© Коллектив авторов, 2018
 УДК 616.147.3-005.6-085:615.273.53
 DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-3-31-35

Б. С. Суковатых¹, М. Б. Суковатых¹, В. Ф. Мурадян², А. В. Середицкий²,
 А. М. Азаров², О. А. Родионов², О. Ф. Герасимова³, А. А. Лапинас²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ПРОТЯЖЕННОСТИ СОВРЕМЕННЫМИ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия

² Бюджетное учреждение здравоохранения «Орловская областная клиническая больница», г. Орел, Россия

³ Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская городская больница скорой медицинской помощи», г. Курск, Россия

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнить эффективность дабигатрана и ривароксабана при лечении тромбозов глубоких вен различной протяженности. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ комплексного обследования и лечения 120 больных венозным тромбозом, рандомизированных на 2 группы по 60 человек в каждой. В 1-й группе стартовая терапия проводилась нефракционным гепарином в течение 5 суток с дальнейшим переходом на 6-месячный курс лечения дабигатрана этексилатом, а во 2-й – сразу в течение 6 месяцев больные получали ривароксабан. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Полная реканализация была достигнута у 46,7 %, частичная – у 34,2 %, не восстановлена проходимость у 19,1 % пациентов. Эффективность дабигатрана и ривароксабана при локальном и распространенном тромбозе была одинакова, а при тотально-субтотальных формах дабигатран превосходил ривароксабан. Хроническая венозная недостаточность отсутствовала у 35 %, была легкой – у 43,3 %, средней – у 10,8 % и тяжелой степени – у 10,8 % больных. Среднетяжелые формы на 7,7 % развились реже при лечении дабигатраном. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При локальных и распространенных тромбозах антикоагулянтную терапию целесообразно проводить ривароксабаном, а при тотально-субтотальных – дабигатрана этексилатом со стартовой 5-дневной терапией нефракционным гепарином.

Ключевые слова: распространенность, тромбоз, глубокие вены, нижние конечности, лечение, антикоагулянт

B. S. Sukovatykh¹, M. B. Sukovatykh¹, V. F. Muradyan², A. V. Sereditskiy², A. M. Asarov², O. A. Rodionov², O. F. Gerasimova³, A. A. Lapinas²

Efficacy of treatment of lower extremities deep vein thrombosis with different extend using modern oral anticoagulants

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University», Kursk, Russia; ² Budgetary Healthcare Institution «Oryol regional clinical hospital», Oryol, Russia; ³ Regional Budgetary Healthcare Institution «Kursk municipal clinical hospital of the emergent medical care», Kursk, Russia

The OBJECTIVE is to assess the efficacy of rivaroxaban and dabigatran etexilate in treatment of the deep vein thrombosis with different extend. MATERIAL AND METHODS. The analysis of complex examination and treatment of 120 patients with venous thromboembolism was accomplished. All patients were randomized into two groups; each group consisted of 60 patients. The first group started the therapy with 5-days course of unfractionated heparin and followed the therapy with 6-month course of dabigatran etexilate. Patients of the second group were treated only with rivaroxaban for 6 months. RESULTS. The treatment was over the full restoration of the lumen of thrombosed veins in 46.7 %. Venous stenosis was registered in 34.2 %, and venous occlusion detected in 19.1 %. The efficacy of dabigatran etexilat and rivaroxaban was similar in local and diffuse thrombosis. Whereas dabigatran etexilate was more effective in treatment of total and subtotal thrombosis. Chronic venous insufficiency was absent in 35 % of patients, was mild degree in 43.3 % of patients, moderate degree in 10.8 % of patients, and severe degree in 10.8 % of patients. Moderate and severe degrees of chronic venous insufficiency were less common in 7.7 % of patients treated with dabigatran etexilate. CONCLUSION. Anticoagulant therapy with rivaroxaban is advisable in local and diffuse thrombosis; treatment of total and subtotal thrombosis is advisable to start with 5-days course of unfractionated heparin.

Keywords: prevalence, thrombosis, deep veins, lower extremities, treatment, anticoagulant

Введение. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей является очень распространенным заболеванием и развивается в России ежегодно у 250 000–300 000 человек [1, 2]. В последние годы отмечается значительный рост венозных

тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Так, по результатам патологоанатомических вскрытий, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) обнаружена у 21,5 % умерших больных, с возрастанием ее частоты за последние 40 лет в 5 раз [3]. Результаты

лечения ТГВ оставляют желать лучшего из-за частого рецидива, который достигает 30 %, развития посттромботической болезни – у 45–80 %, летальных исходов – у 2–6 % больных [4, 5]. Миниинвазивные хирургические технологии профилактики и лечения ВТЭО пока не нашли широкого применения в клинической практике, и основным методом лечения остается антикоагулянтная терапия. Предметом дискуссии является выбор фармакологического препарата для длительной антикоагулянтной терапии. Золотая эра лечения ВТЭО ингибитором витамина К – варфарином – подошла к концу. В последние годы в клинической практике для профилактики и лечения ТГВ начали широко применяться два новых оральных антикоагулянта: ингибитор II А-фактора свертывания крови дабигатрана этексилат (коммерческое название «Прадакса») и ингибитор X А-фактора – ривароксабан – («Ксарелто») [6]. В ряде предшествующих исследований доказано, что по эффективности и безопасности они превосходят варфарин [7, 8]. Открытым остается вопрос, какой из этих препаратов следует применять при различной протяженности тромботического процесса? Ответ на этот вопрос можно получить, сравнив эти препараты при лечении больных ВТЭО.

Цель исследования – сравнить эффективность дабигатрана и ривароксабана при лечении ТГВ различной протяженности.

Материал и методы. Проведен анализ комплексного обследования и лечения 120 больных ВТЭО, находившихся на лечении в отделениях сосудистой хирургии областной клинической больницы г. Орла и больницы скорой медицинской помощи г. Курска в 2013–2015 гг. Мужчин было 66 (55 %), женщин – 54 (45 %). Возраст больных колебался от 18 до 75 лет и составлял в среднем ($57,2 \pm 1,3$) года. Средняя длительность заболевания до момента поступления составила ($7,3 \pm 1,2$) суток.

Критериями включения в исследование были одно- или двусторонний острый ТГВ нижних конечностей с вовлечением проксимальных вен без/или в сочетании с ТЭЛА; возраст больных старше 18 лет, длительность заболевания не более 2 недель; подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения: ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, требующая немедленного проведения тромболизиса и установки кава-фильтра; наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии; тяжелые сопутствующие заболевания сердца, печени и почек в стадии декомпенсации.

При поступлении больным выполняли рутинные клинические и биохимические анализы крови и мочи, коагулограмму, ультразвуковое ангиосканирование венозной системы нижних конечностей на аппаратах *Philips* (Голландия), *GE* (США).

Во время исследования определяли локализацию и протяженность тромбоза, характер проксимальной части тромба, выявляли бессимптомно протекающий тромбоз в других сосудистых бассейнах. Распространенность тромботического процесса оценивали следующим образом. Тромбоз только одного сегмента глубоких вен – локальный; подколенной и

поверхностной бедренной вен – распространенный; глубоких вен голени и бедра – субтотальный; глубоких вен голени, бедра и таза – тотальный.

Для исключения симптомной и асимптомной ТЭЛА всем пациентам при поступлении выполняли спиральную компьютерную томографию легких, а при подтверждении диагноза ТЭЛА проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца. Для исключения соматических причин заболевания больным по показаниям выполняли фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), УЗИ внутренних органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Лечение больных проводилось согласно Российским клиническим рекомендациям [2]. Больным назначалось консервативное лечение: пентоксифиллин 5 мл внутривенно на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в сутки в течение 10 дней, никотиновая кислота по 2 мл 1 % раствора 2 раза в день внутримышечно в течение 10 суток, диклофенак натрия – 3 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 3 дней, эластическая компрессия пораженной конечности, физиопроцедуры (магнитотерапия в течение 10 дней).

По технологии проведения антикоагулянтной терапии больные были разделены на две статистически однородные группы по 60 человек в каждой методом случайной выборки. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, данным клинических и инструментальных исследований. В 1-й группе стартовую терапию проводили нефракционным высокомолекулярным гепарином из расчета 450–500 Ед на кг массы тела. Средняя суточная доза гепарина для человека с массой тела 75 кг составила 37,5 тыс. Ед, вводили подкожно по 12,5 тыс. Ед в три приема в 6.00, в 14.00 и в 22.00 часа. Контроль системы гемостаза осуществляли 1 раз в сутки в 10.00 путем определения активизированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ). При проведении гепаринотерапии АЧТВ увеличивали в 2–2,5 раза до 80–90 с. На 6-е сутки гепарин отменяли и больному назначали дабигатрана этексилат по 150 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев. Лабораторный контроль за состоянием гемостаза и коррекцию дозы препарата не проводили. Во 2-й группе гепаринотерапия не проводилась, а пациентам с момента поступления в стационар назначали ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель, затем по 20 мг 1 раз в сутки до окончания 6-месячного лечения.

После окончания лечения проводили контрольное УЗИ глубоких вен пораженных конечностей. Определяли локализацию и характер поражений отдельных сегментов венозной системы. Через 1 год после окончания лечения проводили контрольное клиническое обследование больных для установления степени тяжести хронической венозной недостаточности (ХВН).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием критерия согласия Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При УЗИ венозной системы пораженной нижней конечности длина тромбов в глубоких венах в 1-й группе колебалась от 12 до 92 см, составляя в среднем ($59,8 \pm 20,5$) см, а во 2-й группе длина колебалась от 14 до 89 см, составляя в среднем ($58,3 \pm 19,8$) см.

Распределение больных по протяженности поражения венозного русла приведено в *табл. 1*.

Наиболее часто у больных имел место распространенный, а затем субтотальный тромбоз

глубоких вен. Локальный тромбоз мало нарушал венозную гемодинамику и клинически проявлялся легкой, распространенный – средней, а субтотальный и тотальный – тяжелой степенью венозной недостаточности. В 1-й группе берцовые вены были тромбированы у 38 (63,3 %), подколенная – у 45 (75 %), бедренная – у 48 (80 %), подвздошная – у 17 (28,3 %), а во 2-й группе, соответственно, у 37 (61,7 %), у 47 (78,3 %), у 47 (78,3 %) и у 16 (26,7 %) больных ($p>0,05$).

По данным ультразвукового ангиосканирования, в 1-й группе у 55 (91,7 %) больных тромб был фиксирован к стенке вены, а у 5 (6,3 %) отмечена флотация верхушки тромба, свободная часть которого колебалась от 2 до 4 см. При изучении характера тромботического процесса во 2-й группе установлено, что у 54 (90 %) процесс носил окклюзионный, нефлотирующий характер. Лишь у 6 (10 %) отмечена флотация проксимальной части тромба, свободной на протяжении не более 4,5–5 см. Флотирующий тромб находился в бедренной вене. В течение первых 3–5 суток после начала антикоагулянтной терапии в обеих группах верхушка тромба фиксировалась к стенке вены, что подтверждено данными контрольных УЗИ. Показаний для установки кава-фильтра не было. При динамическом ультразвуковом контроле роста тромба в процессе лечения не зарегистрировано ни у одного пациента.

При спиральной компьютерной томографии легких ТЭЛА выявлена у 12 (10 %) больных, по 6 пациентов в каждой группе. Легочные тромбозы имели изолированный пристеночный характер с поражением сегментарных артерий и клинически проявлялись инфаркт-пневмонией.

Следует подчеркнуть, что все случаи ТЭЛА развились у пациентов до поступления в стационар, после начатого лечения рецидива эпизодов ТЭЛА не зарегистрировано в процессе 6-месячного лечения.

Рецидива заболевания при лечении дабигатраном и ривароксабаном как на амбулаторном, так и на стационарном этапах лечения не было.

Различные осложнения антикоагулянтной терапии зарегистрированы у 17 (14,2 %) больных. Безопасность антикоагулянтной терапии в обеих группах была одинакова ($p>0,05$). Нежелательные эффекты проявлялись развитием малых кровотечений. Они не были клинически значимыми (не требовали госпитализации и проведения корректирующего лечения, переливания компонентов крови), а устранялись путем коррекции дозы антикоагулянта.

Распределение больных по степеням реканализации венозной системы нижних конечностей на момент окончания лечения приведено в табл. 2.

После 6-месячного курса лечения в обеих группах у 56 (46,7 %) больных произошла полная река-

Таблица 1

Протяженность тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Протяженность тромбоза	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=60)	
	абс. число	%	абс. число	%
Локальный	7	11,7	6	10
Распространенный	22	36,6	24	40
Субтотальный	21	35	19	31,7
Тотальный	10	16,7	11	18,3

нализация тромбированных вен, а у 41 (34,2 %) – частичная. Лишь у 23 (19,1 %) сохранялась непроходимость того или иного отдела венозной системы нижних конечностей. Всего у 97 (80,8 %) пациентов удалось в той или иной степени восстановить проходимость вен, что свидетельствует о достаточной антикоагулянтной терапии. Эффективность дабигатрана по влиянию на полноту реканализации глубоких вен статистически достоверно превышала ривароксабан на 9 % ($p<0,05$).

Зависимость состояния глубоких вен от протяженности тромботического процесса через 6 месяцев после проведения антикоагулянтной терапии приведена в табл. 3.

При локальном тромбозе в одном сегменте глубоких вен у 13 (100 %) больных была полностью восстановлена проходимость. При распространенном процессе с поражением подколенной и бедренной вен из 46 (100 %) полностью восстановить проходимость удалось у 29 (63,1 %), частично – у 17 (37 %) больных. Эффективность препаратов была одинакова ($p>0,05$). Наихудшие результаты зафиксированы при субтотальном и тотальном поражении венозной системы. Из 40 (100 %) с субтотальной формой поражения полная реканализация достигнута у 14 (35 %), частичная – у 23 (57,5 %), не восстановлена проходимость у 3 (7,5 %) больных. Из 21 (100 %) с тотальным процессом частично удалось восстановить проходимость у 3 (14,3 %), а у остальных 18 (85,7 %) больных после

Таблица 2

Распределение больных по степени реканализации венозной системы нижних конечностей

Степень реканализации глубоких вен	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=60)	
	абс. число	%	абс. число	%
Полная	29	48,3	27	45
Частичная	21	35	20	33,3
Окклюзия	10	16,7	13	21,7

Таблица 3
**Зависимость степени реканализации глубоких вен
от протяженности тромботического процесса**

Протяженность тромбоза	Состояние глубоких вен	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=60)	
		абс. число	%	абс. число	%
Локальный (n=13)	Полная реканализация	7	100	6	100
	Частичная реканализация	—	—	—	—
	Окклюзия	—	—	—	—
Распространенный (n=46)	Полная реканализация	13	59,1	16	66,7
	Частичная реканализация	9	40,9	8	33,3
	Окклюзия	—	—	—	—
Субтотальный (n=40)	Полная реканализация	9	42,9	5	26,3
	Частичная реканализация	12	57,1	11	57,9
	Окклюзия	—	—	3	15,8
Тотальный (n=21)	Полная реканализация	—	—	—	—
	Частичная реканализация	2	20	1	9,1
	Окклюзия	8	80	10	90,9

Таблица 4
**Распределение больных по степени тяжести ХВН
через 1 год после окончания лечения**

Степень ХВН	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=60)		Всего (n=120)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Отсутствует	23	38,3	19	31,7	42	35
Легкая	26	43,3	26	43,3	52	43,3
Средняя	6	10	7	11,7	13	10,8
Тяжелая	5	8,3	8	13,3	13	10,8

6-месячного лечения сохранялась непроходимость подвздошных вен. При тотально-субтотальных формах дабигатран статистически достоверно превосходил ривароксабан ($p<0,05$).

Распределение больных по степеням ХВН через 1 год после окончания лечения приведено в табл. 4.

Через 1 год после окончания лечения наилучшие клинические результаты как в 1-й, так и во 2-й группах получены у пациентов с локальным и распространенным тромбозом. Суммарно из 59 (100 %) в обеих группах ХВН отсутствовала у 42 (71,2 %), а у остальных 17 (28,8 %) она была легкой степени ($p>0,05$ между первой и второй группами). Из 61 (100 %) пациента с тотально-субтотальными

ми формами ТГВ ХВН средней и тяжелой степени развился у 26 (42,6 %), а у остальных 35 (57,4 %) – в легкой степени. Количество больных средней и тяжелой степени, получавших дабигатран, было меньше на 7,7 %, чем лечившихся ривароксабаном ($p<0,05$).

Обсуждение. Анализ проведенных исследований показал, что при локальном и распространенных формах ТГВ эффективность дабигатрана и ривароксабана не имеет статистически достоверных отличий. Поэтому при локальных и распространенных процессах больным целесообразно назначать ривароксабан, который не требует стартовой терапии гепарином. Лечение больных при отсутствии флотации верхушки тромба можно проводить амбулаторно, сочетая антикоагулянтную терапию с препаратами, повышающими венозный тонус, и эластической компрессией нижних конечностей [9]. При тотально-субтотальных формах поражения статистически достоверно дабигатран превосходил ривароксабан, что, возможно, связано с преимуществом проведения стартовой терапии нефракционным гепарином. У этих больных была выраженная клиника острой венозной недостаточности пораженной конечности с развитием у 10 % ТЭЛА, что требовало обязательной госпитализации.

Вывод. При локальных и распространенных тромбозах венозной системы нижних конечностей длительную антикоагулянтную терапию целесообразно проводить ривароксабаном, а при тотально-субтотальных – дабигатрана этексилатом со стартовой 5-дневной терапией нефракционным гепарином.

Конфликт интересов / Conflicts of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Пасечник И. Н. Использование новых оральных антикоагулянтов в хирургии. Ч. 1 // Хирургия. 2016. № 2. С. 72–75. [Pasetshnik I. N. Ispolovanie novih oralnih antikoagulantov v khirurgii. Tshast 1 // Khirurgiya. 2016. № 2. P. 72–75].
- Российские клинические рекомендации по диагностике и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО) // Флебология. 2009, Т. 9, № 4. С. 1–52. [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i profilaktike venosnih tromboembolicheskikh osloshneniy (VTEO) // Flebologia. 2009, Vol. 9, № 4. P. 1–52].

3. Кириенко А. И., Лебедев И. С., Поляноко Н. И. и др. Тромбоз легочных артерий в многопрофильном стационаре : результаты патологоанатомического исследования // Вестн. хир. 2017. Т. 176, № 4. С. 60–66. [Kirienko A. I., Lebedev I. S., Polianko N. I. i dr. Tromboemboliya legotshnih artriy v mnogoprofilnom statsionare: resultati patologoanatomitsheskogo issledovaniya // Vestnik khirurgii. 2017. Vol. 176, № 4. P. 60–66].
4. Сабельников В. В., Злобин О. В., Прокопец А. И. и др. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений при проведении эндопротезирования крупных суставов у больных с сопутствующими хроническими заболеваниями вен нижних конечностей // Вестн. хир. 2016. Т. 176, № 4. С. 60–66. [Sabelnikov V. V., Slobin O. V., Prokopets A. I. i dr. Profilaktika venosnih tromboembolitsheskikh oslosneniy pri protesirovanii krupnih sustavov u bolnih s sopushtvuyushimi hronotsheskimi sabolevaniyami ven nisnih konetsnostey // Vestnik khirurgii. 2016. Vol. 176, № 4. P. 60–66].
5. Hügel U., Baumgartner I. Prevention of Postthrombotic Syndrom. Praxis (Bern). 2015. Vol. 104, № 24. P. 1329–1335.
6. Burnett A. E., Mahan C. E., Vazquez S. R. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment // J. Thromb. Trombolysis. 2016. Vol. 41, № 1. P. 206–232.
7. Калинин Р. Е., Сучков И. А., Арапов А. Б. Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен нижних конечностей в рутинной клинической практике // Флебология. 2017. Т. 11, № 1. С. 21–27. [Kalinin R. E., Sutskov I. A., Agapov A. B. Effektivnost raslitsnih variantov anticoagulantnoy terapii pri trombose glubokih ven nisnih konetsnostey v rutinnoy klinitseskoj praktike // Flebologia. 2017. Vol. 11, № 1. P. 21–27].
8. Счастливец И. В., Лобастов К. В., Баранов В. И. и др. Эффективность и безопасность ривароксана в сравнении с антагонистами витамина К при длительной терапии венозного тромбоза // Флебология. 2016. Т. 10, № 1. С. 17–25. [Stshaslivtsev I. V., Lobastov K. V., Baranov V. I. i dr. Effektivnot i besopasnost rivaroksabana v sravnenii s antagonistami vitamina K pri dlitelnoy terapii venosnogo trombosa // Flebologia. 2016. Vol. 10, № 1. P. 17–25].
9. Кузнецов М. Р., Сапелкин С. В., Болдин Б. В. и др. Реканализация глубоких вен нижних конечностей как показатель эффективности лечения острого венозного тромбоза // Ангиол. и сосуд. хир. 2016. Т. 22, № 3. С. 82–87. [Kusnetsov M. R., Sapelkin S. V., Boldin B. V. i dr. Rekanalisatsiya glubokih ven nisnih konetsnostey kak pokazatel effektivnosti letsheniya ostrogo venosnogo trombosa // Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2016. Vol. 22, № 3. P. 82–87].

Поступила в редакцию 18.03.2018 г.

Сведения об авторах:

*Суковатых Борис Семёнович** (e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net), д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии; *Суковатых Михаил Борисович** (e-mail: SukovatykhMB@kursksmu.net), канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии; *Мурадян Вадим Феликсович*** (e-mail: clinic@orel.ru), главный врач; *Середицкий Алексей Викторович*** (e-mail: dralex979@gmail.com), канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения; *Азаров Алексей Михайлович*** (e-mail: tachmiss.rambler.ru), сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения; *Родионов Олег Александрович**** (e-mail: angiohiryrg@rambler.ru), канд. мед. наук, зав. отделением сосудистой хирургии; *Герасимова Ольга Фёдоровна**** (e-mail: sof_k@mail.ru), канд. мед. наук, врач отделения сосудистой хирургии; *Лапинас Андрей Аркадьевич*** (e-mail: darkydock@yandex.ru), врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения; * Курский государственный медицинский университет, 305041, г. Курск, ул. К. Марска, д. 3; ** БУЗ Орловской области «ОКБ», г. Орел, Бульвар Победы, д. 10; *** Больница скорой медицинской помощи г. Курска, 305035, г. Курск, ул. Пирогова, д. 14.