГКБ г. Минска» (Минск, 2019 г.); Научно-практическом дисциплинарном круглом столе «Весенние чтения» (Минск, 2021 г.); 15-й Всеукраинской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы клинической медицины» (Днепр, 2021 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием и 28-м Пленуме Правления Белорусской ассоциации хирургов (Минск, 2021 г.);

Республиканской научно-практической конференции «Достижения в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника» (Минск, 2022 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Эндоскопия: настоящее и будущее» (Минск, 2022 г.); Республиканской научно-практической конференции «Декабрьские чтения по неотложной хирургии» (Минск, 2022 г.).

Получено 6 актов о внедрении результатов диссертации, из них 3 – в лечебную практику проктологических отделений УЗ «МОКБ», УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска и УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр»; 3 акта внедрения в учебный процесс на кафедрах хирургии ГУО «БелМАПО», общей хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и военно-полевой хирургии военно-медицинского института в УО «Белорусский государственный медицинский университет. Оформлено 2 информационных ресурса Государственного регистра информационных ресурсов.

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 7 статей в научных медицинских рецензируемых журналах, рекомендуемых для опубликования ВАК Республики Беларусь (5,4 авторского листа); 2 статьи в сборниках научных трудов, 7 публикаций в материалах конференций и тезисах докладов научных конференций, 3 учебно-методических пособия.

Имеются: инструкция по применению «Метод пластики тонкой кишки при болезни Крона, вызывающей стриктуры, с использованием лазера», утверждённая Министерством здравоохранения Республики Беларусь – 1; зарегистрированный на электронной платформе (AnimalStudyRegistry.org) в онлайн-реестре научных исследований с участием животных эксперимент по моделированию БК – 1.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из титульного листа, содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы; основной части, включающей 6 глав результатов собственных исследований; заключения, списка использованных источников, приложений. Работа изложена на русском языке на 166 страницах. Диссертация содержит 37 таблиц и 35 рисунков на 30 страницах, 16 приложений на 16 страницах. Список использованных источников включает 263 наименования, в том числе 21 публикацию соискателя, на 21 странице.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Эксперимент состоял из трех этапов (32 животных). На первом этапе на 12 крысах создали модель БК в форме илеоколита. За сутки до опыта очищали их кишечник пероральным раствором на основе 7,4% полиэтиленгликоля и мануально. Крыс разделили на три группы: в первой по трансректальному катетеру на глубину 8 см вводили 30 мг 2,4-динитробензолсульфоновой кислоты (ДНБС), растворенной в 0,25 мл 50% этанола, во второй – 15 мг такого же раствора, в третьей (контрольной) – только 0,25 мл 50% этанола. После этого удерживали животное за хвост в вертикальном положении в течение 60 секунд. Аутопсию производили через четверо суток после химической индукции воспаления. После резекции дистального отдела тонкой и всей толстой кишок измеряли длину последней. Взвешивали дистальные 7 см толстой кишки. Макропрепараты исследовали морфологически. На втором этапе из бедренных костей крыс-близнецов получали костный мозг, из которого выделяли и культивировали ММСК первых трех пассажей. На третьем этапе (n=20) сингенные ММСК вводили однократно через четверо суток после индукции трансмурального воспаления: в хвостовую вену – 1×10^6 клеток/кг в 0,3 мл физиологического раствора; внутриаортально после лапаротомии – $0,3 \times 10^6$ клеток/кг в 0,1 мл физиологического раствора; крысам с моделью БК не вводили ММСК. Животных выводили из эксперимента через семеро суток после введения ММСК, затем удаляли селезенку и рассчитывали числовой «индекс воспаления толстой кишки» (ИВТК) в виде соотношения массы дистальных 7 см толстой кишки (г) к длине всей толстой кишки (см). Предварительно выделенные из селезенки спленоциты культивировали в среде, содержащей маннан, после чего количественно оценивали маннан-стимулированную продукцию фактора некроза опухолей-альфа (TNF α , %).

Клиническое исследование включало три группы пациентов: **1) в первой группе** с воспалительной формой БК (n=9) применяли два сосудистых пути доставки БМКП аутологичных ММСК костного мозга для индукции и/или поддержания ремиссии (при рефрактерности к консервативному лечению) и профилактики прогрессирования заболевания до стриктурирующей формы (2020–2021 гг.). Выполняли забор красного костного мозга в объеме до 50 мл из передней верхней ости подвздошной кости под внутривенной анестезией. Однократное внутрисосудистое введение БМКП объемом 20–100 мл проводили инфузионным насосом со скоростью 300 мл/час внутривенно и/или селективно внутриартериально в брыжеечную(-ые) артерии в ангиографическом кабинете. До и через 1, 3, 6, 12 месяцев после введения БМКП у всех пациентов определяли уровни С-реактивного белка и СОЭ, у пяти – уровень антигликановых ASCA-антител класса G в периферической крови; оценивали клиническую картину (по индексу Best), проводили эндоскопическую оценку по шкале SES-CD (Simple endoscopic score for Crohn's disease); **2) во второй группе** из

44 пациентов (группа сравнения) со стриктурирующей формой БК провели ретроспективный анализ результатов диагностики, планового, отсроченного и экстренного хирургического лечения (2002–2015 гг.); **3) в третьей** проспективной (основной) группе пациентов со стриктурирующей формой БК (n=51) использовали новые подходы к диагностике, хирургическому лечению и ведению периоперационного периода, сравнили послеоперационные результаты со второй группой (2016–2022 гг.).

Во второй и третьей группах 94 пациентам с подтвержденной стриктурирующей формой БК и ее осложнениями (обтурация просвета кишки, кишечные свищи) были выполнены **98 абдоминальных хирургических вмешательств** и одному – баллонная дилатация. Их возраст варьировал от 18 до 77 лет (в среднем – $39 \pm 15,2$ лет, 95% доверительный интервал (ДИ) 35,8–42,1). Большая часть пациентов (59,6%) была моложе 40 лет и только 12,8% – старше 60 лет. На каждого из них оформляли информационную электронную карту, куда вносили все медицинские данные. Лабораторные анализы (включая гемоглобин, С-реактивный белок, СОЭ, альбумин/общий белок, фибриноген) контролировали перед операцией. Применяли эндоскопические и лучевые методы диагностики (классическая и КТ-энтерография). Во время операций сравнивали диатермокоагуляционную и лазерную стриктуротомии. Определяли вероятность ранних послеоперационных осложнений по шкалам P-POSSUM (при тонко- и сочетанных тонко-толстокишечных стриктурах) или CR-POSSUM (только при толстокишечных стриктурах). Ранние послеоперационные осложнения классифицировали по шкале Clavien–Dindo.

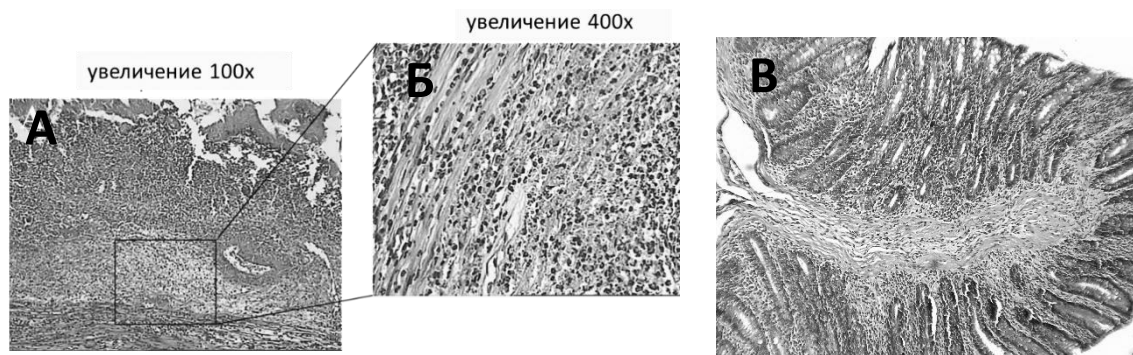
Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica (StatSoft, США, сер. № STA862D175437-Q). При нормальном распределении и $n > 30$ рассчитывали параметрические данные – среднее арифметическое, стандартное отклонение и 95% ДИ; при ненормальном и $n < 30$ рассчитывали непараметрические данные – медиану (Me) и межквартильный интервал [LQ; UQ]. Оценивали различия между выборками непараметрическими критериями: Mann–Whitney U-test для независимых групп или критерий Wilcoxon для зависимых. По Spearman определяли ранговый коэффициент корреляции (Rs), ее уровень отражали по классификации Chaddock. При сравнении качественных признаков применяли точный критерий Fisher (F) или критерий χ^2 Pearson (+/- поправка Yates). Различия между группами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Графики строили при помощи программы Microsoft Excel 15 (Microsoft, США). При изучении предикторов послеоперационных осложнений рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ с помощью статистического пакета Jamovi 2.3 (Jamovi, Австралия).

Результаты экспериментального исследования

На первом этапе клинически у животных возник колит с его характерными симптомами. На фоне колита развивался токсический мегаколон, что подтверждено увеличением в 1,6 раза «индекса воспаления

толстой кишки» (0,07) по сравнению с нормой (0,04) (U-test, $p < 0,05$). В терминальном отделе тонкой кишки наблюдали катаральное воспаление. Морфологически, помимо трансмурального воспаления стенки толстой кишки, выявлены продольно-поперечные щелевидные язвы и гранулемы; отсутствовали крипт-абсцессы.

Наиболее выраженные клинический и морфологический эффекты купирования воспаления в кишке крыс были достигнуты на третьем этапе после внутриаортального введения сингенных ММСК: «индекс воспаления» практически возвратился к норме (0,05) (рисунок 1), слизистая тонкой кишки была не воспалена. Лучший иммуномодулирующий эффект выявлен после их введения в хвостовую вену: продукция $TNF\alpha$ спленоцитами снизилась в 2,8 раза с 59,7 [45,9; 67,6] % до 21,4 [16,9; 38,5] % (U-test, $p < 0,05$), что практически приближалось к значениям в группе сравнения (15,4 [13,8; 19,3] %).



А, Б – трансмуральное воспаление стенки толстой кишки через 4 суток от начала эксперимента, $\times 100$ и $\times 400$; В – регресс воспаления через 7 суток от введения сингенных ММСК, $\times 100$

Рисунок 1 – Микрофотография срезов толстой кишки лабораторной крысы с БК до и после введения сингенных ММСК, окраска гематоксилин-эозином

Результаты инфузий БМКП аутологичных ММСК у пациентов с БК

В первой группе трем пациентам выполнена инфузия БМКП в периферическую вену; трем – селективно в устье брыжеечной(-ых) артерии(-й): в верхнебрыжеечную (ВБА) – 1, в нижнебрыжеечную (НБА) – 1, сочетанно в ВБА и НБА – 1. В трех наблюдениях проведено однократное сочетанное введение (периферическим внутривенным и селективным мезентериальным доступами). Бассейн для инфузии (в ВБА и/или НБА) зависел от локализации патологического процесса при БК, а доза – от количества полученных в результате культивирования аутологичных ММСК. В среднем разведение составляло 1 млн клеток/мл: внутривенно пациенты получили 0,5–0,9 млн клеток/кг, внутриартериально – 0,25–1,1 млн клеток/кг. Непосредственных осложнений самой процедуры системного введения БМКП не было выявлено.

В целом, достоверных различий по шкале SES-CD, индексу Best, уровню С-реактивного белка до и после инфузий БМКП не выявлено (критерий Wilcoxon, $p > 0,05$). Тем не менее, через 1 месяц у восьми пациентов (88,9%) из девяти снизился уровень С-реактивного белка с 7,5 [1,6; 19,6] до 2,1 [0,5; 9,1] мг/л. Через 3 месяца у трех пациентов отметили снижение по шкале SES-CD с 2,2 до 0 и с 2,6 до 0, а также с 16,2 до 12,4 баллов; у четырех – индекса Best со 187 [171; 280] до 150 [150; 195] баллов. Через 6 месяцев начинались разнонаправленные смещения этих показателей. Через 12 месяцев четверо пациентов находились в ремиссии. Иммуномодулирующий эффект инфузий БМКП проявился в снижении изначально повышенной (>20 RU/мл) продукции антител ASCA класса G (начиная с 3-го месяца и сохранялся до 6-го месяца после внутривенных и сочетанных инфузий) на 13–69,7% с 235 [103,2; 285] до 71,4, [51,4; 285] RU/мл относительно исходных показателей.

Предикторы и профилактика ранних послеоперационных осложнений

Прогнозируемая частота послеоперационных осложнений при помощи шкал P-POSSUM или CR-POSSUM составила 14,6 [11; 23,7] %. Достоверных различий между ними в про- и ретроспективной группах выявлено не было (U-test, $p > 0,05$). Доказано, что вероятность осложнений более 27% по каждой из этих двух шкал POSSUM предсказывает реальную вероятность осложнений по классификации Clavien–Dindo класса 2 и выше у пациентов со стриктурирующей формой БК ($\chi^2 + \text{Yates}$, $p < 0,05$).

Для определения вероятных предикторов осложнений хирургического лечения стриктурирующей формы БК проанализировали различные данные пациентов. Установлено, что анемия легкой степени, лейкоцитоз и повышенный уровень С-реактивного белка не влияли на возникновение осложнений (χ^2 и F, $p > 0,05$). Достоверных различий в возникновении осложнений в зависимости от экстренности операции не выявлено ($\chi^2 + \text{Yates}$ или F, $p > 0,05$).

Нутритивный риск определяли по уровню альбумина (общего белка). При этом высоким (альбумин менее 30 г/л или общий белок менее 55 г/л) он был у 12 (12,7%) пациентов и предсказывал реальную вероятность осложнений классов 3–5 и отдельно класса 3б – релапаротомий (F, $p < 0,05$).

Определены еще два предиктора, достоверно связанных с послеоперационными осложнениями: фибриноген >7 мг/л в сыворотке крови и наличие сочетанных стриктур верхних и нижних отделов кишечной трубки (F, $p < 0,05$). Расчет ОШ с 95% ДИ для четырех предикторов представлен в таблице 1.

Коррекцию питательной недостаточности (при высоком нутритивном риске), воспалительного синдрома (при высоком уровне фибриногена), анемии средней степени, а также гепаринопрофилактику венозных тромбоэмболических осложнений считали самыми важными составляющими предоперационной подготовки у пациентов со стриктурирующей формой БК.

Таблица 1 – Характеристика предикторов, достоверно связанных с послеоперационными осложнениями у пациентов со стриктурирующей формой БК

Переменная	ОШ	95% ДИ
Гипоальбуминемия <30 г/л (общий белок <55 г/л)	21,3	2,3–199
Фибриноген >7 г/л	6,6	1,6–27,2
L4 + (L1/ L2/ L3)	6,6	1,7–25
Вероятность осложнений по шкалам P-POSSUM или CR-POSSUM >27%	8,5	2,8–25,4

Диагностика стриктур кишечника при болезни Крона и хирургическая тактика

Разработан алгоритм диагностики при подозрении на стриктуры кишечника у пациентов с БК и определены варианты их лечения (рисунок 2).

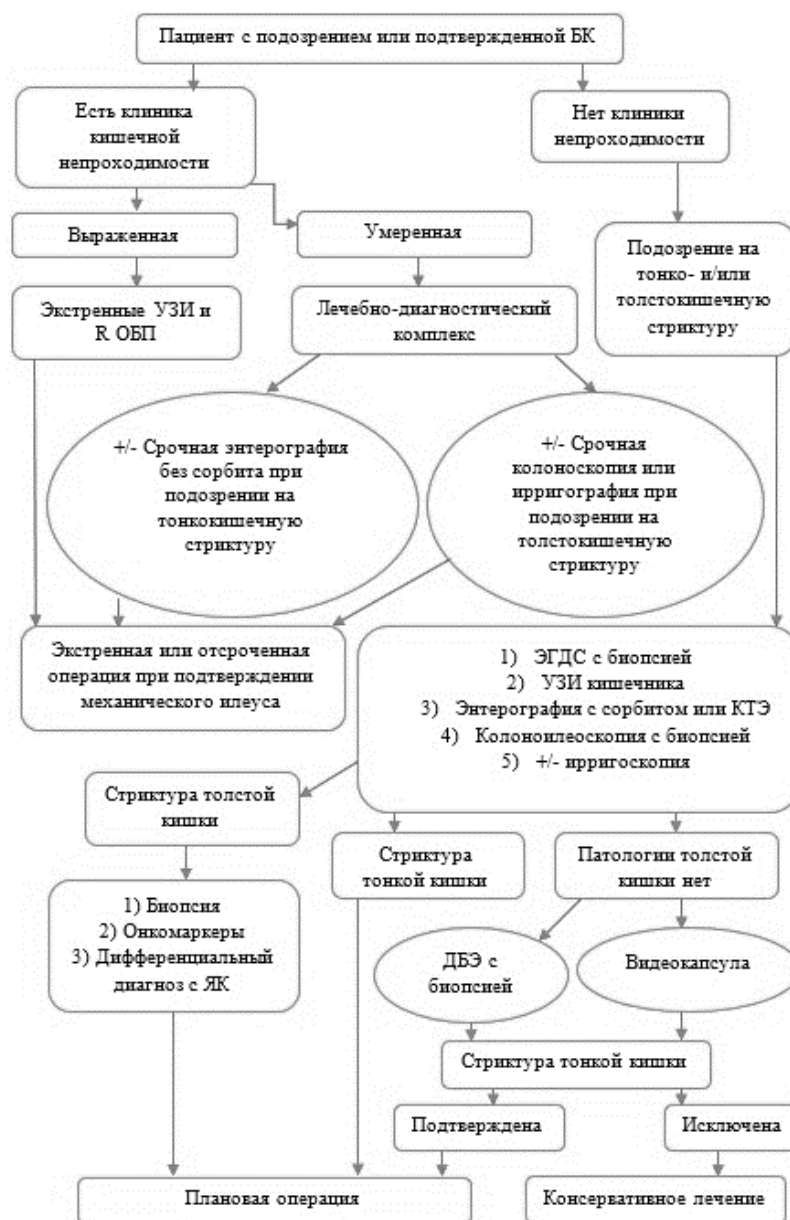


Рисунок 2 – Лечебно-диагностический алгоритм при подозрении на стриктуру кишечника у пациентов с БК

Выявлено, что клиническая симптоматика у пациентов с тонкокишечными стриктурами разнообразна и зависит от компенсации нарушений кишечной проходимости и уровня стриктуры. Лучевые методы диагностики, по сравнению с клиническими, оказались точными у всех восьми пациентов с субкомпенсированными нарушениями тонкокишечной проходимости. Доказано, что классическая и КТ-энтерографии сопоставимы: достоверной разницы в чувствительности диагностики стриктур между обоими методами не было – 83,3% и 64,7% соответственно (F, $p > 0,05$).

Варианты абдоминальных хирургических вмешательств представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика операций у пациентов со стриктурирующей формой БК (2002–2022 гг.)

Вариант операции	Группа сравнения n, %	Основная группа n, %	Всего n, %
Илеоцекальная резекция	11 (11,2)	15 (15,3)	26 (26,5)
Резекция терминального отдела подвздошной кишки	7 (7,2)	6 (6,1)	13 (13,3)
Правосторонняя гемиколэктомия	5 (5,1)	7 (7,2)	12 (12,3)
Левосторонняя гемиколэктомия	3 (3,1)	–	3 (3,1)
Резекция тощей кишки	1 (1,0)	3 (3,1)	4 (4,1)
Резекция сигмовидной кишки	1 (1,0)	3 (3,1)	4 (4,1)
Колэктомия	4 (4,1)	2 (2,0)	6 (6,1)
Колпроктэктомия	–	1 (1,0)	1 (1,0)
Сочетанные резекции тонкой и толстой кишок	3 (3,1)	6 (6,1)	9 (9,2)
Операции по поводу рецидивных стриктур (резекции и/или стриктуропластики)	6 (6,1)	9 (9,2)	15 (15,3)
Первичные стриктуропластики +/- резекции	3 (3,1)	2 (2,0)	5 (5,1)
Итого	44 (44,9)	54 (55,1)	98 (100)

Всего были выполнены 83 (84,7%) операции при первичных стриктурах и 15 – при рецидивных. Вследствие стриктур острая обтурационная кишечная непроходимость развилась у 13 (13,3%) пациентов, свищи – у 25. В целом, резекция тонкой кишки выполнена в 84 из 98 наблюдений. В 76,2% из них ее длина составила 24 [15; 30] см; в 16,7% – 59,5 [51; 90] см; в 7,1% – 115 [100; 140] см. Достоверно больший объем резекции был установлен в ретроспективной группе: 140 [130; 150] см против 100 [100; 110] см в основной (U-test, $p < 0,05$).

При компенсированных нарушениях кишечной проходимости операции выполняли в плановом порядке, при субкомпенсированных – требовалась предоперационная подготовка, дообследование и отсроченная операция в течение 24–72 часов. В 10,2% случаев при полной обструкции просвета кишки (декомпенсированные нарушения кишечной проходимости) было показано экстренное хирургическое лечение, законченное выведением концевой кишечной стомы. Плановые и отсроченные хирургические

вмешательства завершены формированием анастомозов у 83,6% пациентов. Перед формированием анастомоза применяли декомпрессию кишки.

В проспективный анализ были включены пациенты из третьей группы с наличием стриктур тонкой кишки. Длина последних составляла от 1 до 14 (8 [5; 11]) см. Отмечена прямая умеренная корреляция между длиной стриктуры и длиной удаленного участка тонкой кишки ($R_s=0,61$, $p<0,05$). Также обнаружили прямую умеренную корреляцию между длиной и диаметром стриктур тонкой кишки ($R_s=0,57$, $p<0,05$). Диаметр последних составлял 2–10 (4,9 [4; 8]) мм в наших наблюдениях. При этом, соответственно, выявлена сильная прямая корреляция диаметра стриктуры и длины удаленного участка кишки ($R_s=0,71$, $p<0,05$). Таким образом, это позволяет определять в клинике при плановых операциях объем резекции тонкой кишки у пациентов с БК.

Все 7 (7,1% от общего числа операций) стриктуропластик были выполнены на проксимальных отделах тонкой кишки, в том числе при суб- и декомпенсированных нарушениях кишечной проходимости – 3 (42,9%).

В опыте *ex vivo* провели лазерную стриктуротомию на удаляемой части тонкой кишки при БК. Использовали диатермокоагуляцию в контактном режиме «spray» и «force», мощностью 18–20 Вт. Для лазерной энтеротомии использовали два типа лазерных комплексов: ND:YAG лазер «МУЛ-хирург» с длиной волны 1,44 мкм и мощностью 18 Вт и диодный лазер Mediola Comract в режиме «скальпель 3» (0,97 мкм – 15 Вт + 1,56 мкм – 4 Вт). Зона термического повреждения составила, соответственно, 540 [320; 770], 340 [220; 460] и 105 [37; 190] мкм: после лазерной стриктуротомии зона термического повреждения была достоверно меньше (U-test, $p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. На крысах линии Wistar создана приближенная к клинической практике модель трансмурального колита и катарального терминального илеита с их максимальными проявлениями через четверо суток от начала эксперимента. Разработанный числовой ИВТК при развитии токсического мегаколона увеличивался в 1,75 раза (0,07 по сравнению с нормой – 0,04, U-test, $p<0,05$). Лучшие клинический и морфологический результаты купирования воспаления были достигнуты через 7 суток после однократного внутриаортального введения 0,3 млн сингенных ММСК по сравнению с их периферическим внутривенным введением. При этом ИВТК снизился почти до нормального значения – 0,05. Разовое введение 1 млн ММСК в хвостовую вену обеспечило через 7 суток лучший, по сравнению с их магистральным артериальным введением, иммуномодулирующий результат: спленоциты лабораторных животных снизили продукцию TNF α в 2,8 раза с 59,7 [45,9; 67,6] % до 21,4 [16,9; 38,5] % (U-test, $p<0,05$), что приближалось к норме в группе сравнения – 15,4 [13,8; 19,3] %. Таким образом, в эксперименте установлено, что оптимальный метод введения сингенных

ММСК – сочетанный (внутриаортальный и периферический внутривенный) [2, 12, 15, 16, 21].

2. При БК в клинике при селективной мезентерикографии в артериальное брыжеечное русло вводили БМКП в количестве 44–100 млн аутологичных ММСК костного мозга, при внутривенной инфузии – 43–46 млн, при сочетанном (магистральном в артериальный мезентериальный и периферически в венозные бассейны) введении – 72,5–111 млн. Непосредственных осложнений после инфузий не было. Через 1 месяц после инфузий БМКП у 88,9% пролеченных пациентов уровень С-реактивного белка снизился в 3,6 раза (с 7,5 [1,6; 19,6] до 2,1 [0,5; 9,1] мг/л); через 3 месяца у 33,3% пациентов эндоскопическая активность воспаления по шкале SES-CD снизилась с 2,6 [2,2; 16,2] до 0 [0; 12,4] баллов, еще у 44,4% – индекс Best уменьшился в 1,3 раза (с 187 [171; 280] до 150 [150; 195] баллов). Иммуномодулирующий эффект БМКП подтвержден снижением у пациентов уровня антител ASCA класса G на 13–69,7%, начиная с третьего месяца после внутривенной и сочетанной инфузий, и сохранялся на этом уровне еще три месяца [4, 8, 18, 20].

3. На основе систематизации выявленных в клиническом исследовании специфических клинико-рентгенологических признаков кишечной непроходимости разработан лечебно-диагностический алгоритм для стриктурирующей формы БК, что позволило объективизировать показания к отсроченным и экстренным операциям и проводить последовательный диагностический поиск стриктур в плановых случаях. Квалифицированная классическая энтерография, при условии ее выполнения опытным рентгенологом, остается надежным методом диагностики стриктур тонкой кишки и вызванных ими субкомпенсированных нарушений тонкокишечной проходимости: не выявлено статистически значимой разницы ее чувствительности (83,3%) в сравнении с КТ-энтерографией – 64,7% (F, $p > 0,05$) [1, 3, 5, 6, 7, 9, 19, 20].

4. В 20,2% наблюдений выявлены ранние послеоперационные осложнения классов 2–5 по шкале Clavien–Dindo. Длительность анамнеза БК до хирургического лечения составила 1,5 [0,5; 4,0] года и не влияла на развитие его осложнений (U-test, $p > 0,05$), равно как и экстренность операции, лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка (в 30,4% наблюдений), ИМТ $< 18,5$ кг/м² (40,4% пациентов), гемоглобин 90–120 г/л в 33% случаев (χ^2 +/- Yates или F, $p > 0,05$). Установлена умеренная сила корреляционной связи между вероятностью по шкалам P-POSSUM и CR-POSSUM и реально наступившими по шкале Clavien–Dindo послеоперационными осложнениями ($R_s = 0,54$ при $p < 0,05$): вероятность последних более 27% по этой шкале предсказывает реальную вероятность осложнений класса 2 и выше (χ^2 + Yates, $p < 0,05$). ОШ с 95% ДИ составило 8,5 (2,8–25,4). Определены также еще три предиктора ранних послеоперационных инфекционных и других осложнений: 1) гипоальбуминемия < 30 г/л (или общий белок < 55 г/л); 2) фибриноген крови > 7 г/л; 3) сочетание стриктур проксимального и дистальных отделов кишечной трубки. ОШ с 95% ДИ составило 21,3 (2,3–199), 6,6 (1,6–27,2)

и 6,6 (1,7–25) соответственно. С учетом предлагаемых предикторов разработана схема периоперационной нутритивной поддержки и противовоспалительного лечения при плановых, отсроченных и экстренных операциях. Периоперационная гепаринопрофилактика необходима всем пациентам с БК, независимо от возраста. Такой подход позволил избежать релапаротомий (осложнения класса 3б) в проспективной группе по сравнению с ретроспективной, где они были выполнены в 9,1% наблюдений ($F, p < 0,05$) [5, 6, 7, 19].

5. Выявлена прямая корреляционная связь длины и диаметра стриктуры с длиной удаленного участка тонкой кишки, а также диаметра стриктуры с ее длиной ($R_s = 0,61; 0,71; 0,57$ соответственно, $p < 0,05$), что позволяет определять в клинике объем плановой резекции тонкой кишки при БК. Резекцию тощей кишки до 100 см и подвздошной – до 60 см надо выполнять в пределах здоровых тканей, при поражении более 100 см и более 60 см соответственно – резецировать только зону стриктур. Такой подход позволил после 85 плановых и отсроченных резекционных операций сформировать первичные анастомозы в 96,5%. Стриктуропластика, как альтернатива резекции, может быть выполнена при суб- и декомпенсированных нарушениях тонкокишечной проходимости при условиях: а) квалифицированного выполнения интраоперационной мануально-ассистированной аспирационной декомпрессии тонкой кишки; б) санированных и некровоточащих краях стриктуротомной раны; в) наличия опыта у оперирующего врача-хирурга. При БК в клиническом опыте *ex vivo* выявлены достоверно меньшие (в 1,6–5,1 раза) зоны термического поражения стенки кишки после лазерных стриктуротомий по сравнению с диатермокоагуляцией (U -test, $p < 0,05$) [5, 6, 10, 11, 13, 14, 17, 19].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Илеоцекальное поражение важно относить к L1, а не L3 форме БК для проведения правильных расчетов в популяционных исследованиях [3, 7].

2. Диагностика, определение показаний к плановым операциям у пациентов со стриктурирующей формой БК и их выполнение должны проводиться в специализированных хирургических отделениях согласно предлагаемому алгоритму [1, 5, 6, 19, 20].

3. При стриктурах тонкой кишки следует отдавать предпочтение резекции, если это первичная операция или нет риска возникновения синдрома короткой кишки при повторной операции. Абсолютными показаниями для стриктуропластики являются рецидивные и первичные множественные стриктуры, расположенные на расстоянии не менее 30–40 см друг от друга. Поперечный анастомоз при стриктуропластике по Heineke–Mikulicz необходимо выполнять однорядным непрерывным швом монофиламентной нитью [6, 14, 19].

4. Терминальный отдел подвздошной кишки со стриктурами необходимо всегда резецировать, никогда не выполнять стриктуропластику и не накладывать илео-илеоанастомоз в данном отделе. Резекция затруднена

при локализации стриктур вблизи связки Трейтца, поэтому лечение таких пациентов необходимо начинать с эндоскопической баллонной дилатации [6, 14, 19].

5. Пациенты с кишечно-кожными или внутренними симптоматическими свищами на фоне стриктур нуждаются в раннем хирургическом вмешательстве. Абсолютным показанием к нему являются свищи, вызывающие мальабсорбцию, и кишечно-мочепузырные свищи из-за развития восходящего пиелонефрита. Иссечение кожного отверстия свища надо дополнять санацией или деструкцией свищевого хода в передней брюшной стенке; при наличии интраабдоминальных гнойных затеков – выполнять их санацию, а при забрюшинных – также и наружное дренирование [5, 13, 19].

6. После выписки из стационара всех оперированных пациентов с БК необходимо направлять к гастроэнтерологу для решения вопроса о противорецидивной биологической терапии [3, 19].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Роль эндоскопических методов обследования в диагностике болезни Крона / Н. А. Лагодич, О. А. Фатеева, А. В. Воробей, А. М. Старостин // Мед. новости. – 2020. – № 4. – С. 30–34.

2. Иммуномодулирующий эффект клеточной терапии на экспериментальной модели воспалительных заболеваний кишечника» / А. Ю. Адамович, Д. Б. Нижегородова, В. К. Шадрина, О. Г. Дыбов, А. М. Старостин, Т. Э. Владимирская, А. В. Воробей, М. М. Зафранская // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 177–185.

3. Стриктурирующая форма болезни Крона / А. М. Старостин, А. В. Воробей, И. А. Хаджи Исмаил, О. Г. Дыбов // Здоровоохранение. – 2021. – № 7. – С. 17–27.

4. Место аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в лечении пациентов с болезнью Крона / А. М. Старостин, А. В. Воробей, А. Ю. Адамович, В. К. Шадрина // Мед. новости. – 2021. – № 9. – С. 5–9.

5. Старостин, А. М. Современная хирургическая тактика при абдоминальном варианте болезни Крона / А. М. Старостин, А. В. Воробей // Хирургия. Вост. Европа. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 83–94.

6. Старостин, А. М. Некоторые особенности диагностики и периоперационного ведения пациентов со стриктурирующей формой болезни Крона / А. М. Старостин, А. В. Воробей, А. Ч. Шулейко // Здоровоохранение. – 2023. – № 3. – С. 60–64.

7. Старостин, А. М. Болезнь Крона: варианты и результаты хирургического лечения, предикторы послеоперационных осложнений / А. М. Старостин, А. В. Воробей, А. Ч. Шулейко // Хирургия. Вост. Европа. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 37–47.

Статьи в сборниках научных трудов

8. Влияние клеточной терапии на показатели гуморального иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [Электронный ресурс] / Д. Б. Нижегородова, А. Ю. Адамович, Г. И. Иванчик, А. М. Старостин, О. Г. Дыбов, А. В. Воробей, М. М. Зафранская // От истоков к достижениям XXI века : сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию БелМАПО, Минск, 7–8 окт. 2021 г. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: А. Н. Чуканов [и др.]. – Минск, 2021. – С. 484–489. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

9. Старостин, А. М. Анализ опыта экстренной хирургической помощи у пациентов со стриктурирующей формой болезни Крона / А. М. Старостин, А. В. Воробей, А. Ч. Шулейко // Декабрьские чтения по неотложной хирургии : сб. науч. тр. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования, Белорус. гос. мед. ун-т, Гор. клин. больница скорой мед. помощи г. Минска ;

под ред.: С. И. Третьяка, И. М. Ладутько. – Минск, 2022. – Т. 11. – С. 161–163.

Материалы съездов, конференций

10. Сложности диагностики и особенности хирургического лечения доброкачественных стриктур тонкой кишки [Электронный ресурс] / А. В. Воробей, А. М. Старостин, Л. А. Сельягина, О. Г. Дыбов, Н. В. Деркачева, В. Б. Римашевский // Актуальные вопросы современной медицинской науки и организации здравоохранения : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 220-летию учреждения здравоохранения «2-я гор. клин. больница», Минск, 26 сент. 2019 г. / 2-я гор. клин. больница, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. Н. Прусевича. – Минск, 2019. – С. 282–284. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

11. Старостин, А. М. Анализ опыта хирургической коррекции у пациентов со стриктурирующей формой болезни Крона / А. М. Старостин, А. В. Воробей, О. Г. Дыбов // Современный многопрофильный стационар – мультидисциплинарный подход к пациенту : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию УЗ «10-я гор. клин. больница», Минск, 22 мая 2020 г. / под ред. В. П. Исачкина. – Минск, 2020. – С. 109–110.

12. Effect of different ways infusion of mesenchymal stem cells in in the experimental model of inflammatory bowel disease / A. Dybau, H. Adamovich, D. Nizheharodava, A. Starastsin, T. Vladimirskaia, V. Shadrina, H. But-Husaim, M. Zafranskaya, A. Varabei // 15th scientific and annual meeting of the European Society of coloproctology : abstr., online, 21–23 Sept. 2020. – [Publ.] Colorectal Dis. – 2020. – Vol. 22, suppl. 3. – Abstr. P004.

13. Старостин, А. М. Хирургическое лечение пенетрирующей формы болезни Крона [Электронный ресурс] / А. М. Старостин, А. В. Воробей, О. Г. Дыбов // Интраабдоминальная инфекция. Вопросы диагностики и лечения : сб. материалов респ. науч.-практ. видеоконф. с междунар. участием, 20 нояб. 2020 г. / Белорус. ассоц. хирургов [и др.] ; под ред. Г. Г. Кондратенко. – Минск, 2020. – С. 112–114. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

14. Старостин, А. М. Стриктуропластика или резекция тонкой кишки при болезни Крона? [Электронный ресурс] / А. М. Старостин, А. В. Воробей // Актуальные вопросы и современные подходы в оказании хирургической помощи в Республике Беларусь : сб. материалов респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием и XXVIII Пленума Правления Белорус. ассоц. хирургов, Минск, 19 нояб. 2021 г. / Белорус. ассоц. хирургов, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. Г. Г. Кондратенко, А. И. Протасевича. – Минск, 2021. – С. 295–296. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

15. Сравнение моделей язвенного колита у крыс / О. Г. Дыбов, А. В. Воробей, А. Ю. Адамович, В. К. Шадрина, Д. Б. Нижегородова, А. М. Старостин, Т. Э. Владимирская, М. М. Зафранская // Физико-химическая

биология как основа современной медицины : тез. докл. участников Междунар. науч. конф., посвящ. 75-летию со дня рождения проф. Е. В. Барковского, Минск, 21 мая 2021 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. В. В. Хрусталева, А. Д. Тагановича, Т. А. Хрусталевой. – Минск, 2021. – С. 101–102.

Тезисы докладов

16. Экспериментальное моделирование воспалительных заболеваний кишечника [Электронный ресурс] / А. Ю. Адамович, О. Г. Дыбов, А. М. Старостин, Т. В. Игнатович // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии ; редкол.: В. А. Горбунов [и др.]. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 206–207. – Режим доступа: https://www.belriem.by/images/gprsem_spirs_2019_12.pdf. – Дата доступа: 30.03.2023. – Тез. респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Новые концепции и методы в микробиологии, вирусологии и иммунологии», 30–31 окт. 2019 г.

Инструкция по применению

17. Метод пластики тонкой кишки при болезни Крона, вызывающей стриктуры, с использованием лазера : инструкция по применению № 176-1222 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 21.02.2023 / А. В. Воробей, А. Ч. Шулейко, А. М. Старостин, О. Г. Дыбов. – Минск, 2022. – 5 с.

Прочие

18. Клеточная терапия в лечении воспалительных заболеваний кишечника : учеб.-метод. пособие / А. В. Воробей, О. Г. Дыбов, А. М. Старостин, Г. В. Бут-Гусаим, Н. А. Лагодич, И. А. Хаджи Исмаил ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск : БелМАПО, 2021. – 27 с.

19. Хирургическое лечение воспалительных заболеваний кишечника : учеб.-метод. пособие / А. В. Воробей, И. А. Хаджи Исмаил, О. Г. Дыбов, А. М. Старостин ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск : БелМАПО, 2022. – 35 с.

20. Эндоскопические методы диагностики воспалительных заболеваний кишечника : учеб.-метод. пособие / Н. А. Лагодич, А. В. Воробей, О. Г. Дыбов, А. М. Старостин ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск : БелМАПО, 2021. – 47 с.

21. Starastsin, A. Experimental model of Crohn's disease in rats [Electronic resource] / A. Starastsin // Animal study registry. – 2020. – DOI 10.17590/asr.0000214. – Mode of access: <https://www.animalstudyregistry.org/10.17590/asr.0000214>. – Date of access: 29.03.2023.

РЭЗІЮМЭ

Старасцін Андрэй Міхайлавіч

Комплексны падыход да хірургічнага лячэння стрыктурыруючай формы хваробы Крона (эксперыментальна-клінічнае даследаванне)

Ключавыя словы: эксперымент, хвароба Крона, стрыктуры, мультыпатэнтныя мезенхімальныя стромальныя клеткі (ММСК), энтэраграфія, стрыктурапластыка, прэдыктар, хірургія

Мэта даследавання: палепшыць вынікі хірургічнага лячэння стрыктурыруючай формы хваробы Крона шляхам эксперыментальна-клінічнай ацэнкі ролі аўталагічных ММСК у дасягненні рэмісіі, распрацоўкі лячэбна-дыягнастычнага алгарытму, прагназавання і прафілактыкі ранніх пасляоперацыйных ускладненняў.

Метады даследавання і выкарыстаная апаратура: эксперыментальны, клінічны, лабараторны, інструментальны, марфалагічны, статыстычны. Рэнтген-апарат – «Космас Універсал Тома», відэакаланаскоп – Fujinon EC-450LP5, ангиограф – Philips Allura Xper FD 20/10, лазер «МЕДЫЁЛА-КАМПАКТ», лазер «МУЛ-хірург», электракаагулятар Söring.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: на арыгінальнай эксперыментальнай мадэлі хваробы Крона выяўлена, што ўвядзенне сінгенных ММСК у аорту мела выяўлены супрацьзапаленчы эфект, а ў хваставую вену – імунамадулюючы. У клініцы прыменена спалучаная інфузія біямедыцынскага клеткавага прадукту аўталагічных ММСК касцявога мозгу (у брыжэчныя артэрыі пры селектыўнай ангиографіі і ў перыферычную вену) для лячэння рэфрактэрных формаў хваробы Крона. Даказана супастаўная адчувальнасць класічнай і камп'ютарна-тамаграфічнай энтэраграфіі ў дыягностыцы стрыктур тонкай кішкі пры хваробе Крона. Распрацаваны лячэбна-дыягнастычны алгарытм пры падазрэнні на кішэчную стрыктуру. У пацыентаў са стрыктурамі кішэчніка пры хваробе Крона вызначаны прэдыктары ранніх пасляоперацыйных ускладненняў і ўдасканалены падыходы да іх прафілактыкі. Навукова абгрунтавана і аптымізавана хірургічная тактыка з вызначэннем аб'ёму і межаў рэзекцыі тонкай кішкі пры планавых, адтэрмінаваных і экстраных аперацыях. Даказаны перавагі лазернай стрыктуратаміі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя даныя дапамогуць палепшыць вынікі дыягностыкі, кансерватыўнага і хірургічнага лячэння пацыентаў са стрыктурыруючай формай хваробы Крона.

Галіна прымянення: эндаскапія, радыялогія, гастрэнтэралогія, каларэктальная хірургія.

РЕЗЮМЕ

Старостин Андрей Михайлович

Комплексный подход к хирургическому лечению стриктурирующей формы болезни Крона (экспериментально-клиническое исследование)

Ключевые слова: эксперимент, болезнь Крона, стриктуры, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), энтерография, стриктуропластика, предикторы, хирургия

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения стриктурирующей формы болезни Крона путем экспериментально-клинической оценки роли аутологичных ММСК в достижении ремиссии, разработки лечебно-диагностического алгоритма, прогнозирования и профилактики ранних послеоперационных осложнений.

Методы исследования и использованная аппаратура: экспериментальный, клинический, лабораторный, инструментальный, морфологический, статистический. Рентген-аппарат – «Космос Универсал Томо», видеокOLONоскоп – Fujinon EC-450LP5, ангиограф – Philips Allura Xper FD 20/10, лазер «МЕДИОЛА-КОМПАКТ», лазер «МУЛ-хирург», электрокоагулятор Söring.

Полученные результаты и их новизна: на оригинальной экспериментальной модели болезни Крона выявлено, что интраортальное введение сингенных ММСК имело выраженный противовоспалительный эффект, а в хвостовую вену – иммуномодулирующий. В клинике применена сочетанная инфузия биомедицинского клеточного продукта аутологичных ММСК костного мозга (в брыжеечные артерии при селективной ангиографии и в периферическую вену) для лечения рефрактерных форм болезни Крона. Доказана сопоставимая чувствительность классической и компьютерно-томографической энтерографии в диагностике стриктур тонкой кишки при болезни Крона. Разработан лечебно-диагностический алгоритм при подозрении на кишечную стриктуру. У пациентов со стриктурами кишечника при болезни Крона определены предикторы ранних послеоперационных осложнений и усовершенствованы подходы к их профилактике. Научно обоснована и оптимизирована хирургическая тактика с определением объема и границ резекции тонкой кишки при плановых, отсроченных и экстренных операциях. Доказаны преимущества лазерной стриктуротомии.

Рекомендации по использованию: полученные данные помогут улучшить результаты диагностики, консервативного и хирургического лечения пациентов со стриктурирующей формой болезни Крона.

Область применения: эндоскопия, радиология, гастроэнтерология, колоректальная хирургия.

SUMMARY

A. M. Starastin

Complex approach to surgical management of stricturing Crohn's disease (experimental clinical study)

Keywords: experiment, Crohn's disease, strictures, MMSC, enterography, strictureplasty, predictors, surgery

Purpose of study: to improve the results of the stricturing Crohn's disease surgical treatment by experimental and clinical evaluation of the role of autologous multipotent mesenchymal stromal cells in achieving remission, development of therapeutic and diagnostic algorithm, prediction and prevention of early postoperative complications.

Research methods and equipment: experimental, clinical, laboratory, instrumental, morphological, statistical. X-ray machine – Cosmos Universal Tomo, video colonoscope – Fujinon EC-450LP5, angiograph – Philips Allura Xper FD 20/10, MEDIOLA-COMPACT laser, MUL-surgeon laser, Söring electrocoagulator.

The results obtained and their novelty: an innovative experimental model of Crohn's disease revealed that intra-aortic injection of syngeneic multipotent mesenchymal stromal cells had a pronounced anti-inflammatory effect, whereas tail vein injection produced an immunomodulatory effect. Clinically refractory forms of Crohn's disease are treated with a combined infusion of a biomedical cell product of autologous multipotent mesenchymal stromal cells of the bone marrow (mesenteric arteries during selective angiography and peripheral vein). Comparable sensitivity of classical and computed tomographic enterography in the diagnosis of small intestinal strictures in Crohn's disease has been proven. Both treatment and diagnostic algorithm have been elaborated for suspected intestinal stricture. In patients with intestinal strictures in Crohn's disease, predictors of early postoperative complications have been identified and approaches to their medical prevention have been improved. Surgical tactics with determination of the volume and boundaries of small intestine resection in planned, delayed and emergency surgeries have been theoretically grounded and enhanced. Lazer stricturotomy benefits have been proved.

Recommendations for use: the findings will advance the results of diagnosis, medical and surgical treatment of patients with a stricturing form of Crohn's disease.

Areas of implementation: endoscopy, radiology, gastroenterology, colorectal surgery.

Подписано в печать _____. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж 60 экз. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

