

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 616.34-002.44-06-08-089-048.34(043.3)

ДЫБОВ
Олег Геннадьевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ
КОНСЕРВАТИВНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОСЛОЖНЕННОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Гродно 2025

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

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»

Кохнюк Виктор Тихонович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Республики Беларусь, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, заместитель директора по хирургии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 11 февраля 2025 года в 13:00 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 «10» января 2025 г.

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



М.И. Милешко

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, которым страдают социально значимые возрастные группы населения [Ungaro R. et al., 2017, с. 874]. Медикаментозное лечение ЯК направлено на быстрое купирование обострения, достижение и поддержание клинической и эндоскопической ремиссий. Однако в ряде наблюдений развивается стероидозависимость и стероидорезистентность. Введение в клиническую практику биологической терапии расширило возможности терапевтического лечения. Для изучения доклинической оценки эффективности новых методов лечения разработано множество экспериментальных моделей ЯК. Но они не способны повторить всю сложность механизма этого заболевания у человека. Данный факт ставит исследователей перед необходимостью поиска валидной экспериментальной модели ЯК [Золотова Н. А., 2017, с. 127]. Благодаря достижениям в культивировании мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) и понимании их воздействия на различные патологические состояния в человеческом организме стала возможной разработка нового способа консервативного лечения ЯК [Jeong D. et al., 2019, с. 452; D’Haens M. et al., 2019]. Предварительные положительные результаты выполненных ранее клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об актуальности, перспективности и безопасности применения биомедицинского клеточного продукта (БМКП) ММСК для лечения пациентов с ЯК [Лазебник Л. Б. и соавт., 2010].

При наличии осложнений (дилатация и перфорация толстой кишки, токсический мегаколон, профузное толстокишечное кровотечение, фульминантная форма заболевания) показано экстренное оперативное лечение [Kucharzik T. et al., 2019, с. 204]. Его рутинным объёмом до сих пор является субтотальная колэктомия (СКЭ) с формированием концевых илео- и сигмостомы, что оправдано не во всех клинических случаях. В 10-15% наблюдений неэффективность консервативной терапии ЯК приводит к необходимости планового хирургического лечения [Fumery M. et al., 2018, с. 347]. Классическая колпроктэктомия (КПЭ) с формированием тазового тонкокишечного резервуара является единственным способом окончательного излечения и полной хирургической и медико-социальной реабилитации пациентов с ЯК [Nicholls R. et al., 1978; Utsunomiya J. et al., 1980]. Однако она не соответствует принципам онкохирургии при верифицированной малигнизации или обоснованном подозрении на неё. Внедрение КПЭ в практику при тяжёлом остром тотальном ЯК сдерживается массивностью хирургической травмы и сложностью герметизации патологически утолщённой, вследствие хронического воспаления, стенки анального канала [Parks Y. et al., 2020].

Таким образом, существует необходимость совершенствования консервативных методов лечения осложнённого ЯК путем экспериментальных и клинических исследований в области клеточных технологий и модернизации тактики его экстренного и планового хирургического лечения.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационное исследование выполнено в рамках следующих научно-исследовательских работ учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»:

1. «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.);

2. «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.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: улучшить результаты лечения осложненного язвенного колита путем экспериментально-клинического обоснования роли аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в его консервативной терапии и оптимизации тактики экстренного и планового хирургического лечения.

Задачи исследования:

1. В ретроспективной группе пациентов с осложнённым язвенным колитом выявить нерешенные вопросы хирургической тактики, разработать критерии выбора объемов резекций толстой кишки, определить потенциальные показания к применению биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток до и после оперативного лечения.

2. В эксперименте создать валидную модель язвенного колита и обосновать на ней оптимальный сосудистый путь введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток для купирования клинических и морфологических проявлений заболевания.

3. По результатам эксперимента и ретроспективного анализа применить биомедицинский клеточный продукт на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в консервативном лечении пациентов с осложнённым язвенным колитом и оценить его результаты.

4. Усовершенствовать технику колпроктэктомии и ушивания культи анального канала, выработать показания к ним.

Объект и предмет исследования

Объект исследования:

1) 45 половозрелых (6–8 недель) самцов крыс линии Wistar, с массой тела 295–350 г;

2) 116 взрослых пациентов с клинической картиной осложнённого язвенного колита, находившихся на лечении в Республиканском центре

реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии (РЦРХГиКП) на базе учреждения здравоохранения «Минская областная клиническая больница» (УЗ «МОКБ») в период с 1973 по 2021 гг.

Предмет исследования:

1) данные, полученные при введении сингенных ММСК в созданной валидной модели ЯК на экспериментальных животных;

2) клинические данные пациентов с осложнённым язвенным колитом до и после введения БМКП на основе аутологичных ММСК, а также до и после хирургического лечения.

Научная новизна:

1. При ретроспективном анализе историй болезни пациентов с осложнённым язвенным колитом выявлены нерешённые проблемы его хирургического лечения и обоснованы пути их решения, дана достоверная оценка связи гендерного фактора с тяжестью течения заболевания и определено влияние возраста, индекса массы тела и протяжённости поражения толстой кишки на уровень послеоперационных осложнений.

2. Доказана связь индексов эндогенной интоксикации (системный иммунно-воспалительный индекс и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение) с тяжестью течения осложнённого язвенного колита и их высокая чувствительность (87,5% и 84,4%) и специфичность (87,5% и 74%).

3. Для выбора тактики оперативного лечения осложнённого язвенного колита создана методом логистической регрессии математическая модель с прогностической точностью 78,2%.

4. На лабораторных крысах линии Wistar создана валидная модель язвенного колита, которая позволяет получать достоверные результаты применения сингенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Экспериментально установлена наибольшая лечебная эффективность инфузий мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток посредством магистрального артериального доступа.

5. У пациентов с осложнённым язвенным колитом определены показания к селективной инфузии биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в верхнюю и/или нижнюю брыжеечные артерии. Оценены результаты их применения в проспективной серии клинических наблюдений.

6. Научно обоснованы показания к усовершенствованной технике колпроктэктомии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Системный иммунно-воспалительный индекс, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и разработанная на основе последнего математическая модель являются объективными маркерами тяжести течения язвенного колита и способствуют выбору объема резекции толстой кишки при его экстренном и плановом хирургическом лечении. Применение биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток может быть показано

для достижения ремиссии, лучшей подготовки пациентов к оперативному вмешательству или закреплению его результатов.

2. Трансректальное введение 15 мг 2,4-динитробензолсульфоновой кислоты, растворённой в 0,25 мл 50% этанола, крысам линии Wistar после предварительной подготовки кишечника высокомолекулярным макроголом позволяет создать валидную модель язвенного колита. Для купирования на ней активности язвенного колита оптимальным путём введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток является внутриаортальный.

3. Селективная инфузия биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в верхнюю и/или нижнюю брыжеечные артерии у пациентов с осложнённым язвенным колитом не имеет осложнений и способствует достижению клинической ремиссии или уменьшению активности заболевания.

4. Выполнение КПЭ в объеме тотальной мезоколонэктомии, резекции поперечно-ободочной кишки с большим сальником и мезоректумэктомии онкологически обосновано и абсолютно показано при верифицированной в любом из отделов толстой кишки малигнизации или клинически обоснованных подозрениях на неё. Ушивание культи анального канала однорядным непрерывным внеслизистым швом после колпроктэктомии улучшает результаты хирургического лечения пациентов с осложнённым язвенным колитом.

Личный вклад соискателя учёной степени

Работа выполнена на кафедре хирургии и эндоскопии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения (ИПКиПКЗ) и в научно-исследовательской лаборатории научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (НИЛ НИИ ЭиКМ). Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации и патентно-информационный поиск (личный вклад 100%). Совместно с научным руководителем определены цель и задачи, проанализированы основные результаты диссертации; сформулированы положения, выносимые на защиту, научная новизна, выводы и практические рекомендации.

На базе НИЛ НИИ ЭиКМ автором совместно с сотрудниками отдела иммунологии и биомедицинских технологий (руководитель – к.б.н. Д.Б. Нижегородова) и патоморфологической группы (руководитель группы – к.б.н. Т.Э. Владимирская) проведен полный цикл экспериментов на животных с использованием сингенных ММСК. Автором и соавторами разработана оригинальная экспериментальная модель ЯК. Получен патент № 23633 от 28.08.2020 на изобретение «Способ экспериментального моделирования язвенного колита у крысы» (вклад диссертанта 80%).

Для выполнения диссертационной работы в программе STATISTICA создана база данных с 53 характеристиками на каждого пациента. Автором

лично проведен сбор сведений о пациентах, формирование компьютерной базы данных, их статистическая обработка и анализ (личный вклад 100%).

Автором осуществлён набор пациентов в проспективную группу, сбор жалоб, анамнеза, соответствующее обследование согласно протоколу и назначение консервативного лечения. Он принимал непосредственное участие в обследовании и предоперационной подготовке; в качестве ассистента в выполнении хирургических вмешательств и применении БМКП на основе аутологичных ММСК посредством селективной инфузии в брыжеечные артерии; послеоперационном ведении всех пациентов в период с 2018 по 2021 гг., данные о которых внесены в диссертационную работу (личный вклад 60–80%). Автором выполнено анкетирование пациентов, проходивших консервативное лечение с применением ММСК для оценки его результатов (личный вклад 100%).

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практическом дисциплинарном круглом столе «Весенние чтения» (г. Минск, 2021 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «От истоков к достижениям XXI века» (г. Минск, 2021 г.); 15 всеукраинской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы клинической медицины» (г. Днепр, 2021 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Первая объединённая научно-практическая конференция с международным участием ассоциации колопроктологов Республики Беларусь и ассоциации колопроктологов России» (г. Витебск, 2023 г.); XVII съезде хирургов Республики Беларусь и научно-практической конференции с международным участием «Хирургия Беларуси – состояние и развитие» (г. Могилев, 2023 г.); Республиканской научно-практической конференции «Декабрьские чтения по неотложной хирургии» (г. Минск, 2023 г.); научной сессии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (г. Минск, 2024 г.); Республиканской научно-практической конференции «Достижения гастроэнтерологии в практику» (г. Минск, 2024 г.).

Получено 3 акта о внедрении результатов диссертации, из них два – в лечебную практику проктологических отделений УЗ «МОКБ» и УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр»; один акт внедрения в учебный процесс на кафедре хирургии и эндоскопии ИПКиПКЗ. Оформлен информационный ресурс Государственного регистра информационных ресурсов «База данных клинических и иммунологических показателей пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом до и после клеточной терапии аутологичными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками» № 1761920266 от 20.11.2019.

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 21 научная работа, в том числе 6 статей в научных медицинских рецензируемых журналах (3,67 авторского

листа), 3 статьи в сборниках научных трудов, 10 публикаций в материалах конференций и тезисах докладов научных конференций, патент на изобретение «Способ экспериментального моделирования язвенного колита у крысы», инструкция по применению «Метод хирургического лечения язвенного колита» утверждённая Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Имеются: регистрационное удостоверение № БК-7.11-2011, подтверждающее регистрацию Министерством здравоохранения Республики Беларусь клеток мультипотентных мезенхимальных стромальных человека ТУ ВУ 100185131.002-2022 и 7 рационализаторских предложений.

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 146 страницах. Диссертация содержит 23 таблицы, 42 рисунка, 4 формулы и 14 приложений. Список использованных источников включает 254 наименований, в том числе 21 публикация соискателя.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование на лабораторных животных было выполнено в период с 2019–2021 гг. на базе вивария НИЛ НИИ ЭИМ с разрешения этического комитета государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (выписка из протокола № 3 от 03 октября 2019 г.). Дизайн эксперимента включал в себя две последовательные части.

Цель первой части эксперимента: создать валидную модель воспалительного заболевания кишечника на первом этапе, а на втором – собственно валидную модель ЯК.

Дизайн первого этапа первой части эксперимента: после отбора крысы ($n = 20$) были приняты на суточное голодание. Всех животных седировали 1 мл раствора Кетамина. В первой группе (контроль) мануально очищали прямую кишку от содержимого и вводили H_2O ректально на глубину до 8 см через полиуретановую трубку диаметром 2 мм. Во второй группе – в первые и девятые сутки крыс кормили 5% раствором декстран сульфат натрия. В третьей группе ректально вводили 30 мг 2,4-динитробензолсульфоновой кислоты (ДНБС), растворённой в 0,25 мл 50% этанола, а в четвёртой – 15 мг аналогичного раствора ДНБС. В пятой группе предварительно очищали весь кишечник: животным давали выпить «Фордрайв» из расчёта 6 мл/100 г массы тела. На третьи сутки формировали две подгруппы. В подгруппе 5А ректально вводили 30 мг раствора ДНБС, а в подгруппе 5Б – 15 мг.

Дизайн второго этапа первой части эксперимента ($n = 12$): после суточного голодания толстую кишку крыс очищали высокомолекулярным

макроголом. В первой группе животным вводили ректально 0,25 мл 50% этанола (контроль), во второй – 30 мг ДНБС/0,25 мл 50% этанола, в третьей – 15 мг аналогичного раствора. Анализ влияния иницирующих воспалению агентов (декстран сульфат натрия, ДНБС и этанол) при создании моделей производили по следующим критериям: динамика изменения массы тела; характер загрязнения вокруг анального канала; изменение частоты стула за отведенное время (5 минут наблюдения) и его консистенция. После аутопсии выполняли морфологическое исследование поражённых участков толстой кишки.

Цель второй части эксперимента: анализ эффективности введения ММСК периферическим венозным и магистральным артериальным путями.

Дизайн второй части эксперимента (n = 13): в первой группе не создавали модель ЯК и не вводили ММСК (контрольная). Во второй группе крысам с моделью ЯК после лапаротомии внутриартериально вводили ММСК. В третьей группе крысам с моделью ЯК вводили ММСК в хвостовую вену. Группа 4 – крысы с моделью ЯК, но без введения ММСК (группа сравнения). День введения ММСК считали первыми сутками эксперимента. Критериями эффективности введения ММСК были: 1) клинические: выживаемость животного после введения клеточной культуры; нормализация и набор массы тела; уменьшение загрязнения вокруг анального канала; нормализация частоты стула; 2) морфологически положительная динамика регенерации слизистой толстой кишки; 3) флуоресцентная микроскопия меченых ММСК при их миграции в стенку поражённой толстой кишки.

В интересах диссертационного исследования термин «осложнённый язвенный колит» объединил все клинические состояния пациентов с ЯК, при которых было показано хирургическое лечение в плановом (неэффективность консервативной терапии, угроза малигнизации, развитие склерозирующего холангита, фибротизация ободочной кишки) или экстренном (жизнеугрожающие состояния: профузное толстокишечное кровотечение, токсическая дилатация или перфорация ободочной кишки, фульминантная форма заболевания) порядках.

Клинический этап исследования включал 116 пациентов с осложнённым ЯК, находившихся на лечении в РЦРХГиКП с 1973 по 2021 гг. Сформированы две группы пациентов. В **первой группе** (n = 102) проведено ретроспективное исследование во временном диапазоне: 1973–2018 гг., в результате которого были выявлены нерешенные вопросы хирургической тактики; проанализированы показатели системного иммунно-воспалительного индекса (СИИ), рассчитанного по формуле – (тромбоциты×нейтрофилы)/лимфоциты, и нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО), получаемого по формуле – нейтрофилы/лимфоциты; определены потенциальные показания к применению биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток до и после оперативного лечения.

Таблица 1 – Типы плановых и экстренных операций при осложнённом ЯК в первой группе (1973–2018 гг.)

Объём резекции	n (%)		
	Плановые	Экстренные	Всего
Проксимальная СКЭ с концевыми илео- и сигмостомами	–	38 (37,3)	38 (37,3)
Дистальная СКЭ с передней резекцией прямой кишки	8 (7,8)	1 (0,9)	9 (8,8)
Колэктомия (КЭ)	4 (3,9)	7 (6,8)	11 (10,7)
КПЭ	3 (2,9)	4 (3,9)	7 (6,8)
Гемиколэктомия (левосторонняя или правосторонняя)	–	3 (2,9)	3 (2,9)
КЭ с передней резекцией прямой кишки	9 (8,8)	5 (4,9)	14 (13,7)
Резекция сигмы	–	1 (0,9)	1 (0,9)
Восстановительная КПЭ (ВКПЭ) с формированием тазового тонкокишечного J-резервуара	12 (11,8)	4 (3,9)	16 (15,7)
ВКПЭ с формированием тазового тонкокишечного S-резервуара	2 (1,9)	–	2 (1,9)
Мезоректумэктомия после колэктомии	1 (0,9)	–	1 (0,9)
Итого	39 (38,2)	63 (61,8)	102 (100)

Вторая группа (проспективная, n = 14) состояла из *подгрупп А* и *Б*. У пациентов *подгруппы А* (n = 4), включены в информационный ресурс «База данных клинических и иммунологических показателей пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом до и после клеточной терапии аутологичными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками» № 1761920266 от 20.11.2019 [Старостин А. М., 2023, с. 57], осуществляли взятие биологического материала (30–50 мл красного костного мозга) из подвздошной кости. Далее, на основании результатов ретроспективного клинического и экспериментального этапов диссертационного исследования, пациентам применяли БМКП (регистрационное удостоверение № БК-7.11-2011, подтверждающее регистрацию Министерством здравоохранения Республики Беларусь клеток мультипотентных мезенхимальных стромальных человека ТУ ВУ 100185131.002-2022 [Старостин А. М., 2023, с. 54]) на основе аутологичных ММСК путём однократной селективной инфузии артериальным доступом по Сельдингеру в бассейн верхней и/или нижней брыжеечной артерий. Влияние введения ММСК на качество жизни пациентов оценивали по результатам: индивидуального дневника собственной разработки, который пациенты заполняли в течение месяца после выписки из стационара; опросника SF-36 v.2 и шкалы активности ЯК по Мейо во время контрольных визитов через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

По результатам ретроспективного анализа *в подгруппе Б второй группы* (проспективное исследование, проведенное в 2019–2021 гг.; n = 10) применены усовершенствованные техники колпроктэктомии (последовательно выполняли мезоколонэктомию и мезоректумэктомию) и ушивания культи анального канала однорядным непрерывным внеслизистым швом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием лицензированных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA (Version 8.0-Index, StatSoft Inc., лицензия № STA862D175437Q) методами описательной, параметрической (t-критерий Student) и непараметрической статистики (U-критерий Mann–Whitney, χ^2 по Pearson, двусторонний точный критерий Fisher, χ^2 с поправкой Yates на непрерывность, метод Kruskal–Wallis с поправкой Бонферрони). Уровень значимости «р» принимали равным 0,05. В случае ненормального распределения данных среднее значение было представлено в виде медианы, 25%- и 75%-квартелей (Me [LQ; UQ]), а при нормальном распределении произведен расчёт среднего значения и 95-процентного доверительного интервала. Для определения диагностической эффективности индексов эндогенной интоксикации использованы показатели чувствительности и специфичности, выполнен ROC-анализ и построена математическая модель методом логистической регрессии.

Результаты собственных исследований

Анализ хирургической тактики. В первой группе (ретроспективная) было 52 (51%) мужчины и 50 (49%) женщин. Их возраст на момент операции варьировал от 18 до 66 лет (в среднем – 40,8 лет \pm 11,6; 95% ДИ 38,4–43,2). Наибольший удельный вес среди оперированных составили пациенты в возрасте 30–59 лет (70,6%), а наиболее низкий – старше 60 (3%). Индекс массы тела (ИМТ) оперированных пациентов был в диапазоне от 15,5 до 36,1 кг/м² (23,4 [19,7; 25,4]). Установлено, что статистически значимых различий по возрастному фактору и ИМТ с учётом гендерного фактора не выявлено ($p_{t-Student} = 0,36$ и $U = 309,5$; $p_{Mann-Whitney} = 0,34$, соответственно). Средняя продолжительность заболевания у пациентов обоего пола составила 5 лет. У 44,1% мужчин и 39,1% женщин установлено тотальное поражение толстой кишки ($\chi^2_{Yates} = 0,38$; $p = 0,5$).

Показаниями к плановому оперативному лечению в **первой группе** (n = 102) были неэффективность консервативной терапии при непрерывном (31,7%) и рецидивирующем течении ЯК с частыми обострениями (55,6%), а также при первых атаках ЯК (12,7%), некупируемых лекарственными средствами. Основными показаниями к экстренным операциям были: а) токсическая дилатация ОК (29% от всех экстренных осложнений); б) профузное толстокишечное кровотечение (23%); в) перфорация толстой кишки (15%). Малигнизация с нарушением проходимости толстой кишки была показанием к оперативному лечению в 5,9% (n = 6) наблюдений. В целом было выполнено 63 экстренных (61,8%) и 39 плановых (38,2%) операций. Основным экстренным вмешательством была проксимальная СКЭ с концевыми илео- и сигмостомой (60,3%). Планово наиболее часто выполняли КЭ (10,3%), КЭ с передней резекцией прямой кишки (23,1%), КПЭ с анальной культёй (7,7%) и ВКПЭ (35,9%). В 31 (30,4%) наблюдении в **первой группе** развились послеоперационные осложнения. Факторы «возраст» ($U_{Mann-Whitney} = 847$; $p_{Mann-Whitney} = 0,04$) и «срочность операции» (плановая или

экстренная) ($\chi^2_{\text{Pearson}} = 5,9$; $p = 0,02$) статистически значимо влияли на частоту их возникновения. Средний возраст пациентов с послеоперационными осложнениями был на 7 лет меньше, чем пациентов без осложнений (43 против 36; $U = 847$; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,039$). После плановых операций было на 3% больше послеоперационных осложнений, чем после экстренных (16,7% против 13,7%; $\chi^2_{\text{Pearson}} = 5,9$; $p = 0,02$). Преобладание послеоперационных осложнений после плановых операций у более молодых пациентов было обусловлено большим объёмом резекции толстой кишки, большей тяжестью операционной травмы и техническими трудностями формирования внебрюшинной ректальной или анальной культи и тазового тонкокишечного резервуара с илеоанальным резервуарным анастомозом (ИАРА). Однако из-за тяжёлого предоперационного состояния экстренных пациентов, количество ранних послеоперационных осложнений класса 4–6 по Accordion ($n = 12$) у них было в 2 раза больше, чем после плановых (7,8% против 3,9%). В связи с развитием послеоперационного перитонита выполнено 7 (6,9%) релапаротомий (5 после экстренных операций и 2 после плановых). Общая летальность составила 3,9% ($n = 4$). В результате анализа послеоперационных осложнений установлены недостатки традиционной техники формирования культи анального канала линейным степлером или двухрядным ручным швом при экстренной КПЭ: а) несостоятельность швов составила 25%; б) в двух наблюдениях при попытке выполнения вторым этапом ИАРА не удалось просечь утолщённый купол анальной культи ножом циркулярного степлера.

Прогностические маркеры выбора тактики оперативного вмешательства при осложнённом ЯК. При анализе предоперационных клиничко-лабораторных данных пациентов из **первой группы** установлено, что средние значения показателей СИИ и НЛО, были выше у пациентов подлежавших экстренному хирургическому лечению, чем у пациентов с плановым ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$). В результате ROC-анализа определены уровни чувствительности (СИИ = 87,5%; НЛО = 84,4%) и специфичности (СИИ = 74%; НЛО = 68%) исследуемых индексов. Для построения математической модели выбора тактики оперативного вмешательства у пациентов с осложнённым ЯК из указанных двух прогностических маркеров выбран НЛО. Методом логистической регрессии получена формула прогноза экстренности операции (формула 1):

$$P = \frac{EXP(X)}{1+EXP(X)} \quad (1)$$

где P — вероятность экстренной операции;

EXP — экспонента ($EXP(X) = e^X$, $e \approx 2,718$ (число Л. Эйлера));

X – показатель степени экспоненциальной функции вычисляли по формуле (2):

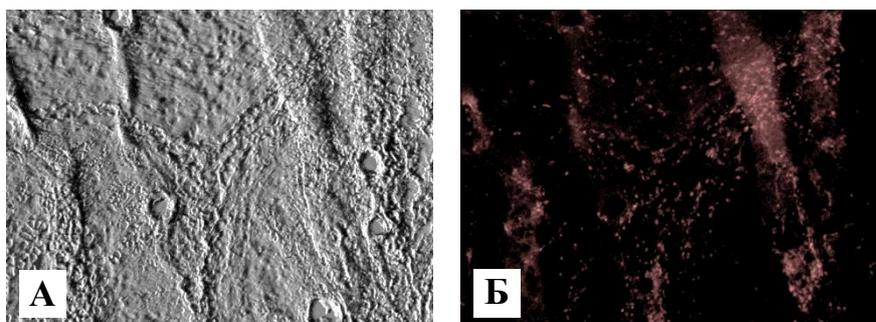
$$X = 2,68 - 0,41 \times \text{НЛО}, \quad (2)$$

где 2,68 – регрессионный коэффициент.

Полученная модель логистической регрессии имеет прогностическую точность 78,2% ($p = 0,00001$). При использовании данных маркеров и математической модели возможно разделить всех пациентов на три условные когорты. В соответствии с полученной формулой, при значении $P < 0,4$ высока вероятность экстренной операции. Значения прогностических маркеров: СИИ более 3499 и НЛО более 7,7, указывают на тяжелое состояние пациентов и, соответственно, на необходимость выполнения экстренной операции в объёме рутинной проксимальной СКЭ с концевыми илео- и сигмостомой (первая когорта). При значении $P > 0,4$, если СИИ находится в пределах 2242–3495, а НЛО – от 4,6 до 7,5 и при наличии клинической картины осложнённого ЯК необходима интенсивная предоперационная подготовка пациентов с последующим отсроченным хирургическим вмешательством в объёме КПЭ с анальной культёй (вторая когорта). В тоже самое время, если СИИ < 2100 и НЛО $< 4,0$ рекомендована плановая двухэтапная ВКПЭ (третья когорта). Таким образом, во второй и третьей когортах, учитывая стабильное состояние пациентов, возможно применение БМКП на основе аутологичных ММСК: во второй когорте – с целью улучшения клинического состояния пациентов перед хирургическим вмешательством, а в третьей – в целях преодоления барьера неэффективности традиционной консервативной терапии и избежания или отсрочки операции. Для определения наиболее эффективного пути введения БМКП было запланировано доклиническое исследование.

Результаты эксперимента. Максимальная убыль веса животных (4,4%) и наиболее подобный язвенному колиту в клинике визуально-макроскопический симптомокомплекс были получены через четверо суток в пятой группе первого этапа первой части эксперимента ($p_{\text{Kruskal-Wallis}} = 0,0005$). На его втором этапе подтвердили, что наиболее стабильной, дешёвой и воспроизводимой является модель с предварительной пероральной очисткой кишечника высокомолекулярным макроглобулином и последующим интаректальным введением 15 мг ДНБС с 0,25 мл 50% этанола. После этого геморрагический компонент имелся в стуле 88,9% больных животных. Во второй части эксперимента установлено, что трансортальное после лапаротомии введение меченых сингенных ММСК было более эффективным для лечения ЯК, чем инъекция в хвостовую вену: через 4 суток были купированы клинические симптомы язвенного колита у животных, а к 8-м суткам полностью зарубцевались дефекты слизистой толстой кишки. Такой лечебный эффект был обусловлен более выраженной миграцией меченых ММСК и более длительной фиксацией в стенке воспалённой толстой кишки после их магистральной артериальной инфузии (рисунок 1).

Результаты применения БМКП на основе аутологичных ММСК при осложнённом язвенном колите. Пациентам *подгруппы А* второй группы ($n = 4$) после культивирования аутологичных ММСК проводили их введение. Выбор мезентериального бассейна для инфузии зависел от протяжённости поражения толстой кишки, а количество вводимых БМКП каждому пациенту – от количества культивированных аутологичных ММСК (таблица 2).



А – нативный снимок; Б – снимок, на котором культуры ММСК подкрашены красным цветом, $\times 100$

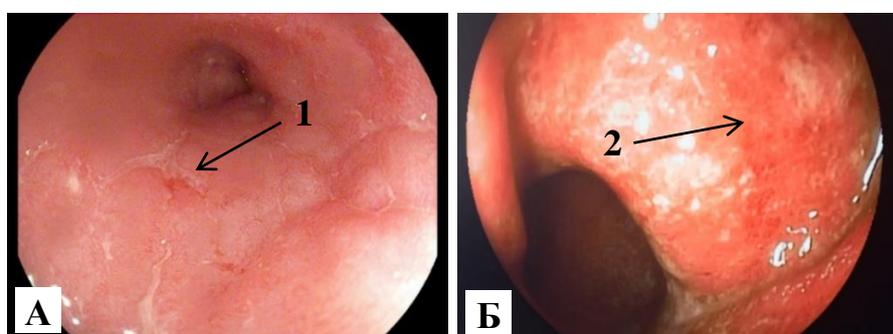
Рисунок 1 – Флуоресценция ММСК в стенке толстой кишки после их внутриаортального введения на 8-е сутки эксперимента, $\times 100$

Таблица 2 – Объёмы и пути введения аутологичных ММСК в сосудистое русло пациентов с осложнённым ЯК

Порядковый номер пациента	СИИ/НЛО/Р	Количество вводимых ММСК (клеток)	Протяжённость поражения ЯК	Сосудистый бассейн для доставки ММСК
I	709/2,5/0,84	$3,0 \times 10^7$	левостороннее	НБА
II	927/4,6/0,68	$4,8 \times 10^7$	субтотальное	НБА + ВБА
III	731/2,6/0,83	$2,8 \times 10^7$	субтотальное*	ВБА + внутривенное введение $5,4 \times 10^7$ клеток ММСК
IV	815/1,9/0,87	$5,0 \times 10^7$	тотальное	НБА + ВБА

Примечание – * пациенту ранее была по этому поводу выполнена дистальная СКЭ и мезоректумэктомия с асцендоанальным анастомозом и проксимальной петлевой илеостомой; НБА – нижняя брыжеечная артерия; ВБА – верхняя брыжеечная артерия.

Во время введения БМКП, а также в ближайшем (первые 30 дней) и отдалённом (после 30 дней) периодах не выявлено осложнений его инфузии. Согласно данным индивидуальных дневников, результатам лабораторно-инструментального исследования и шкале Мейо в первый контрольный визит через один месяц после введения клеточной культуры у всех четырёх пациентов наступила положительная динамика (рисунок 2).

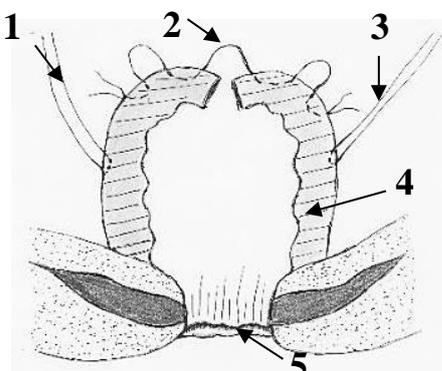


А – колоноскопия до введения ММСК (активность ЯК 9 баллов по Мейо); Б – колоноскопия через один месяц (активность ЯК 4 балла по Мейо); 1 – изъязвления слизистой прямой кишки со спонтанными очагами кровотечения; 2 – отёчная и гиперемированная слизистая прямой кишки без изъязвлений и очагов кровоизлияний

Рисунок 2 – Колоноскопия пациента I

Через шесть месяцев после применения ММСК у пациентов I и II установлено снижение активности ЯК по шкале Мейо с 9 до 6 баллов (в 1,5 раза) и с 4 до 0 баллов, нормализовалась СОЭ, а С-реактивный белок снизился в 1,7 раза (с 23,4 до 13,8 мг/л). У пациента III на шестой месяц зафиксирована нормализация основных клинических и лабораторных показателей (С-реактивный белок и СОЭ), в связи с чем он добровольно принял решение прекратить участие в исследовании. Пациентке IV, после улучшения клинической картины (уменьшение выраженности симптомов ЯК; С-реактивный белок снизился с 91,9 мг/л до 45,3 мг/л), через 6 месяцев выполнена плановая КПЭ. При анализе результатов анкетирований (опросник SF-36), проводимых до и после введения аутологичных ММСК, установлено, что: а) физическое функционирование пациентов исследуемой группы возросло с 72,5 до 87,5 баллов; б) общее состояние здоровья улучшилось в 1,4 раза; в) жизненная активность возросла на 29,2%; г) социальное функционирование повысилось с 37,5 до 56,5 баллов. На основании полученных результатов определены основные показания к применению БМКП на основе аутологичных ММСК у взрослых пациентов: а) для достижения и поддержания устойчивой ремиссии при наличии осложнений, неэффективности, резистентности, зависимости или непереносимости консервативной терапии; б) при необходимости улучшения клинического состояния пациента перед хирургическим лечением (в отсутствие жизнеугрожающих осложнений); в) для профилактики ЯК в оставшихся после субтотальных резекций отделах толстой кишки.

Усовершенствование техники колпроктэктомии и ушивания культи анального канала. С целью соответствия онкологическим принципам и минимизации количества ранних послеоперационных осложнений, связанных с избыточной интраоперационной кровопотерей и повреждениями тазовых нервов, в исследовании обоснованы и применены тотальная мезоколонэктомия, мезоректумэктомия и формирование культи анального канала однорядным непрерывным внеслизистым швом монопнитью (рисунок 3).



1 – непрерывный однорядный внеслизистый шов монопнитью; 2 – купол культи анального канала; 3 – нити-держалки; 4 – слизистая анального канала; 5 – анальный жом

Рисунок 3 – Схема формирования культи анального канала после КПЭ

При условии надёжной герметизации последней такая модификация экстренной КПЭ может быть первым этапом трёхэтапной ВКПЭ.

В проспективной *подгруппе Б второй группы* ($n = 10$) из-за появления в этом временном периоде тяжёлых тотальных антибиотико-ассоциированных колитов ($n = 4$) общее количество экстренных операций составило 80%. В 2019–2021 гг. были выполнены три проксимальные и одна дистальная СКЭ, две КЭ, три КПЭ и одна мезоректумэктомия с формированием тазового тонкокишечного J-резервуара после ранее выполненной тотальной КЭ с концевой илеостомой и внутрибрюшной культей прямой кишки. КПЭ включала усовершенствованную КЭ: тотальную (право- и левостороннюю) мезоколонэктомию и мезоректумэктомию. В 3 наблюдениях была сформирована анальная культя в соответствии с описанным способом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. В первой (ретроспективной) группе не выявлено достоверной связи гендерного фактора, среднего возраста мужчин и женщин ($P_{t-Student} = 0,36$), средней продолжительности ЯК до его хирургического лечения (5 лет); ИМТ, который в среднем составлял верхнюю границу нормы – 23,4 кг/м² ($U = 309,5$; $p_{Mann-Whitney} = 0,34$), тотального поражения толстой кишки – 44,1% у мужчин и 39,1% у женщин ($\chi^2_{Yates} = 0,38$; $p = 0,5$), рецидивирующего течения ЯК с частыми обострениями – 33,4% и 22,2% ($\chi^2_{Pearson} = 2,67$; $p = 0,1$) и фульминантного ЯК – 7,9% и 4,8% соответственно ($p_{Fisher} = 0,7$) с вероятностью экстренного или планового хирургического лечения. Таким образом, пол и анамнестические факторы не могут быть критериями выбора хирургической тактики у пациентов с осложнённым ЯК. В первой группе среди 63 экстренных операций преобладала проксимальная СКЭ с концевой илео- и сигмостомами (60,3%). Планово ($n = 39$) пациентам выполняли колэктомии и их сочетание с передней резекцией прямой кишки (33,4%) и колпроктэктомии, как с восстановлением кишечной непрерывности, так и с концевой илеостомой и анальной культёй (43,6%) В подгруппе плановых операций осложнения 1–6 классов по *Accordion* развились на 21,4% чаще (43,6% против 22,2%), чем в подгруппе экстренных. При пересчёте на все 102 операции имелась та же тенденция: 16,7% против 13,7% ($\chi^2_{Pearson} = 5,9$; $p = 0,02$). Это было обусловлено значительно большим объёмом резекции толстой кишки при плановом оперативном лечении осложнённого ЯК ($U = 847$; $p_{Mann-Whitney} = 0,04$). Однако тяжёлых ранних осложнений (3–6-й классы по *Accordion*) после экстренных операций было в 2 раза больше (7,84% против 3,92%), а летальность больше в 3 раза: 2,94% против 0,98%. Это связано с тяжестью состояния пациентов с острым тотальным язвенным колитом перед операцией [4–А, 9–А, 10–А, 14–А, 16–А].

2. В первой группе пациентов установлена значимая взаимосвязь тяжести течения язвенного колита с индексами эндогенной интоксикации – СИИ и НЛО ($p_{Mann-Whitney} < 0,05$), их чувствительность как новых прогностических маркеров составила 87,5% и 84,4%, а специфичность – 74% и 68% соответственно. На основе НЛО методом логистической регрессии

создана математическая модель, позволяющая определить тактику оперативного лечения осложнённого ЯК (прогностической точность – 78,2%; $p = 0,00001$). Определены возможные показания к применению БМКП на основе аутологичных ММСК у взрослых пациентов: а) для достижения и поддержания устойчивой ремиссии при неэффективности, резистентности, зависимости, непереносимости консервативной терапии или при её осложнениях; б) при необходимости улучшения клинического состояния пациента перед хирургическим лечением (в отсутствии жизнеугрожающих осложнений); в) для профилактики ЯК в оставшихся после субтотальных резекций отделах толстой кишки [5–А].

3. В экспериментальном исследовании на 45 крысах линии Wistar создана валидная модель язвенного колита. Уже через четверо суток она обладала специфичными для ЯК характеристиками. Установлено, что после введения микронизированного раствора сингенных ММСК магистральным сосудистым доступом – внутриаортально после лапаротомии на пике клинической картины модели ЯК по сравнению с периферическим доступом через хвостовую вену: а) к 4-м суткам эксперимента произошло нивелирование или значительное уменьшение симптомов, характерных для язвенного колита; б) при флуоресценции выявлена более выраженная миграция сингенных ММСК в стенку толстой кишки и фиксация их в последней до 8 суток, что обусловило полное рубцевание имевшихся у животных язвенных дефектов слизистой оболочки. После внутривенной инфузии ММСК в эти же сроки сохранялись единичные язвы и грануляции [9–А, 11–А, 12–А, 13–А, 15–А, 17–А, 20–А].

4. В четырёх клинических наблюдениях применен БМКП на основе аутологичных ММСК путём их доставки в организм пациентов селективно в бассейны верхней и/или нижней брыжеечных артерий. Выбор мезентериального бассейна для инфузии зависел от протяжённости поражения толстой кишки, а объём вводимого БМКП каждому пациенту – от количества культивированных аутологичных ММСК. При анализе данных разработанного в исследовании индивидуального ежедневника, клинко-лабораторных и эндоскопических данных, суммарного балла шкалы активности ЯК (Мейо) установлено, что после однократной селективной инфузии ММСК у всех четырёх пациентов имелась положительная динамика в течение одного месяца после применения БМКП. Физическое функционирование улучшилось на 17,1%; общее состояние здоровья оценено в среднем на 47,5 баллов против 35,0 до лечения; активность социального функционирования возросла в 1,4 раза [2–А, 8–А, 19–А].

5. Малигнизация в толстой кишке при осложнённом ЯК составила 5,9%. Поэтому рутинная колпроктэктомия (право- и левосторонняя гемиколэктомии, резекция поперечно-ободочной кишки и низкая передняя резекция прямой кишки) с учётом возможности недиагностированного раннего синхронного первично-множественного рака толстой кишки на фоне тотального язвенного колита не соответствует принципам онкохирургии, характеризуется необоснованной интраоперационной кровопотерей

и травмой тазовых нервных сплетений. Традиционное формирование культи анального канала двухрядным ручным или степлерным швами ($n = 4$) после экстренных колпроктэктомий технически сложнее, сопровождалось высоким уровнем несостоятельности швов (25%) и массивным рубцом купола культи. Поэтому усовершенствованный метод КПЭ включает тотальную (право- и левостороннюю) мезоколонэктомию, резекцию поперечно-ободочной кишки с большим сальником и мезоректумэктомию ($n = 3$). Его преимущества в скорости исполнения, отсутствии кровопотери и повреждения тазовых нервов, максимальном объеме лимфодиссекции, минимизации послеоперационных осложнений. Абсолютными показаниями к КПЭ являются верифицированная в любом из отделов толстой кишки малигнизация или клинически обоснованные подозрения на неё и острый тотальный язвенный колит при суб- и компенсированном состоянии пациента. Относительное показание к КПЭ – клинически суб- или компенсированное состояние пациента с осложнённым ЯК при СИИ в пределах 2240–3400, а НЛО – от 4,6 до 7,5. Ушивание культи анального канала после КПЭ однорядным непрерывным внеслизистым швом одной монофиламентной нитью ($n = 3$) технически проще и дешевле степлерного или двухрядного ручного шва, способствует формированию эластичного рубца в куполе культи и, соответственно, уверенному его пересечению ножом циркулярного степлера при последующем формировании ИАРА [5–А, 6–А, 7–А, 14–А, 16–А, 18–А, 21–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При получении по разработанной математической модели значения критерия $P < 0,4$ высока вероятность экстренной операции. В таком случае, при СИИ более 3499 и НЛО более 7,7 показана только рутинная проксимальная СКЭ с концевыми илео- и сигмостомой. При значениях $P > 0,4$, СИИ в пределах 2242–3495, НЛО – от 4,6 до 7,5 и наличии клинической картины осложнённого ЯК можно планировать операцию в объеме КПЭ с анальной культёй, а если СИИ < 2100 и НЛО $< 4,0$ рекомендована плановая двухэтапная ВКПЭ [5–А].

2. Для получения валидной и стабильной экспериментальной модели ЯК у крыс линии Wistar необходимо в предварительно подготовленную (питьём высокомолекулярного макрогола «Фордрайв» из расчёта 6 мл на 100 г массы тела животного) толстую кишку вводить интраректально 15 мг ДНБС, растворённого в 0,25 мл 50% этанола [3–А, 11–А, 15–А, 20–А].

3. При отсутствии малигнизации в толстой кишке необходимо в процессе КПЭ для профилактики послеоперационного спайкообразования сохранить большой сальник [4–А, 5–А, 6–А, 9–А, 16–А, 21–А].

4. После КПЭ для ушивания однорядным швом культи анального канала в зависимости от толщины стенок последней целесообразно использовать монофиламентные нити 2/0 или 3/0. Предварительно следует на правый и левый края культи наложить нити-держалки для её подтягивания в малый таз и лучшей визуализации [4–А, 5–А, 6–А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах

1–А. Лечение пациентов с осложненным язвенным колитом на современном этапе: литературный обзор / О. Г. Дыбов, А. В. Воробей, И. А. Хаджи Исмаил, А. М. Старостин // *Здравоохранение*. – 2020. – № 12. – С. 52–60.

2–А. Клеточная терапия хронической непрерывной формы язвенного колита тяжелой степени активности аутологичными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками: анализ клинического случая / А. В. Воробей, М. М. Зафранская, О. Г. Дыбов, Д. Б. Нижегородова, Н. А. Лагодич, А. М. Старостин, А. Ю. Адамович, Д. Ю. Коростелев // *Вестці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 391–400.

3–А. Оценка терапевтического потенциала мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на экспериментальной модели язвенного колита / А. В. Воробей, О. Г. Дыбов, А. Ю. Адамович, В. К. Шадрина, Д. Б. Нижегородова, А. М. Старостин, Т. Э. Владимирская, М. М. Зафранская // *Хирургия. Восточная Европа*. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 228–239.

4–А. Влияние пола пациентов, подлежащих оперативному лечению, на течение язвенного колита / О. Г. Дыбов, А. В. Воробей, И. А. Хаджи Исмаил, А. М. Старостин // *Здравоохранение*. – 2022. – № 6. – С. 59–63.

5–А. Дыбов, О. Г. Оперативная активность при язвенном колите и взаимосвязь тяжести его течения с индексами эндогенной интоксикации / О. Г. Дыбов, А. В. Воробей // *Медицинские новости*. – 2022. – № 11. – С. 56–59.

6–А. Современный подход к колопроктэктомии при осложнённом язвенном колите колита / О. Г. Дыбов, А. В. Воробей, А. Ч. Шулейко, А. М. Старостин // *Здравоохранение*. – 2024. – № 2. – С. 24–28.

Статьи в сборниках научных трудов

7–А. Опыт лечения колоректального рака как осложнения язвенного колита / А. В. Воробей, О. Г. Дыбов, А. М. Старостин, И. А. Хаджи Исмаил // *Декабрьские чтения по неотложной хирургии : сб. науч. тр., посвящ. 40-летию каф. неотлож. хирургии БелМАПО / М-во здравоохранения Респ. Беларусь [и др.] ; под ред. С. И. Третьяка, В. Я Хрыщановича, И. М. Ладутько*. – Минск, 2020. – Т. 9. – С. 3–5.

8–А. Анализ эффективности клеточной терапии у пациентов с язвенным колитом / О. Г. Дыбов, А. В. Воробей, Н. А. Лагодич, А. М. Старостин, А. Ю. Адамович, В. К. Шадрина, Д. Б. Нижегородова, 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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад.*

последиплом. образования ; редкол.: А. Н. Чуканов [и др.]. – Минск, 2021. – С. 265–270. – 1 CD-ROM.

9–А. Структура послеоперационных осложнений при язвенном колите / О. Г. Дыбов, А. В. Воробей, А. Ч. Шулейко, А. М. Старостин // Декабрьские чтения по неотложной хирургии : сб. науч. тр., посвящ. 45-летию УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска / М-во здравоохранения Респ. Беларусь [и др.] ; под ред. С. И. Третьяка, И. М. Ладутько. – Минск, 2023. – Т. 12. – С. 37–38.

Материалы конференций

10–А. Дыбов, О. Г. Статистический анализ заболеваемости язвенным колитом / О. Г. Дыбов, А. В. Воробей, А. М. Махмудов // Фундаментальные и прикладные науки – медицине : тр. междунар. науч. конф., Минск, 12 окт. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Новости медико-биологических наук. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 30–31. – На обл. указан № 3.

11–А. Моделирование острого язвенного колита у крыс / О. Г. Дыбов, А. М. Старостин, А. Ю. Адамович, А. М. Устемчук // Актуальные вопросы современной медицинской науки и организации здравоохранения : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 220-летию учреждения здравоохранения «2-я городская клиническая больница», Минск, 26 сент. 2019 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2-я гор. клин. больница, Белорус. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. С. Н. Прусевича. – Минск, 2019. – С. 294–296. – 1 CD-ROM.

12–А. Экспериментальное моделирование ВЗК in vivo / А. Ю. Адамович, О. Г. Дыбов, А. М. Старостин, М. И. Ванслав, Т. В. Игнатович, Д. Б. Нижегородова // Российский колопроктологический форум : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Самара, 10–12 окт. 2019 г. – [Опубл. в журн.] Колопроктология. – 2019. – Т. 18, № 3, прил. – С. 78.

13–А. Экспериментальное моделирование воспалительных заболеваний кишечника / А. Ю. Адамович, О. Г. Дыбов, А. М. Старостин, Т. В. Игнатович // Новые концепции и методы в микробиологии, вирусологии и иммунологии : тез. респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 30–31 окт. 2019 г. – [Опубл. в сб.] Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии ; под ред. В. А. Горбунова. – Минск, 2019 – Вып. 12. – С. 206–207.

14–А. Интраабдоминальные послеоперационные осложнения у пациентов с осложненным язвенным колитом / А. В. Воробей, О. Г. Дыбов, И. А. Хаджи Исмаил, А. М. Старостин // Интраабдоминальная инфекция. Вопросы диагностики и лечения : сб. материалов респ. науч.-практ. видеоконф. с междунар. участием, Минск, 20 нояб. 2020 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Белорус. ассоц. хирургов ; под ред. Г. Г. Кондратенко. – Минск, 2020. – С. 56–57. – 1 CD-ROM.

15–А. Effect of different ways infusion of mesenchymal stem cells in the experimental model of inflammatory bowel disease / A. Dybau, H. Adamovich, D. Nizheharodava, A. Starastin, 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 Disease. – 2020. – Vol. 22, suppl. 3. – Abstr. P004.

16–А. Дыбов, О. Г. Анализ хирургического лечения пациентов с осложненным язвенным колитом / О. Г. Дыбов, А. В. Воробей, А. М. Старостин // Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования : материалы междунар. науч.-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-я годовщина) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвящ. «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019–2021)», Душанбе, 27 нояб. 2020 г. / М-во здравоохранения и соц. защиты населения Респ. Таджикистан, Тадж. гос. мед. ун-т им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2020. – Т. 2. – С. 91–92.

17–А. 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. Хрусталева. – Минск, 2021. – С. 101–102.

18–А. Наш опыт: структура реконструктивно-восстановительных операций при язвенном колите / О. Г. Дыбов, А. В. Воробей, А. Ч. Шулейко, Е. И. Вижинис, В. Н. Бочко // Актуальные вопросы военной медицины : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Минск, 26 июня 2024 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. В. Г. Богдана, В. А. Филонюка. – Минск, 2024. – С. 80–81. – 1 CD-ROM.

Тезисы докладов

19–А. Результаты клеточной терапии у пациентов с язвенным колитом / О. Г. Дыбов, А. В. Воробей, Н. А. Лагодич, А. М. Старостин, А. Ю. Адамович, Г. В. Бут-Гусаим, В. К. Шадрина, Д. Б. Нижегородова, М. М. Зафранская // Актуальні питання клінічної медицини : сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Запорожье, 19 нояб. 2021 г. / М-во здравоохранения Украины, Запорожс. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: О. С. Никоненко (гл. ред.) [и др.]. – Запорожье, 2021. – С. 88–89. – 1 CD-ROM.

Патенты

20–А. Патент ВУ 23633, МПК G09В 23/28 (2006.01) Способ экспериментального моделирования язвенного колита у крысы : № а 20200245 : заявлено 28.08.2020 : опубл. 28.02.2022 / А. В. Воробей, О. Г. Дыбов, Т. Э. Владимирская, А. Ю. Адамович, А. М. Старостин ; заявители:

А. В. Воробей, О. Г. Дыбов, Т. Э. Владимирская, А. Ю. Адамович, А. М. Старостин – URL: <https://search.ncip.by/database/index.php?pref=inv&lng=ru&page=3&target=41930> (дата обращения: 19.06.2024).

Инструкция по применению

21–А. Метод хирургического лечения язвенного колита : инструкция по применению № 032-0524 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.06.2024 / А. Ч. Шулейко, А. В. Воробей, О. Г. Дыбов. – Минск, 2024. – 7 с.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several fluid, overlapping loops and a long, sweeping tail that extends towards the bottom left.

РЭЗІЮМЭ

Дыбаў Алег Генадзьевіч Аптымiзацыя тактыкі кансерватыўнага і хiрургiчнага лячэння ўскладненага язвавага калiту (эксперыментальна-клiнiчнае даследаванне)

Ключавыя словы: яззавы калiт, ускладненнi, експерымент, бiямедыцынскi клеткавы прадукт, селектыўная iнфузiя, колпрактэктамя, анальная кукса, прагноз, хiрургiчная тактыка.

Мэта даследавання: палепшыць вынiкi лячэння ўскладненага язвавага калiту шляхам експерыментальна-клiнiчнага абгрунтавання ролi аўталагiчных мультыпатэнтных мезенхімальных страмальных клетак у яго кансерватыўнай тэрапii і аптымiзацыi тактыкі экстранага і планавага хiрургiчнага лячэння.

Метады даследавання і выкарыстаная апаратура: експерыментальны, клiнiчны, лабараторны, эндаскапiчны, марфалагiчны, флуарэсцэнтная мiкраскапiя, рэнтгеналагiчны, статыстычны. Рэнтген-апарат Sirescop CX, вiдэакаланаскоп Fujinon EC-450LP5, ангиёграф Philips Allura Xper FD 20/10.

Атрыманыя вынiкi і iх навізна: распрацаваны крытэрыi выбару аб'ёмаў рэзекцыi тоўстай кiшкi пры ўскладненым яззавым калiце і вызначаны патэнцыйныя паказаннi да прымянення бiямедыцынскага клеткавага прадукту на аснове аўталагiчных мультыпатэнтных мезенхімальных страмальных клетак да і пасля апэратыўнага лячэння. Створана валiдная експерыментальная мадэль язвавага калiту на пацуках. На ёй трансартальны шлях увядзення мультыпатэнтных мезенхімальных страмальных клетак ацэнены як аптымальны для купiравання актыўнасцi захворвання. У клiнiцы выканана селектыўная iнфузiя аўталагiчных мультыпатэнтных мезенхімальных страмальных клетак у мезентэрыяльныя басейны для лячэння ўскладненага язвавага калiту. Удасканалена тэхнiка колпрактэктамii, паказаная пры малiгнiзацыi. Яна ўключае татальную мезакаланэктамяю і мезарэктумэктамяю. Пасля экстранай колпрактэктамii ўшыванне анальнай куксы аднарадным пазаслiзістым швом павышае якасць жыцця пацыентаў з ускладненым яззавым калiтам.

Рэкамендацыi па выкарыстаннi: атрыманыя даныя дапамогуць палепшыць вынiкi кансерватыўнага, экстранага і планавага хiрургiчнага лячэння суб- і татальнага ўскладненага язвавага калiту.

Галiна прымянення: гастрэнтэралогія, каларэктальная хiрургiя.

РЕЗЮМЕ

Дыбов Олег Геннадьевич
Оптимизация тактики консервативного и хирургического лечения
осложнённого язвенного колита
(экспериментально-клиническое исследование)

Ключевые слова: язвенный колит, осложнения, эксперимент, биомедицинский клеточный продукт, селективная инфузия, колпроктэктомия, анальная культя, прогноз, хирургическая тактика

Цель работы: улучшить результаты лечения осложненного язвенного колита путем экспериментально-клинического обоснования роли аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в его консервативной терапии и оптимизации тактики экстренного и планового хирургического лечения.

Методы исследования и использованная аппаратура: экспериментальный, клинический, лабораторный, эндоскопический, морфологический, флуоресцентная микроскопия, рентгенологический, статистический. Рентген-аппарат Sirescop CX, видеоколоноскоп Fujinon EC-450LP5, ангиограф Philips Allura Xper FD 20/10.

Полученные результаты и их новизна: разработаны критерии выбора объемов резекций толстой кишки при осложнённом язвенном колите и определены потенциальные показания к применению биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток до и после оперативного лечения. Создана валидная экспериментальная модель язвенного колита на крысах. На ней трансортальный путь введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток оценен как оптимальный для купирования активности заболевания. В клинике выполнена селективная инфузия аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в мезентериальные бассейны для лечения осложнённого язвенного колита. Усовершенствована техника колпроктэктомии, показанная при малигнизации. Она включает тотальную мезоколонэктомию и мезоректумэктомию. После экстренной колпроктэктомии ушивание анальной культы однорядным внеслизистым швом повышает качество жизни пациентов с осложнённым язвенным колитом.

Рекомендации по использованию: полученные данные помогут улучшить результаты консервативного, экстренного и планового хирургического лечения суб- и тотального осложнённого язвенного колита.

Область применения: гастроэнтерология, колоректальная хирургия.

SUMMARY

Dybau Aleh Gennadievich

Optimization of tactics of conservative and surgical treatment of complicated ulcerative colitis (experimental clinical study)

Keywords: ulcerative colitis, complications, experiment, biomedical cell product, selective infusion, colproctectomy, anal stump, prognosis, surgical tactics

Purpose of study: to improve the results of treatment of complicated ulcerative colitis by experimental and clinical substantiation of the role of autologous multipotent mesenchymal stromal cells in its conservative therapy and optimization of tactics for its emergency and planned surgical treatment.

Research methods and equipment used: experimental, clinical, laboratory, endoscopic, morphological, fluorescent microscopy, x-ray, statistical. X-ray machine Sirescop CX, video colonoscope Fujinon EC-450LP5, angiograph Philips Allura Xper FD 20/10.

Results obtained and their novelty: criteria for selecting the volume of colon resections for complicated ulcerative colitis were developed and potential indications for the use of a biomedical cell product based on autologous multipotent mesenchymal stromal cells before and after surgical treatment were identified. A valid experimental model of ulcerative colitis in rats has been created. In it, the transaortic route of administration of multipotent mesenchymal stromal cells was assessed as optimal for stopping disease activity. The clinic performed selective infusion of autologous multipotent mesenchymal stromal cells into the mesenteric basins for the treatment of complicated ulcerative colitis. The technique of colproctectomy, indicated for malignancy, has been improved. It includes total mesocolonectomy and mesorectumectomy. After emergency colproctectomy, suturing the anal stump with a single-row extramucosal suture improves the quality of life of patients with complicated ulcerative colitis.

Recommendations for use: the obtained data will help improve the results of conservative, emergency and elective surgical treatment of sub- and total complicated ulcerative colitis.

Area of application: gastroenterology, colorectal surgery.

Подписано в печать 03.01.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хегох Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,5. Тираж 60 экз. Заказ 14.

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.