

На правах рукописи

Давыдова Ольга Евгеньевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

14.01.17 – Хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Каторкин Сергей Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Тимербулатов Виль Мамилович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургии с курсом эндоскопии института дополнительного профессионального образования;

Грошилин Виталий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургических болезней №2

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «_____» _____ 201_ г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Долгушкин Дмитрий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Язвенный колит (ЯК) и его осложнения - одна из наиболее сложных проблем в колопроктологии, с очевидной тенденцией увеличения случаев выявляемости [Ю. А. Шелыгин с соавт., 2015; И. Л. Халиф с соавт., 2018; Ikeya K. et al., 2016]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, заболеваемость язвенным колитом составляет 50-80 человек на 100.000 населения [Б. Н. Жуков с соавт., 2011; В. Т. Ивашкин с соавт., 2017; Д. И. Абдулганиева с соавт., 2018; A. Dignass et al., 2012], распространенность при этом достигает 505 наблюдений на 100.000 населения [J. Cosnes et al., 2011]. Экономическая и социальная значимость проблемы обусловлена тем, что ЯК в основном страдают люди трудоспособного возраста [Е. А. Белоусова с соавт., 2018; P. Hindryckx et al., 2016; Ikeya K. et al., 2016].

Несмотря на противоречивые данные о патологическом влиянии микроорганизмов на причины развития ЯК, их роль в качестве триггера, поддерживающего воспалительный процесс, не вызывает сомнения [Э. Э. Кузнецова с соавт., 2016; Ю. А. Шелыгин с соавт., 2012; M. Alipour et al., 2016]. В настоящее время доказана роль кишечной микрофлоры в патогенезе заболевания и развитии осложнений [О. Ю. Карпухин с соавт., 2017; В. И. Совалкин с соавт., 2017; Ю. А. Шелыгин с соавт., 2015; О. С. Моложавая с соавт., 2016; D. Ishikawa et al., 2017]. По данным литературы, нет единого мнения о назначении антибактериальных препаратов больным с тяжелой формой ЯК. Некоторые авторы не включают их в схемы лечения заболевания [И. Л. Халиф, 2015; С.С. Белоус с соавт., 2015]. Другие считают, что не накоплено достаточно данных о целесообразности их применения [А.М. Першко с соавт., 2018]. Третьи, наоборот, рекомендуют их при тяжелом течении ЯК с выраженной токсемией, наличии микроабсцессов в стенке толстой кишки, угрозе развития осложнений [Е. А. Белоусова с соавт., 2010; Ю. А. Шелыгин с соавт., 2015].

Тяжелую атаку заболевания у больных с ЯК диагностируют у 17,6% пациентов при его дебюте [B.S. Ramakrishna et al., 2014; R. Fornaro et al., 2015]. Консервативное лечение не эффективно при этом у 30% больных [Ю. А. Шелыгин с соавт., 2012; T. Øresland et al., 2015] и добиться ремиссии заболевания не удастся [J.D. Feuerstein et al., 2014]. Поэтому у пациентов с тяжелой атакой заболевания отмечается высокий уровень хирургической активности, при этом смертность составляет 2,9% [Ю. М. Стойко с соавт., 2019; P. Hindryckx et al., 2016; C. Seifarth et al., 2017]. Летальность даже в специализированных колопроктологических отделениях достигает 12-50 % [А. В. Ткачев с соавт., 2012; В. С. Грошилин с соавт., 2018; J.H. Chen et al., 2016]. Риск развития пери- и послеоперационных осложнений у пациентов с тяжелой формой ЯК очень высок [М. В. Тимербулатов с соавт.,

2013; А. В. Полетова с соавт., 2018; S. Lee-Kong et al., 2016]. При этом частота их возникновения при плановых хирургических вмешательствах достигает 10%, а при экстренных операциях увеличивается в 6-8 раз [Ю. А. Шельгин с соавт., 2015; Н. В. Костенко, 2009].

Достижение максимально быстрой и стойкой клинической ремиссии у пациентов с тяжелой формой ЯК, уменьшение количества пери- и послеоперационных осложнений и увеличение вероятности выполнения реконструктивно-восстановительных операций представляет собой актуальную проблему.

Степень разработанности темы исследования

Значительный вклад в изучение проблемы диагностики и лечения язвенного колита внесли А. М. Аминев, Г. И. Воробьев, Ю. А. Шельгин, Б. Н. Жуков, В. Р. Исаев, В. М. Тимербулатов, М. В. Тимербулатов, Е. А. Белоусова, П. В. Царьков, И. Л. Халиф. В настоящее время из-за роста воспалительных заболеваний кишечника современные отечественные и иностранные ученые в своих публикациях указывают на необходимость дальнейшей разработки вопросов диагностики и лечения больных с тяжелой формой ЯК в связи с неудовлетворенностью результатами терапии [Ю. А. Шельгин с соавт., 2015; S. Paramsothy et al., 2017; Y. Wei et al., 2016].

Однако число работ, посвященных комплексной оценке клинических, лабораторных, эндоскопических, иммунологических, генетических, микробиологических факторов в формировании тяжелых форм ЯК недостаточно, а их результаты далеко неоднозначны [А. А. Баранов с соавт., 2011; С. Ситкин с соавт., 2011; В. И. Симаненков с соавт., 2012; А.Е. Dorofeev et al., 2014]. Согласно действующим «Клиническим рекомендациям гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита», у пациентов с его тяжелым течением при левостороннем и тотальном поражении используется эмпирический подход в назначении антибактериальной терапии, без учета наличия или отсутствия условно-патогенной микрофлоры и ее антибиотикорезистентности [В. Т. Ивашкин с соавт., 2017; Ю. А. Шельгин с соавт., 2015; Ю. А. Шельгин с соавт., 2018; M.D. Regueiro et al., 2014].

В литературе приводятся данные о проведении исследования качественного и количественного состава пристеночной микробиоты, просветной микрофлоры, исследовании фибриновых пленок с язв толстой кишки [О. В. Рыбальченко с соавт., 2013; Ю. А. Шельгин с соавт., 2015; П. В. Шумилов, 2010; K.J. Khan et al., 2011]. В тоже время, отсутствуют данные о роли биоптатов, взятых со стенки толстой кишки (из дна язвы, под фибриновой пленкой), для микробиологического исследования и определения их чувствительности к антибактериальным препаратам. Нет данных о методологии этого

исследования, особенностях транспортировки собранного материала в лабораторию [Клинические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, 2018]. Изучение свойств условно-патогенной микрофлоры, выделенной из биоптатов стенки толстой кишки, и ее влияния на риск формирования неблагоприятного варианта течения заболевания имеет высокое практическое значение.

Решение этих вопросов позволит обосновать необходимость целенаправленного назначения антибактериальных препаратов у больных с тяжелой формой язвенного колита и тем самым улучшить результаты их лечения.

Цель исследования

Улучшить результаты диагностики и лечения пациентов с тяжелыми формами язвенного колита путем целенаправленной антибактериальной терапии, подобранной на основании результатов микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки.

Задачи исследования

1. Разработать и внедрить в клиническую практику способ забора биоптатов стенки толстой кишки и контейнер для транспортировки материала для микробиологического исследования у больных с тяжелой формой язвенного колита.
2. Изучить особенности микрофлоры, выделенной из биоптатов стенки толстой кишки и ее резистентность к антибиотикам.
3. Разработать и внедрить в клиническую практику программное обеспечение, позволяющее пациентам с тяжелой формой язвенного колита самостоятельно проводить динамическое наблюдение за своим состоянием.
4. Сравнить результаты лечения пациентов при эмпирическом и целенаправленном назначении антибактериальной терапии, основанном на результатах микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки.
5. Оценить эффективность схемы лечения с целенаправленным назначением антибактериальных препаратов у пациентов с тяжелой формой язвенного колита в ближайший и отдаленный периоды наблюдения с позиций доказательной медицины.

Научная новизна

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику способ забора биопсийного материала для микробиологической диагностики язвенного колита (Патент РФ на изобретение № 2668790 от 02.10.2018 г.).

Создан и внедрен в клиническую практику контейнер для транспортировки и гомогенизации в изотермических условиях биопсийного материала для

микробиологических исследований (Патент РФ на полезную модель № 176704 от 25.01.2018г.).

Разработано и внедрено в клиническую практику программное обеспечение, дающее возможность пациентам с нарушением функции желудочно-кишечного тракта самостоятельно оценивать свое состояние, проводить динамическое наблюдение за течением заболевания (свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018611989 от 09.02.2018г.).

Проведена оценка ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов с тяжелой формой язвенного колита с левосторонним и тотальным поражением толстой кишки с позиции доказательной медицины.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанный способ взятия биопсийного материала, позволяет проводить качественную и количественную оценку микрофлоры в биоптатах стенки толстой кишки, определять ее чувствительность к антибактериальным препаратам и назначать соответствующее лечение.

Целенаправленная антибактериальная терапия позволяет быстрее достигнуть ремиссии заболевания, увеличить ее продолжительность, а при проведении оперативного лечения снизить количество пери- и послеоперационных осложнений.

Транспортировка биоптата в контейнере, где созданы изотермические условия для сохранения качественного и количественного состава биоматериала, исключает влияние на него неблагоприятных факторов окружающей среды.

Разработанная программа ЭВМ для самоконтроля пациентов с нарушением функции желудочно-кишечного тракта обеспечивает возможность динамической оценки пациентами с язвенным колитом своего состояния.

Целенаправленная антибактериальная терапия, назначенная с учетом данных о микробиологическом составе стенки толстой кишки, позволяет быстрее достигнуть ремиссии заболевания, увеличить ее продолжительность, а при проведении оперативного лечения, снизить количество послеоперационных осложнений, улучшить как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения пациентов.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по диагностике и лечению язвенного колита у пациентов с тяжелой формой заболевания, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования, подобран комплекс

современных методов исследования. Объектом исследования стали пациенты с тяжелой формой язвенного колита с левосторонним и тотальным поражением толстой кишки. В процессе работы были использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования, микробиологическое исследование биоптатов стенки толстой кишки, методы статистического анализа. Математическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010, статистического пакета IBM SPSS Statistics 24 PS IMAGO 4.0.

Степень достоверности результатов

Достаточное количество клинических наблюдений в работе, применение современных методов исследований, проведенных на сертифицированном оборудовании и воспроизводимых в различных условиях, наличие полной первичной документации, использование адекватных методов статистики и лицензионных статистических компьютерных программ определяют достоверность полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Для улучшения диагностики и персонализированного лечения пациентов с тяжелой формой язвенного колита необходимо выполнять микробиологическое исследование биоптатов стенки толстой кишки.
2. Целенаправленная антибактериальная терапия с учетом результатов микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки способствует ускорению сроков наступления ремиссии, увеличивает ее продолжительность и улучшает качество жизни пациентов.
3. Программное обеспечение для самоконтроля состояния пациентов с нарушением функции желудочно-кишечного тракта позволяет им в динамике контролировать свое состояние и своевременно обращаться к специалисту.
4. Тактика ведения пациентов с тяжелым течением язвенного колита, основанная на микробиологическом исследовании биоптатов стенки толстой кишки, позволяет снизить количество послеоперационных осложнений при оперативном лечении.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые – от технологий XXI века к практическому здравоохранению» (Самара, 2016); XVIII межрегиональной научно – практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» ГБОУ ДПО «Пензенский институт

усовершенствования врачей» Минздрава России (Пенза, 2016); научно – практической конференции с международным участием «Исследования молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно – практического развития страны» (Самара, 2017); Национальном хирургическом конгрессе совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ г. Москва; 19-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2017»; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Достижения современной колопроктологии» (Суздаль, 2018); Международном симпозиуме ССХХIII «Индивидуальные методы лечения ВЗК: взгляд в будущее» (Милан, 2018), на № 951 заседании Самарского областного общества хирургов.

Внедрение результатов исследования

Разработанный способ забора биопсийного материала у больных с тяжелой формой язвенного колита с левосторонним и тотальным поражением, программа самоконтроля для ЭВМ у пациентов с нарушением функции желудочно-кишечного тракта, контейнер для транспортировки в изотермических условиях и гомогенизации биопсийного материала для микробиологических исследований внедрены в работу колопроктологического и хирургических отделений Клиник ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России; хирургических отделений ГБУЗ СГКБ «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова»; ГБУЗ СГКБ «Самарская городская клиническая больница №8»; колопроктологического отделения Тольяттинской городской клинической больницы №1. Основные положения и результаты диссертационного исследования применяют в учебном процессе на кафедрах госпитальной хирургии и факультетской терапии студентам V и VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, осуществлен подробный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан план исследования. Диссертант лично проводила анализ данных медицинской документации у пациентов с тяжелой формой язвенного колита; непосредственно принимала участие во всех этапах исследования: клиническом обследовании и лечении больных, хирургическом лечении пациентов. Автором проведен подробный анализ полученных результатов с последующей статистической обработкой данных, сформулированы обоснованные выводы и разработаны практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом основных научно–исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой НИР кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Совершенствование методов диагностики и хирургического лечения заболеваний ободочной и прямой кишок» (регистрационный номер НИОКР 11560810017 от 08.06.2015).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 – Хирургия: клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 8 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций, 1 работа в издании входящих в базу данных SCOPUS; выпущено 1 пособие для врачей. Получены 1 патент РФ на изобретение, 1 патент РФ на полезную модель, 1 свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, списка литературы. Список литературы включает 248 источников, в том числе 126 отечественных и 122 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 18 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн и объекты исследования

В основу работы положены результаты диагностики и лечения 80 пациентов с подтвержденным диагнозом язвенный колит, с левосторонним или тотальным поражением толстой кишки с тяжелой атакой заболевания. Исследование проводили на базе колопроктологического и хирургического отделений клиники госпитальной хирургии, отделения гастроэнтерологии Клиник ФГБОУ СамГМУ Минздрава России в период с января 2015 года по декабрь 2017 года. Специальные исследования выполняли в эндоскопическом, рентгенологическом отделениях, микробиологическом отделе центральной клинической лаборатории Клиник ФГБОУ ВО

СамГМУ Минздрава РФ. Работа представляет собой проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Критериями включения в исследование стали возраст пациентов старше 18 лет; диагноз ЯК, левостороннее и тотальное поражение, подтвержденный клиническими, эндоскопическими и морфологическими методами исследования; тяжелая форма заболевания.

Критериями исключения были наличие у пациентов системных аутоиммунных, онкологических заболеваний, сопутствующей патологии в стадии декомпенсации или в остром периоде; применение биологической терапии в анамнезе или в период исследования; беременность, период лактации; хронические специфические инфекции; отказ пациента от участия на любом этапе исследования, несоблюдение назначений и рекомендаций врача.

Для классификации ЯК в работе использовали рекомендации Европейского консенсуса для оценки тяжести атаки в соответствии с критериями J.G. Truelove - L.I. Witts (1955) с учетом критериев, разработанных Российским обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России. В оценке протяженности поражения толстой кишки применяли Монреальскую классификацию ЯК [Ю. А. Шелыгин с соавт., 2015; M.S. Silverberg et al., 2005]. Согласно индексу активности ЯК (индекс Мейо) с учетом эндоскопической активности заболевания (по Schroeder) определяли тяжесть атаки язвенного колита.

Все 80 пациентов (100%) были с тяжелой атакой заболевания; с левосторонним поражением толстой кишки - 41 пациент (51,25%), с тотальным поражением - 39 больных (48,75%). Пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 40 больных, у которых комплексное лечение тяжелой атаки ЯК дополняли назначением антибактериальной терапии в соответствии с учетом чувствительности к ней микроорганизмов из биоптатов стенки толстой кишки (патент РФ на изобретение «Способ сбора биопсийного материала стенки толстой кишки для микробиологического исследования у пациентов с язвенным колитом» № 2668790 от 2.10. 2018). Контрольную группу составили 40 пациентов, которым назначали лечение согласно правилам, предложенным в национальных клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК. Распределение по группам исследования осуществляли методом случайной выборки.

Все пациенты основной и контрольной групп в начале лечения предъявляли жалобы на частый жидкий или кашицеобразный стул с примесью крови, слизи до 10-12 раз в

сутки, периодические боли в животе, тенезмы. Первым днем наблюдения считали день поступления, когда после проведения клинического и эндоскопического обследования назначали общепринятое консервативное лечение. После получения результатов микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки (на 3 сутки) в основной группе, в дополнение к стандартной терапии, применяли антибактериальные препараты в соответствии с определенной чувствительностью микрофлоры.

Динамическое наблюдение, оценку состояния пациентов проводили на протяжении всего периода пребывания в стационаре. Ближайшие результаты лечения анализировали в течение 1 и 3 месяцев: оценивали длительность и тяжесть атаки заболевания, время наступления ремиссии, количество прооперированных пациентов в каждой группе наблюдения, количество пери- и послеоперационных осложнений.

В ходе исследования по одному пациенту из групп сравнения были исключены в связи с летальными исходами. Дальнейшее распределение и анализ групп сравнения проведен у 39 пациентов в основной группе и 39 больных в группе контроля.

Отдаленные результаты лечения были отслежены у пациентов основной и контрольных групп через 6 месяцев и 1 год наблюдения. Отмечали длительность ремиссии, частоту и тяжесть возникновения рецидивов, а также возможность самостоятельного определения необходимости обращения в лечебное учреждение.

Во время исследования было проведено сравнение пациентов основной и контрольной групп по параметрам, которые могут влиять на результаты лечения. На момент тяжелой атаки заболевания средний возраст пациентов в основной группе составил $37,8 \pm 2$ лет и контрольной $38,6 \pm 2,1$ лет. Основное число пациентов сформировали люди в возрасте 20-39 лет. Длительность заболевания у пациентов составляла от 1 до 60 месяцев. На основе расчета критерия Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса достоверных различий между группами по полу ($\chi^2=0,131$; $p > 0,05$), длительности заболевания не выявлено ($\chi^2 = 4,678$; $p > 0,05$). На основе расчета критерия Стьюдента (t) статистически значимых различий по возрасту ($t = 0,68$; $p > 0,05$) также не было зафиксировано.

В ходе клинического обследования, сбора анамнеза у 44 (55%) пациентов была выявлена сопутствующая патология, у 23 (28,75%) пациентов основной группы и 21 (26,25%) контрольной ($\chi^2 = 0,324$; $p \geq 0,05$). На основе расчета критерия Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса достоверных различий между группами по протяженности поражения толстой кишки и локализации процесса ($\chi^2 = 3,12$; $p \geq 0,05$) не было выявлено. Также не было достоверных различий между группами по длительности заболевания, характеру течения воспалительного процесса ($\chi^2 = 0,15$; $p \geq 0,05$).

Методы обследования больных

Все пациенты при поступлении в стационар были обследованы в стандартных рамках оказания медицинской помощи. Выполняли клинико-лабораторные, эндоскопические, морфологические, микробиологические, рентгенологические исследования. Эндоскопическое исследование выполняли всем пациентам в день поступления, либо в течение 2-3 дней после подготовки кишечника и через 1 месяц после начала лечения не оперированным больным. При проведении колоноскопии использовали видеоколоноскоп Olympus cv 150 (*Olympus Corporation*, Япония) с эндоскопическим фарцептом (щипцы) для взятия биопсии.

У пациентов основной группы до начала лечения антибактериальными препаратами, взятие биоптатов стенки толстой кишки осуществляли не только с поверхностных слоев слизистой оболочки, но и с язвенных и эрозивных дефектов, для гистологического и микробиологического исследования. Сначала язвенный дефект освобождали от фибриновой пленки путем соскабливания фибринозных наложений и детрита раскрытыми браншами биопсийных щипцов, далее поверхность обрабатывали стерильным изотоническим раствором путем многократного промывания. Если эрозивных и язвенных дефектов не обнаруживали, то при помощи биопсийных щипцов осуществляли забор участка слизистой, который отправляли на гистологическое исследование. Затем биопсийными щипцами осуществляли прицельный забор материала из места ранее взятой биопсии.

Данный способ забора биопсийного материала позволял получать точные количественные и качественные показатели микрофлоры стенки толстой кишки, снижая влияние на результат микробиологического исследования транзитной кишечной микрофлоры (патент РФ на изобретение № 2668790 от 02.10.2018 «Способ сбора биопсийного материала стенки толстой кишки для микробиологического исследования у пациентов с язвенным колитом»). Это позволило проводить целенаправленную антибактериальную терапию у пациентов для достижения ремиссии заболевания и снижения частоты и количества послеоперационных осложнений.

Сбор материала проводили в соответствии с методическими указаниями МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» и клиническими рекомендациями [Клинические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, 2018].

Для исключения влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на микрофлору биоптатов стенки толстой кишки необходимо было создать условия транспортировки биопсийного материала, которые бы давали возможность сохранить

температуру, герметичность, обеспечить биологическую безопасность, возможность использования транспортных сред, а также в случае необходимости, гомогенизации материала для проведения дальнейшего микробиологического исследования.

Поэтому сразу после взятия биоптата материал помещали в стерильный контейнер для транспортировки биопсийного материала в изотермических условиях и гомогенизации, отвечающий вышеперечисленным характеристикам (патент РФ на полезную модель № 176704 от 25.01.2018). Контейнер состоит из двух частей: тубуса и крышки, соединенных между собой резьбой, которая обеспечивает их соединение в закрытом положении для герметичности и обеспечения условий биологической безопасности. Внешний и внутренний контуры контейнера плотно спаяны друг с другом при помощи перемычек и выполнены в форме цилиндров, между которыми содержится воздушная прослойка, обеспечивающая временные изотермические условия при транспортировке. Дно внешнего контура обеспечивает устойчивое положение контейнера на поверхности. Корпус изготавливали из полипропилена или полистирола, крышку - из полистирола. Полезная модель позволяет уменьшить использование пробирок для транспортирования, гомогенизации и временного хранения, что снижает экономические потери в случае проведения подготовительных этапов микробиологического исследования биопсийного материала.

Исследуемые образцы доставляли в бактериологическую лабораторию Клиник СамГМУ для обработки проб. Выделенные культуры идентифицировали с помощью стандартных биохимических реакций с использованием хромато-масс-спектрометрии MALDI MASS MICROFLEX (Bruker Daltoniks, США). Оценивали микрофлору на чувствительность и резистентность к антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом. Исследование проводили в соответствии с клиническими рекомендациями и методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [Клинические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, 2018]. У всех выделенных энтеробактерий определяли фенотипы продукции БЛРС (β -лактамазы расширенного спектра действия) методом двойных дисков с цефалоспоринами III поколения и амоксициллином/клавулановой кислотой.

Методы лечения больных

Всем пациентам с тяжелой формой язвенного колита с левосторонним или тотальным поражением в группах сравнения при поступлении назначали полный базовый курс консервативного лечения. Базовую терапию назначали в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению язвенного колита. Коррекцию

назначения антибактериальной терапии у пациентов в основной группе проводили после получения результатов микробиологического исследования биоптатов (на 2-3 день).

В случае отсутствия эффекта от проводимой консервативной терапии, пациентам было показано оперативное лечение в срочном, а в некоторых случаях, в экстренном порядке.

Для оценки качества жизни пациентов в динамике применяли разработанную нами программу самоконтроля (Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018611989 от 09.02.2018г. «Программа самоконтроля пациента с нарушением функции ЖКТ»). Пациент имел возможность заполнить анкету, установить программу на компьютер, либо использовать ее мобильное приложение. Оценка качества жизни формировалась из суммы баллов двух основных компонентов здоровья – социального и клинического. Суммарные показатели варьировались от 20 до 100 баллов, которые трактовались следующим образом: 20-40 баллов – удовлетворительное качество жизни; 41-60 баллов – уровень качества жизни несколько снижен; 61-80 баллов – низкий уровень качества жизни; 81-100 баллов – крайне низкая оценка качества жизни. При динамической оценке показателей качества жизни пациент самостоятельно, либо при участии специалиста мог определить необходимость обращения к специалисту.

Все полученные нами цифровые данные мы подвергали статистической обработке, которую проводили с помощью программы SPSS Statistics.20.0. Рассчитывали стандартную ошибку среднего (m), среднее арифметическое (M). Различия между анализируемыми показателями при уровне значимости $p < 0,05$ считали достоверными. Выполняли математическое сопоставление показателей с аналогичным описанием закономерностей, проводили математический и логический анализ полученных данных, их обобщение и системный многофакторный анализ величин изучаемых критериев. Для объективной сравнительной оценки ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов в группах исследования мы применяли принципы доказательной медицины [Г. П. Котельников с соавт., 2012].

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании просветной, пристеночной микрофлоры и микробиоты стенки толстой кишки у пациентов с тяжелой формой ЯК были получены существенные различия по качественному и количественному составу. Анализ просветной и пристеночной микробиоты показал, что кроме представителей условно-патогенной и патогенной микрофлоры были выделены лактобактерии и бифидобактерии в малых титрах. В тоже время, представители аутохтонной микрофлоры отсутствовали в микробиоте биоптатов

стенки толстой кишки, и не были обнаружены ни у одного пациента. При проведении микробиологического исследования до начала антибактериальной терапии было выделено 3 группы микроорганизмов: представители порядка *Enterobacteriales*, и родов *Enterococcus* и *Streptococcus*, включающих 20 видов микроорганизмов, всего 119 штаммов (Рисунок 1).

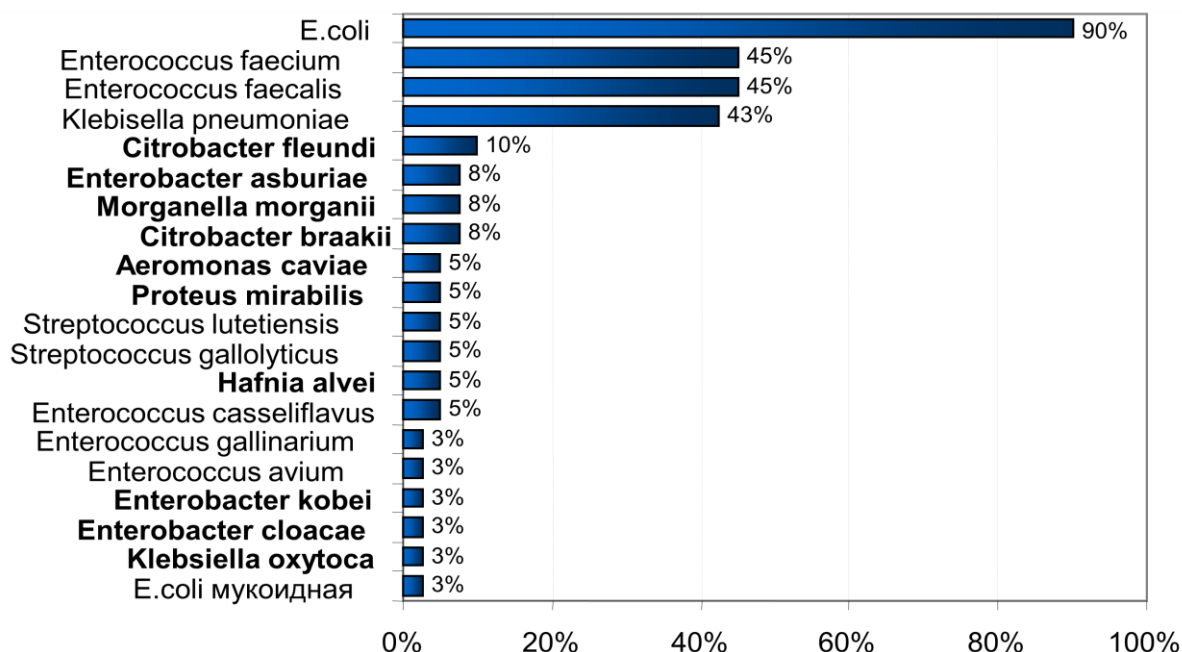


Рисунок 1. Доля выделенных микроорганизмов при микробиологическом исследовании биоптатов стенки толстой кишки.

Были выделены микроорганизмы групп *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, остальные представители были выделены в единичных случаях в титрах от 10^2 до 10^6 . Все бактерии рода *Enterobacteriaceae*, всего 13 видов, обладали потенциальной возможностью участия в повреждении стенки толстой кишки. Микроорганизмы были выделены в ассоциациях от 1 до 6 видов. Наиболее часто встречались комбинации из 2, 3 и 4 видов.

У всех выделенных микроорганизмов определяли антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность. Если у микроорганизмов имелась резистентность к цефалоспорином 3 поколения, то это расценивали так, что штамм является продуцентом β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Дополнительно у всех штаммов *Enterobacteriaceae* определяли фенотипы продукции β -лактамаз. Общее количество продуцентов составило 47%. Следует отметить, что представители родов *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Morganella* имеют природную резистентность к ампициллину. Не было выявлено штаммов резистентных к цефоперазону, сульбактаму, пиперациллин/тазобактаму и карбапенемам. У выделенной микрофлоры сохранялся высокий уровень

чувствительности к амикацину в 68% и высокий уровень резистентности к фторхинолонам (более 60%).

Анализ антибактериальной резистентности представителей рода *Enterococcus* показал их широкую устойчивость к фторхинолонам и ампициллину. В 68% *Enterococcus* оказывались чувствительными к амоксициллину/клавулановой кислоте, в 72-75% к карбопенемам. Все штаммы сохраняли чувствительность к ванкомицину, линезолиду, тигециклину. В связи с природной антибактериальной резистентностью энтерококков к цефалоспорином и макролидам чувствительность к данным группам препаратов не определяли. Таким образом, цефалоспорины и фторхинолоны не могут однозначно рассматриваться в качестве препаратов для эмпирической терапии пациентов с тяжелой формой ЯК.

Оценка ближайших результатов лечения больных

Ближайшие результаты лечения проанализированы нами в процессе нахождения пациентов в стационаре, через 1 и 3 месяца от начала лечения.

Отмечено, что к 7 суткам у 24 (60%) исследуемых больных в основной группе показатели лейкоцитов нормализовались, в то время как в контрольной групп лишь у 4 (10%) пациентов этот показатель достиг нормы. К 14 суткам в контрольной группе лишь у 16 (40%) пациентов этот показатель пришел в норму, а у оставшихся 24 (60%) больных сохранялся умеренный лейкоцитоз до $11,0 \times 10^9$ /л.

У пациентов обеих групп частота стула к 3 суткам оставалась до 7-8 раз в сутки, к 7 же суткам у пациентов основной группы уменьшалась до 3 раз в сутки, в то время как у пациентов в контрольной группе была 5-6 раз в сутки. У пациентов основной группы к 14 суткам удалось достичь нормализации опорожнения толстой кишки (частота стула 1-2 раза в сутки), в то время как у пациентов контрольной группы этот показатель нормализовался только к 30 суткам наблюдения.

В результате применения разработанного нами опросника отмечено, что при поступлении в стационар, в первый день наблюдения, сумма баллов, отражающих социальный и клинический аспект здоровья у пациентов исследуемых групп, была примерно одинаковой и составила от 72 до 95 баллов. Через 1 месяц после лечения при примерно одинаковых показателях клинического здоровья, у пациентов основной группы отмечено значительное улучшение показателей в социальном аспекте здоровья, за счет нормализации общего самочувствия, снижения частоты стула и быстрого стихания симптомов обострения заболевания. Через 3 месяца эти показатели выравниваются, так как у всех пациентов достигнута клиническая ремиссия заболевания.

После проведения полного курса целенаправленной антибактериальной терапии, через 1 месяц после начала лечения, у 36 пациентов основной группы вновь исследовали биоптаты стенки толстой кишки на микрофлору. У 4 пациентов, которые были прооперированы, повторное микробиологическое исследование не выполняли. При проведении сравнительного анализа выделенной микрофлоры до и после целенаправленного лечения антибактериальными препаратами отмечено значительно снижение количества *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, *E.coli*, *E. Gallinarium*, выделенных в титрах от 10^2 до 10^3 (Рисунок 2).

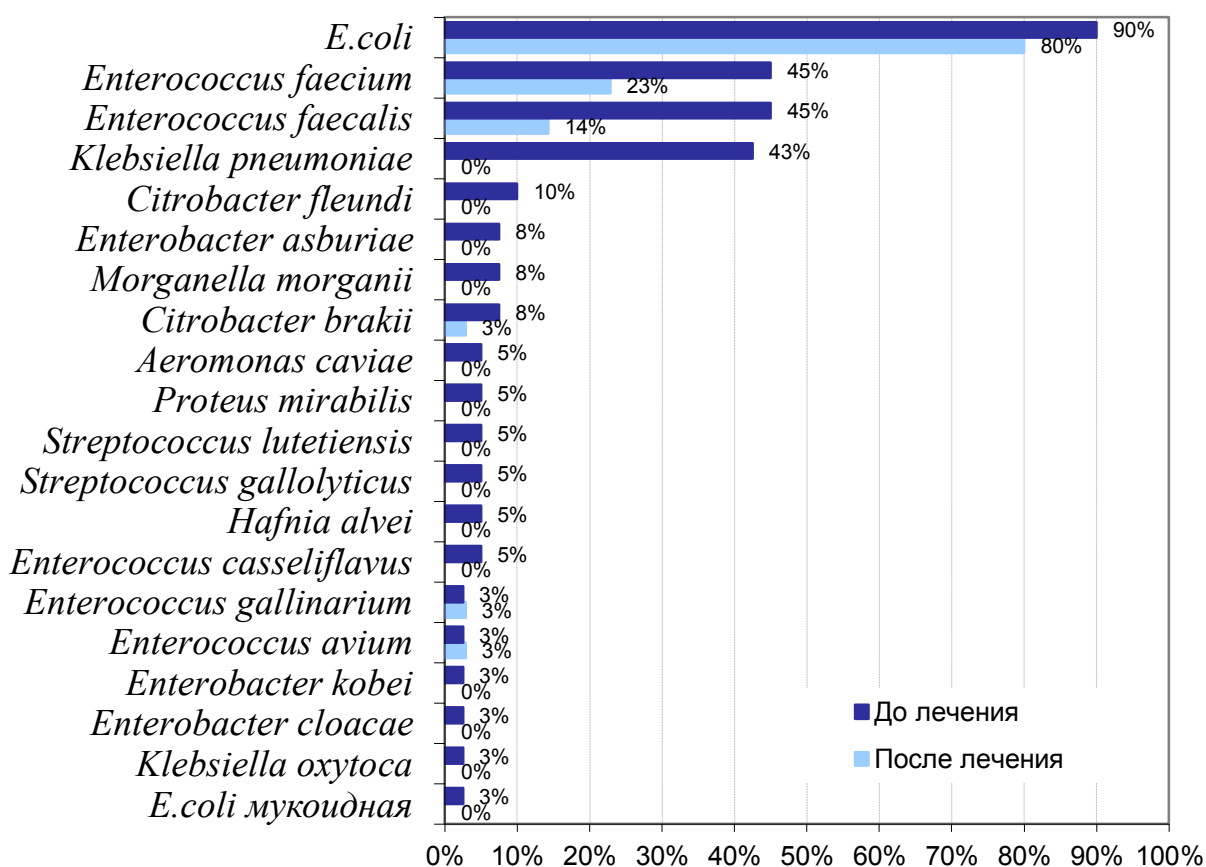


Рисунок 2 - Соотношение выделенных микроорганизмов до и после проведения целенаправленной антибактериальной терапии у пациентов основной группы

По 14 видам условно патогенных микроорганизмов (*Citrobacter fleundi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus casseliflavus*, *E.coli* мукоидная, *Morganella morganii*, *Hafnia alvei*, *Enterobacter asburiae*, *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus lutetiensis*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter kobei*, *Proteus mirabilis*, *Aeromonas caviae*) была достигнута полная эрадикация. При этом только в одном случае был выделен *Citrobacter braakii*, обладающий патогенными свойствами в незначительном титре 10^3 . В отдаленном периоде наблюдения именно у этого пациента не отмечено стойкой ремиссии заболевания.

Во время проведения консервативного лечения в обеих группах были пациенты, у которых отмечено отсутствие положительной динамики на проводимое лечение. Это было расценено, как неэффективность консервативной терапии и было принято решение о выполнении оперативного вмешательства. Всего было прооперировано 11 (13,75%) пациентов из групп сравнения: колэктомия выполнена 4 (5%) пациентам, колопротэктомия – 4 (5%), колэктомия с низкой передней резекцией – 2 (2,5%) и колэктомия с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки 1 (1,25%) больному. Данные о распределении больных в зависимости от вида выполненного оперативного вмешательства представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Виды выполненных оперативных вмешательств в группах сравнения

Группа исследования	Основная группа	Контрольная группа
Колэктомия	2(5%)	4(10%)
Колопротэктомия	1(2,5%)	1(,25%)
Колопротэктомия с низкой передней резекцией	1(2,5%)	1(2,5%)
Колопротэктомия с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки	0	1(2,5%)
Итого	4(10%)	7(17,5%)

Пациенты в контрольной группе были оперированы на 7,5% чаще, чем в группе сравнения. Послеоперационный период только у 1 пациента основной группы осложнился полной эвентрацией, спаечной тонкокишечной непроходимостью, разлитым серозно-фибринозным перитонитом, сепсисом, острой сердечно – сосудистой и дыхательной недостаточностью, что привело к его гибели. В контрольной группе, из 7 прооперированных больных с осложнениями послеоперационный период протекал у 6 пациентов. Наблюдали эвентрацию и нагноение послеоперационной раны у 1 пациента, раннюю спаечную тонкокишечную непроходимость у 1 больного. Несостоятельность культи толстой кишки и разлитой перитонит у 1 пациента. В одном случае был диагностирован абсцесс селезенки, разрешившийся после консервативного лечения. У 2 больных послеоперационный период осложнился нагноением послеоперационной раны.

Один летальный исход у пациента контрольной группы нами отмечен на 37 сутки после выполнения колопротэктомии.

Оценка отдаленных результатов лечения пациентов

В отдаленный период наблюдения через 6 и 12 месяцев у пациентов обеих групп определяли частоту и время наступления рецидива заболевания. В основной группе в 4 раза реже наблюдали рецидив заболевания в течение 6 месяцев, в то время как в контрольной группе он возник у 4 пациентов. Данные о частоте рецидивов заболевания в отдаленные сроки наблюдения представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Частота рецидива заболевания у пациентов групп сравнения

Период исследования	Основная группа (n=36)		Контрольная группа (n=33)	
	Количество пациентов с рецидивами	Количество пациентов с ремиссией	Количество пациентов с рецидивами	Количество пациентов с ремиссией
Через 6 месяцев	1	35	4	29
Через 12 месяцев	2	34	6	27

Через 1 год наблюдения соотношение несколько изменилось, но у пациентов контрольной группы рецидив заболевания возникал в 3 раза чаще, по сравнению с основной группой больных. При анкетировании пациентов было отмечено, что при полной отмене гормональных препаратов показатели качества жизни были одинаковыми. Максимальные различия наблюдали через 6 месяцев (Таблица 3).

Таблица 3 - Показатели социального и клинического аспекта качества жизни пациентов (в баллах) в группах сравнения через 6 месяцев (n=78)

Время наблюдения	Показатель качества жизни	Основная группа (n=39)	Контрольная группа (n=39)	Критерий Стьюдента
Через 6 месяцев после лечения	Социальный аспект	24,5±2,1	32,5±2,9	t = 2,23; p ≤ 0,05
	Клинический аспект	8,43±2,28	11,38±3,9	t = 0,653; p > 0,05

Улучшение социальных и клинических показателей у пациентов в основной группе мы расценили как наступление более продолжительной и стойкой ремиссии заболевания за счет проводимой целенаправленной антибактериальной терапии. В контрольной группе за счет обострения, рецидивов заболевания эти показатели были снижены.

Анализ результатов лечения пациентов в группах сравнения с позиций доказательной медицины

Выполнение оперативного лечения при неэффективности консервативной терапии мы расценивали как неблагоприятный исход. Он отмечен у 4 пациентов основной группы (10,0%) и у 7 пациентов (17,5%) в контрольной группе. Благоприятный клинический исход в ближайший период наблюдения был зарегистрирован у 36 (90%) пациентов основной группы и у 33 (82,5%) пациентов контрольной группы.

На основании течения послеоперационного периода у больных в основной и контрольной группе рассчитаны параметры, характеризующие эффективность применения разработанного способа, в ближайшем периоде наблюдения. При этом отмечено повышение абсолютной пользы (ПАП) на 60,8%.

Результаты лечения больных, которые не были прооперированы, и у них отмечали стойкую ремиссию заболевания в течение 12 месяцев от начала наблюдения, мы считали благоприятными. В основной группе таких пациентов было 34 (85%), в контрольной группе 27 (67,5%). Были рассчитаны параметры, характеризующие эффективность применения целенаправленной антибиотикотерапии, назначенной с учетом данных о микробиологическом составе стенки толстой кишки, у пациентов в отдаленном периоде наблюдения. Повышение относительной пользы (ПОП) отмечено на 25,9%; повышение абсолютной пользы (ПАП) на 17,5%.

Таким образом, целенаправленная антибактериальная терапия, назначенная с учетом данных о микробиологическом составе стенки толстой кишки, позволяет быстрее достигнуть ремиссии заболевания, увеличить ее продолжительность, а при проведении оперативного лечения, снизить количество послеоперационных осложнений, улучшить как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения пациентов с тяжелой формой язвенного колита.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный и внедренный в клиническую практику способ взятия биопсийного материала из стенки толстой кишки для микробиологического исследования и контейнер для его транспортировки позволяют получить объективную картину характера микрофлоры у больных с тяжелой формой язвенного колита и на основании полученных данных назначить целенаправленную антибактериальную терапию.

2. Характер микрофлоры, полученный из биопсийного материала стенки толстой кишки, существенно отличается от просветной микрофлоры. В биопсийном материале у 80 (100%) пациентов выявлены представители порядка *Enterobacteriales* и *Enterococcus* spp. в титрах от 10^2 до 10^6 , значительная доля (45-47%) которых оказалась резистентной к

препаратам, используемым в стандартных схемах лечения с эмпирическим назначением антибактериальной терапии пациентам с тяжелым течением язвенного колита.

3. Разработанное и внедренное в клиническую практику программное обеспечение для пациентов с нарушением функции желудочно-кишечного тракта позволяет им самостоятельно систематизировать, документировать и проводить динамическое наблюдение за социальными и клиническими аспектами своего состояния, при необходимости своевременно обращаться к специалисту.

4. Целенаправленная антибактериальная терапии, основанная на микробиологическом исследовании биоптатов стенки толстой кишки, у пациентов с тяжелым течением язвенного колита, позволяет снизить видовое разнообразие выделенной микрофлоры, добиться ее эрадикации и достичь клинической ремиссии заболевания в основной группе к 14 суткам у 34(85%) пациентов, тогда как в группе контроля только у 24 (60,0%) больных ($p \leq 0,05$).

5. Применение разработанного подхода к лечению пациентов позволило снизить частоту выполнения оперативных вмешательств на 7,5%, количество послеоперационных осложнений на 60,8% ($p \leq 0,05$); в отдаленные сроки наблюдения достигнуть стойкой ремиссии заболевания у 34(94%) пациентов основной группы, и только у 27(82%) больных группы контроля, что с позиций доказательной медицины, улучшило результаты лечения больных как в ближайший период (ПОП = 70,8%, ПАП = 60,8%), так и в отдаленные сроки наблюдения (ПОП = 25,9%, ПАП = 17,5%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии в структурном подразделении микробиологической лаборатории необходимо осуществлять забор биоптатов стенки толстой кишки у пациентов с тяжелой формой язвенного колита по разработанному способу для микробиологического исследования, проводить персонифицированный подбор и целенаправленное назначение антибактериальных препаратов с учетом выделенной микрофлоры и ее резистентности.

2. При взятии биопсийного материала для микробиологического исследования микрофлоры стенки толстой кишки для исключения воздействия на него неблагоприятных факторов окружающей среды следует использовать разработанный контейнер, который позволяет доставлять материал в изотермических условиях.

3. Для самостоятельного контроля за течением заболевания пациенты с язвенным колитом могут использовать программу для ЭВМ «Программа самоконтроля у пациентов с нарушением функции ЖКТ», которая позволяет осуществлять контроль за течением

заболевания и своевременно обращаться за помощью к специалисту при его обострении до наступления осложнений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее научное исследование проблемы лечения пациентов с язвенным колитом может заключаться в разработке комплексного подхода к определению ведущих патогенетических механизмов заболевания у конкретного пациента и последовательной их коррекции на всех этапах лечения, что позволит создать персонифицированную программу реабилитации таких больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Давыдова, О.Е. Улучшение результатов лечения пациентов с язвенным колитом / О.Е. Давыдова, А.В. Лямин, П.С. Андреев // **Врач–аспирант. – 2016. – № 4(77). – С. 49–55.**
2. Давыдова, О.Е. Микробиологический мониторинг в лечении больных с язвенным колитом / О.Е. Давыдова, С.Е. Каторкин, П.С. Андреев // **Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. Материалы XVIII Межрегиональной научно–практической конференции ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России. – Пенза, 2016. – С. 97–99.**
3. Давыдова, О. Е. Микробиологический мониторинг биопсийного материала больных с язвенным колитом / О.Е. Давыдова, С.Е. Каторкин, А.В. Лямин, [и др.] // **Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5–6. – С. 22–25.**
4. Андреев, П. С. Лечение пациентов с язвенным колитом / П.С. Андреев, О.Е. Давыдова, С.Е. Каторкин [и др.] // **Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. Материалы XVIII Межрегиональной научно–практической конференции ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России. – Пенза, 2016. – С. 34–35.**
5. Давыдова, О. Е. Микрофлора слизистой оболочки толстой кишки у больных с язвенным колитом / О. Е. Давыдова, П.С. Андреев, С.Е. Каторкин, В.Р. Исаев // **Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2017. – № 1. – С. 317.**
6. Давыдова, О. Е. Роль микробиологического исследования в лечении пациентов с язвенным колитом / О. Е. Давыдова, П.С. Андреев, С.Е. Каторкин, В.Р. Исаев // **Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2017. – № 1. – С. 263.**

7. Давыдова, О. Е. Тактика ведения пациентов с язвенным колитом с учетом микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки / О.Е. Давыдова, П.С. Андреев, С.Е. Каторкина [и др.] // Российский медико–биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2018. – № 26(1). – С. 59–69.
8. Каторкин, С. Е. Клинико–морфологические аспекты дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника / С.Е. Каторкин, Ю.В. Мякишева, Ю.Д. Борисенко, К.Е. Буданов, Е.Е. Круглов, О.Е. Давыдова [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2017. – № 5–6. – С. 144–150.
9. Давыдова, О. Е. Микробиологическое исследование биоптатов стенки толстой кишки у больных с язвенным колитом / О.Е. Давыдова, П.С. Андреев, С.Е. Каторкин [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – № 8. – С. 18–22.
10. Андреев, П.С. Принципы лечения больных с язвенным колитом / П.С. Андреев, О.Е. Давыдова // Аспирантские чтения – 2016: материалы научно–практической конференции с международным участием «Молодые ученые – от технологий 21 века к практическому здравоохранению». – Самара, 2016. – С. 7.
11. Суворова, Г. Н. Гистологическая картина и микробный пейзаж при язвенном колите / Г.Н. Суворова, Ю.В. Мякишева, С.Е. Каторкин, П.С. Андреев, О.Е. Давыдова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, № 4. – С. 170–175.
12. Давыдова, О. Е. Значение пристеночной микрофлоры толстой кишки в подборе рациональной антибактериальной терапии у пациентов с язвенным колитом / О.Е. Давыдова, П.С. Андреев, С.Е. Каторкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Вып. 157, № 9. – С. 51–57.
13. Давыдова, О.Е. Особенности состава микрофлоры, выделенной из биопсийного материала у пациентов с язвенным колитом / О.Е. Давыдова, А.В. Лямин, П.С. Андреев // Аспирантские чтения – 2016: материалы научно–практической конференции с международным участием «Молодые ученые – от технологий 21 века к практическому здравоохранению». – Самара, 2016. – С. 13–14.
14. Давыдова, О.Е. Язвенный колит – особенности диагностики и лечения / О.Е. Давыдова, П.С. Андреев, С.Е. Каторкин // Гастроэнтерология Санкт–Петербурга. – 2017. – № 1. – С. 76.

15. Буданов, К.Е. Микробиологическое исследование биоптатов стенки толстой кишки у пациентов с язвенным колитом / К.Е. Буданов, Ю.Д. Борисенко, О.Е. Давыдова // Аспирантские чтения – 2017: материалы научно–практической конференции с международным участием «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно – практического развития страны». – Самара: Офорт, 2017. – С. 9–10.

16. Исаев, В.Р. Об илеоцекальном отделе кишечника в хирургии пищеварительного тракта – и не только / В.Р. Исаев, П.С. Андреев, О.Е. Давыдова // Вестник медицинского института Ревиз. – 2018. – № 1(31). – С. 63–71.

17. Исаев, В. Р. Тактика ведения пациентов с язвенным колитом с учетом микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки / В.Р. Исаев, О.Е. Давыдова, С.Е. Каторкин [и др.] // Колопроктология. – 2018. – № 2S(64). – С. 48а–49.

18. Жуков, Б. Н. Восстановление целостности толстой кишки у больных с кишечными стомами / Б.Н. Жуков, В.Р. Исаев, А.А. Чернов, О.Е. Давыдова // Колопроктология. – 2011. – № S3 (37), прил. – С. 120–121.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА, ПАТЕНТЫ

1. Контейнер для транспортировки в изотермических условиях и гомогенизации биопсийного материала для микробиологических исследований: пат. RU 176704 U1 РФ: A61J 1/14, A61B 10/00, B01L 3/00 / Е.Е. Круглов, А.В. Лямин, А.В. Жестков, Ю.В. Мякишева, С.Е. Каторкин, П.С. Андреев, О.Е. Давыдова, А.А. Горюнов, С.Ю. Березкина. – № 2017133072 заявл. 21.09.2017; рег. 25.01.2018; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 3. – 6 с.

2. Способ сбора биопсийного материала стенки толстой кишки для микробиологического исследования у пациентов с язвенным колитом: пат. RU 2668790 С2 РФ: МПК A61B 10/00, A61B 17/00 / О.Е. Давыдова, П.С. Андреев, А.В. Лямин, С.Е. Каторкин, А.В. Жестков, А.А. Горюнов. – № 2017109289 заявл. 20.03.2017; рег. 02.10.2018; опубл. 02.10.2018, Бюл. № 28. – 6 с.

3. Программа самоконтроля пациента с нарушением функции ЖКТ: свидетельство РФ о гос. рег. программы для ЭВМ № 2018611989 / О.Е. Давыдова, П.С. Андреев, С.Е. Каторкин, С.А. Быстров, С.И. Мурский, Л.А. Личман, К.Е. Буданов, Ю.Д. Борисенко. – заявк. № 2017663421 ; рег. 09.02.2018.