

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «УФИМСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 19, № 1 (109) Январь-Февраль 2024 г.

Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов; акад. РАН, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев,
проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев,
проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов,
проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. А.Р.Асадуллин (Уфа); проф.
И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф.
Р.Г.Валинуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад.
РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Иошин (Москва);
проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишников (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн
(США); проф. И.В.Клошкин (Казань); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф.
Л.С.Логотова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Б.Ш.Минасов (Уфа);
проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф.
Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев
(Казань); проф. О.В.Скороходкина (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-
кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренков (Волгоград); проф. Удо Обертале (Германия);
проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия);
проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН,
проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва);
акад. РАН, проф. В.Б.Шадринский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

Адрес редакции, издателя, типографии:
450008, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru
<http://mvb-bsmu.ru/>

Зав. редакцией -
Научный редактор -
Технический редактор -
Художественный редактор -
Корректор -
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
доц. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
доц. О.А. Майорова

Дата выхода: 28.02.2024
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 11,97
Заказ № 19
Тираж 500 экз.
12+
Цена 800 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017

Подписной индекс в каталоге «Почта России» ПМ433

ISSN 1999-6209

© Издательство "ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России", 2024

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид,
либо воспроизведена любым способом без предварительного согласия издателя

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH
OF THE RUSSIAN FEDERATION
HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT
UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 19, Number 1 (109), January-February, 2024

Editorial Board:

Editor-in-Chief – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

Associate Editors: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, academician of the Russian Academy of Sciences

Editorial Director – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

Editorial Board Members: Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.R.Asadullin (Ufa); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmudinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. O.V.Skorohodkina (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutel'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chershnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation**

Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.

Editorial Office:

3 Lenin str., Ufa 450008
Republic of Bashkortostan
Russian Federation
Tel.: (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru

Scientific Editor Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova
Technical Editor Assoc. Prof. I.M. Nasibullin
Art Editor N.I. Rovneyko
Russian editing N.A. Bragina
English editing Assoc. Prof. O.A. Mayorova
<http://mvb-bsmu.ru/>

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2024

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухамадеев, Т.Н. Исмагилов, Т.И. Дибаяв ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА НОВОГО СПОСОБА АДАПТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ ИНФУЗИЕЙ ПРИ ФАКО-ЭМУЛЬСИФИКАЦИИ	5	B.M. Aznabaev, T.R. Mukhamadeev, T.N. Ismagilov, T.I. Dibaev INTRAOPERATIVE ASSESSMENT OF NEW METHOD OF ADAPTIVE INFUSION MANAGEMENT IN PHACO-EMULSIFICATION
М.О. Логинов, Э.С. Файзуллин, Д.Ф. Шакуров, Г.У. Мхитарян, А.В. Борисов, М.А. Нартайлаков ЭМБОЛИЗАЦИЯ ПРОСТАТИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ	9	M.O. Loginov, E.S. Fayzullin, D.F. Shakurov, G.U. Mkhitaryan, A.V. Borisov, M.A. Nartailakov EMBOLIZATION OF PROSTATIC ARTERIES FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA. EFFICACY AND SAFETY
В.С. Шекин, Л.М. Кутлияров, И.И. Терегулов, А.О. Власова МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СУММЫ БАЛЛОВ ПО ШКАЛЕ ГЛИСОНА ДО И ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ	13	V.S. Schekin, L.M. Kutliyarov, I.I. Teregulov, A.O. Vlasova MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE GLYSON SUM BEFORE AND AFTER RADICAL PROSTATECTOMY
Д.Ю. Корнилов, А.В. Сатинов, Г. Абдужалил, А.В. Максимов КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ НАТИВНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ ФИСТУЛ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ И РЕНТГЕНОКОНТРОЛЕМ	18	D.Yu. Kornilov, A.V. Satinov, G. Abduzhilil, A.V. Maksimov CLINICAL AND ECONOMIC EFFECTIVENESS OF ENDOVASCULAR ANGIOPLASTY OF NATIVE ARTERIOVENOUS FISTULAS UNDER ULTRASOUND AND X-RAY CONTROL
Ю.В. Тен, А.И. Метальников, К.Р. Фролкова, Е.В. Пономарева, Н.В. Тимошенская ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ПАТОЛОГИЧЕСКИ ПОДВИЖНОЙ ПОЧКОЙ И НЕФРОПТОЗОМ	22	Yu.V. Ten, A.I. Metalnikov, K.R. Frolkova, E.V. Ponomareva, N.V. Timoshenskaya EXAMINATION OF PEDIATRIC PATIENTS WITH PATHOLOGICALLY MOBILE KIDNEY AND NEPHROPTOSIS
Э.Ф. Галимова, Ю.Ю. Громенко, А.А. Байгильдина, Э.М. Муратов, К.Ш. Галимов, П.Ф. Литвицкий УРОВЕНЬ КОФЕРМЕНТА НАД+ В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ КАК ПРЕДИКТОР ЖЕНСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ	26	E.F. Galimova, Yu.Yu. Gromenko, A.A. Baigildina, E.M. Muratov, K.Sh. Galimov, P.F. Litvitsky LEVEL OF COENZYME NAD+ IN FOLLICULAR FLUIDS A PREDICTOR OF FEMALE FERTILITY

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

А.М. Галимова, Н.Е. Сельский, Н.С. Ахмадиев, В.Р. Ахметова, Р.А. Галимова Pd-СОДЕРЖАЩЕЕ АЗОЛОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО АГЕНТА В СТОМАТОЛОГИИ	31	A.M. Galimova, N.E. Selsky, N.S. Akhmadiev, V.R. Akhmetova, R.A. Galimova Pd-CONTAINING AZOLE COMPOUND: PROSPECTS FOR USE AS A WOUND HEALING AGENT IN DENTISTRY
С.В. Кривошеков, Д.А. Исаков, А.В. Зыкова, М.В. Белоусов СТАНДАРТИЗАЦИЯ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ α (1,2)-L-РАМНО- α (1,4)-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИЛУРОНАНА	36	S.V. Krivoshchekov, D.A. Isakov, A.V. Zykova, M.V. Belousov STANDARDIZATION OF THE ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE α(1,2)-L-RAMNO- α(1,4)-D-GALACTOPYRANOSYLURONANE
К.А. Пупыкина, С.Р. Шамсутдинова, Г.М. Латыпова, Р.Р. Шакирова ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ТРАВЫ CIRSIUM ARVENSE L. ПО СОДЕРЖАНИЮ ФЛАВНОИДОВ	41	K.A. Pupykina, S.R. Shamsutdinova, G.M. Latypova, R.R. Shakirova THE MAIN APPROACHES TO THE STANDARDIZATION OF THE HERB CIRSIUM ARVENSE L. ACCORDING TO THE CONTENT OF FLAVONOIDS

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

Л.И. Сотникова, Е.Е. Лоскутова, М.М. Курашов ПРОБЛЕМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	45	L.I. Sotnikova, E.E. Loskutova, M.M. Kurashov PROBLEMS OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN OUTPATIENT PEDIATRIC PRACTICE
Г.Я. Ибрагимова, К.Ж. Сатыбалдиев, И.З. Исмаилов, Э.А. Ахметова, А.Д. Муратолieва ОСОБЕННОСТИ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	49	G.Ya. Ibragimova, K.Zh. Satybaldiev, I.Z. Ismailov, E.A. Akhmetova, A.D. Muratolieva FEATURES OF CIRCULATION OF MEDICINES AND MEDICAL DEVICES IN THE KYRGYZ REPUBLIC

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

А.М. Сулейманов, М.Б. Убайдуллаев, Г.М. Агайдарова, Б.М. Дианов КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЧЕРЕПНО-КЛЮЧИЧНОГО ДИЗОСТОЗОСА, ОСЛОЖНИВШЕГОСЯ ФЛЕГМОНОЙ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ, В ПРАКТИКЕ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОГО ХИРУРГА	54	A.M. Suleymanov, M.B. Ubaidullaev, G.M. Agaidarova, B.M. Dianov A CLINICAL CASE OF CRANIOCLAVICULAR DYSOSTOSIS COMPLICATED BY MANDIBULAR PHLEGMON IN THE PRACTICE OF A MAXILLOFACIAL SURGEON
А.В. Масленников, К.Н. Мингареева, Р.Р. Кашапов, С.В. Кашапова, А.Р. Сахаутдинов РЕПРОДУКТИВНЫЕ УСТАНОВКИ СТУДЕНТОВ БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА	57	A.V. Maslennikov, K.N. Mingareeva, R.R. Khashapov, S.V. Khashapova, A.R. Sakhautdinov REPRODUCTIVE ATTITUDES OF STUDENTS OF BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY

В.Ф. Алиев, Ф.Ш. Алиев, М.А. Аксельров, Е.Н. Десятков, Р.Ю. Мышьяков	V.F. Aliyev, F.Sh. Aliyev, M.A. Akselrov, E.N. Desyatov, R.Yu. Mishyakov
РАЗРАБОТКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗЕРВУАРНЫХ КОЛОСТОМ	DEVELOPMENT AND EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF RESERVOIR COLOSTOMY FORMATION
60	

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, В.В. Перепелица, Т.А. Лелявина	S.V. Popov, R.G. Huseynov, K.V. Sivak, V.V. Perepelitsa, T.A. Leliavina
ПРОБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НЕЙРОГЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	PROBIOTICS IN TREATMENT AND PREVENTION OF NEUROGENIC BLADDER INFECTIOUS COMPLICATIONS
64	
А.А. Ибатуллин, М.В. Прокопьев, Р.Р. Эйбов, А.Р. Кашапова, И. Холназарзода, Д.И. Байтуллин	A.A. Ibatullin, M.V. Prokopyev, R.R. Eibov, A.R. Khashapova, I. Kholnazarzoda, D.I. Baitullin
ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ	SURGICAL ASPECTS OF PREVENTION OF COLORECTAL ANASTOMOSIC FAILURE
70	
М.Р. Гараев, М.А. Нартайлаков	M.R. Garaev, M.A. Nartailakov
ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ	DOMESTIC EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED PERITONITIS
77	
М.А. Кутлубаев, А.Т. Хайруллин, И.А. Лакман, А.И. Озерова, М. Анант, А.Р. Рахматуллин	M.A. Kutlubaev, A.T. Khairullin, I.A. Lakman, A.I. Ozerova, M. Anant, A.R. Rakhmatullin
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ГЕМОМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	PREDICTION OF HEMORRHAGIC STROKE OUTCOMES
93	
РЕЦЕНЗИЯ член-кор. РАН, профессора В.М. Тимербулатова на учебник «Онкология 2.0»	
99	
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»	
101	

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617.736

© Коллектив авторов, 2024

Б.М. Азнабаев^{1,2}, Т.Р. Мухамадеев^{1,2}, Т.Н. Исмагилов^{1,2}, Т.И. Дибаяв^{1,2}

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА НОВОГО СПОСОБА АДАПТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ ИНФУЗИЕЙ ПРИ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ЗАО «Оптимедсервис», г. Уфа

Цель. Сравнительная оценка интраоперационных параметров хирургической системы при факоемульсификации катаракты (ФЭК) с применением нового и известного способов адаптивного управления инфузией у пациентов с катарактой.

Материал и методы. Пациенты были разделены на 2 группы – основную (n=32) – ФЭК с применением нового способа адаптивного управления инфузией на системе «Оптимед Профи» и контрольную (n=30) – ФЭК с применением известного способа адаптивного управления инфузией на системе Centurion Vision System. В каждой исследуемой группе пациенты были разделены по степени плотности катаракты (по Буратто) на 4 подгруппы. Основные исследуемые интраоперационные параметры: объем инфузионной жидкости, длительность удаления ядра хрусталика, доза воздействия и мощность ультразвука.

Результаты. При межгрупповом сравнении объема использованной инфузионной жидкости статистическая значимость различий отмечена у пациентов с II и IV степенями плотности катаракты ($p < 0,05$). В основной группе отмечена меньшая продолжительность этапа удаления ядра хрусталика по сравнению с контрольной группой без значимых статистических различий между группами ($p > 0,05$).

Заключение. Применение нового способа адаптивного управления инфузией при ФЭК способствует уменьшению объема используемой инфузионной жидкости и продолжительности этапа удаления ядра хрусталика.

Ключевые слова: факоемульсификация, постокклюзионная волна, адаптивное управление инфузией, объем инфузионной жидкости.

B.M. Aznabaev, T.R. Mukhamadeev, T.N. Ismagilov, T.I. Dibaev

INTRAOPERATIVE ASSESSMENT OF NEW METHOD OF ADAPTIVE INFUSION MANAGEMENT IN PHACOEMULSIFICATION

Purpose. Comparative assessment of intraoperative parameters of the surgical system in PE (phacoemulsification) using new and well-known method of adaptive infusion in patients with cataracts.

Material and methods. The patients were divided into 2 groups – the main (n=32) – PE using a new method of adaptive infusion management on the Optimed Profi system and the control (n=30) – PE using the well-known method of adaptive infusion on the Centurion Vision System. In each study group, patients were divided according to the degree of cataract density (Buratto) into 4 groups. The main intraoperative parameters studied are the volume of infusion fluid, the duration of removal of the lens nucleus, the dose of exposure and the power of ultrasound.

Results. In an inter-group comparison of the volume of the infusion fluid used, the statistical significance of the differences was noted in patients with grade II and IV cataract density ($p < 0.05$). In the main group, there was a shorter duration of the removal of the lens nucleus compared with the control group without significant statistical differences between the groups ($p > 0.05$).

Conclusion. The use of a new method of adaptive infusion in PE helps to reduce the volume of infusion fluid used and the duration of the removal of the lens nucleus.

Key words: phacoemulsification, post-occlusion surge, adaptive infusion control, volume of infusion fluid.

Существенной задачей по повышению безопасности факоемульсификации (ФЭК) является противодействие постокклюзионным волнам (ПОВ), которые возникают ввиду избыточной аспирации фрагментов хрусталика вместе с частью жидкости из передней камеры глаза после прорыва окклюзии ультразвуковой иглы [1–3]. Одним из эффективных способов борьбы с ПОВ во время ФЭК является управление инфузионным давлением для поддержания стабильной глубины передней камеры глаза [4,5]. С целью повышения эффективности управления инфузионным потоком современные хирургические системы стали оснащаться адаптивным управлением инфузией, при котором инфузионное давление корректируется под изменяющиеся гидродинамические условия операции [6]. В настоящее время основны-

ми параметрами хирургической системы, контролируемыми при адаптивном управлении инфузией, являются давление в инфузионной линии и уровень вакуума в аспирационной линии [7]. Тем не менее проблема возникновения ПОВ наблюдается даже при ФЭК с применением способов адаптивного управления инфузионным потоком [8,9]. Актуальным направлением снижения ПОВ при ФЭК является создание нового способа адаптивного управления инфузией на основании комплексного мониторинга расширенного спектра гидродинамических параметров хирургической системы.

На базе кафедры офтальмологии с курсом ИДПО, а также отдела микрохирургического оборудования ЗАО «Оптимедсервис» разработан новый способ адаптивного управления инфузией при факоемульсификации (Патент РФ

№2788289 С1, реализованный на офтальмологической хирургической системе «Оптимед Профи» (РУ № ФСР 2011/11396 от 11.11.2013 г.). Отличительной особенностью данного способа является адаптивное управление инфузионным потоком на основе комплексного мониторинга скорости инфузионного и аспирационного потоков, а также уровня вакуума в аспирационной магистрали, что позволяет получить более полную гидродинамическую картину операции и уменьшить интраоперационные колебания внутриглазного давления [10]. Разработанный способ продемонстрировал эффективность при экспериментальной ФЭК в силиконовой тест-камере и на кадаверных глазах свиньи [11]. Актуальной является сравнительная оценка интраоперационных параметров хирургической системы при ФЭК у пациентов с возрастной катарактой с применением нового способа адаптивного управления инфузией на базе системы «Оптимед Профи» и известного способа управления инфузией на базе системы Centurion Vision System.

Цель исследования – сравнительная оценка интраоперационных параметров хирургической системы при ФЭК с применением нового и известного способов адаптивного управления инфузией у пациентов с возрастной катарактой.

Материал и методы

Операции проводили на базе кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ – в центре лазерного восстановления зрения Optimed, г. Уфа. Пациенты были разделены на 2 группы исследования – основную (n=32), в которой ФЭК выполняли с применением нового способа адаптивного управления инфузией на системе «Оптимед Профи» (Оптимедсервис, Россия), и контрольную (n=30), в которой ФЭК выполняли с применением известного способа адаптивного управления инфузией на системе Centurion Vision System (Alcon, США). Клинико-демографические данные пациентов, а также данные предоперационного офтальмологического обследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-демографические данные пациентов в группах исследования

Параметр	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=30)
Возраст, Ме [Q1; Q3], лет	68,3(57;73)	69,56(59;77)
Пол мужской женский	10 (31,25%) 22 (68,75%)	13 (43,33%) 17 (57,67%)
Степень плотности катаракты по Буратто		
I	5 (15,62%)	4 (13,33%)
II	14 (43,76%)	13 (43,33%)
III	8 (25,00%)	8 (26,67%)
IV	5 (15,62%)	5 (16,67%)
Глубина передней камеры при различной степени плотности катаракты (по Буратто), мм, Ме [Q1; Q3]		
I	2,81(2,57;3,02)	2,88(2,61;3,07)
II	2,75(2,53;2,96)	2,77(2,55;3,01)
III	2,72(2,54;2,95)	2,67(2,50;2,93)
IV	2,59(2,42;2,87)	2,58(2,42;2,84)

По данным предоперационного обследования пациентов обе исследуемые группы были сопоставимы по демографическим (половой и возрастной состав) и клинико-функциональным параметрам, включающим степень плотности катаракты (по классификации Буратто) и глубину передней камеры глаза (А-сканирование, Асcutome (США)).

Настройка хирургических систем была выставлена согласно рекомендациям производителей (табл. 2). Мощность ультразвука выбирали индивидуально для каждого пациента в зависимости от плотности катаракты. При разрушении ядра хрусталика применяли комбинацию методов «Phaco Quick Chop» и «Crack and Grap». Объем использованной инфузионной жидкости при удалении ядра хрусталика измеряли при помощи бесконтактного ультразвукового датчика-расходо-

мера Sonoflow CO.056/035 (Sonotec, Германия), который устанавливали на инфузионную линию.

Таблица 2

Параметры хирургических систем в группах исследования

Параметр	Группы	
	основная (n=32) «Оптимед Профи»	контрольная (n=30) Centurion Vision System
Ультразвуковые колебания	Трехмерные	Продольные + торсионные
Мощность ультразвука, %	0-80	0-80
Режим ультразвука	Линейный	Линейный
Предел вакуума, мм рт.ст.	450	450
Производительность аспирации, мл/мин	35	35
Режим аспирации	Постоянный	Постоянный
Целевое внутриглазное давление, мм рт. ст.	45	45

Во время операции регистрировали объем использованной инфузионной жидко-

сти при удалении ядра хрусталика, длительность удаления ядра хрусталика, а также фиксировали параметры ультразвука: мощность и дозу воздействия. В хирургической системе «Оптимед Профи» доза ультразвука характеризуется эквивалентным временем ультразвука (ЭВУ), т.е. это продолжительность воздействия ультразвука в пересчете на 100% мощность в непрерывном режиме. Доза воздействия ультразвука в хирургической системе Centurion Vision System выражается в виде суммарной рассеянной энергии - CDE (cumulative dissipated energy).

Для статистической обработки данных использовали пакет IBM SPSS ver. 27. После проверки данных на нормальность распределения использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни при статистической значимости различий двух независимых выборок при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm Sd$; медианы [квартиль 1; квартиль 3] – Me [Q1; Q3]. Кроме того, использовали корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Результаты межгруппового сравнения длительности этапа удаления ядра хрусталика и объема использованной инфузионной жидкости в зависимости от степени плотности катаракты представлены в табл. 3.

Полученные результаты соотносятся с данными литературы, в которых средняя длительность удаления ядра хрусталика варьирует от 60 до 170 секунд, а объем использованной инфузионной жидкости находится в широких пределах от 35 до 120 мл. Данные параметры находятся в тесной взаимосвязи со степенью плотности катаракты и настройкой хирургической системы [13-15].

По полученным данным следует закономерность в отношении увеличения длительности этапа удаления ядра хрусталика при повышении степени плотности катаракты, при этом отсутствует значимая разница между группами ($p > 0,05$). В основной группе отмечена тенденция уменьшения объема использованной инфузионной жидкости при всех степенях плотности катаракты, при этом значимое статистическое межгрупповое различие отмечено у пациентов с II и IV степенями плотности катаракты ($p < 0,05$). Уменьшение объема инфузионной жидкости в основной группе, особенно у пациентов с плотной катарактой, можно объяснить принципиальным отличием нового способа управления инфузией при факоэмульсификации за счет совместного интраоперационного контроля скорости инфузионного и аспирационного потоков, а также уровня вакуума в аспирационной линии, что позволяет обеспечивать более достоверную оценку проходимости факоиглы и своевременную компенсацию постокклюзионных волн без избыточного и продолжительного увеличения инфузионного давления. Средняя мощность ультразвука в основной группе при I степени плотности катаракты составила 18,78% (13,56;30,32), при II - 30,26% (21,43;47,43), при III - 39,02% (32,76;53,90), при IV - 48,28% (39,65;69,42). Средняя мощность ультразвука в контрольной группе при I степени плотности катаракты составила 13,81% (8,89;25,55), при II - 30,41% (20,21;45,77) при III - 37,98% (31,32;51,69), при IV - 46,32% (36,31;65,21). При межгрупповом сравнении мощности ультразвука при различной степени плотности катаракты статистические различия отсутствовали ($p > 0,05$).

Таблица 3

Результаты интраоперационных параметров в группах исследования в зависимости от плотности катаракты, Me [Q1; Q3]

Степень плотности катаракты	Длительность этапа удаления ядра хрусталика, с		p-value	Объем использованной инфузионной жидкости, мл		p-value
	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=30)		Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=30)	
I	74,21(55,54;112,22)	78,23(58,40;115,67)	0,313	42,75(30,54;51,32)	48,61(39,41;57,34)	0,176
II	95,16(71,03;125,59)	99,28(74,81;130,43)	0,094	50,17(41,21;59,64)	59,19(50,13;67,31)	0,013*
III	121,01(99,61;152,32)	124,42(103,51;159,89)	0,128	58,20(49,32;67,45)	65,27(54,71;74,39)	0,069
IV	139,72(108,50;177,28)	137,45(114,79;186,22)	0,271	61,18(53,88;70,12)	73,89(60,38;81,45)	0,035*

Необходимо отметить, что в группах сравнения использовались различные типы ультразвуковых колебаний. Эффективность применения трехмерного ультразвука была доказана в ранее проведенных исследованиях [11]. Отличия в расчете дозы ультразвукового воздействия между хирургическими системами не позволяют объективно сравнивать данный параметр между исследуемыми группами. Тем не менее, в обеих группах отмечается

закономерность увеличения дозы ультразвукового воздействия при увеличении плотности катаракты (см. рисунок).

Таким образом, динамика интраоперационных параметров ультразвукового воздействия (мощности, эквивалентного времени ультразвука и параметра CDE) в обеих группах исследования имела характерную тенденцию к увеличению в зависимости от увеличения плотности катаракты.

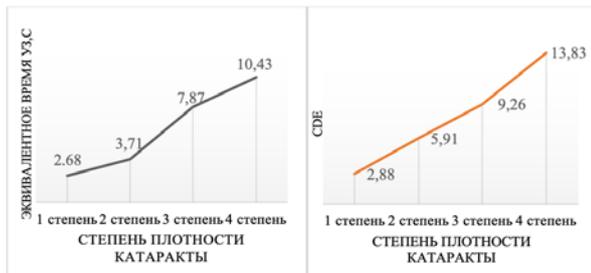


Рис. Значения параметров эквивалентного времени ультразвука (ЭВУ) в основной группе и суммарной рассеянной энергии (CDE) в контрольной группе в зависимости от степени плотности катаракты

Корреляционный анализ интраоперационных параметров хирургических систем позволил выявить прямую корреляционную зависимость высокой силы между плотностью катаракты и мощностью ультразвука ($r=0,707$, $p<0,05$ в основной группе и $r=0,714$, $p<0,01$ в контрольной группе), плотностью катаракты и эквивалентным временем ультразвука ($r=0,733$, $p<0,01$ в основной группе и $r=0,711$, $p<0,01$ в контрольной группе), средней силы между

плотностью катаракты и длительностью удаления ядра ($r=0,531$, $p<0,05$ в основной группе и $r=0,518$, $p<0,05$ в контрольной группе), плотностью катаракты и объемом инфузионной жидкости ($r=0,606$, $p<0,05$ в основной группе и $r=0,519$, $p<0,05$ в контрольной группе).

Заключение

Таким образом, применение нового способа адаптивного управления инфузией при ФЭК способствует использованию меньшего объема инфузионной жидкости, а также некоторому сокращению продолжительности этапа удаления ядра хрусталика, особенно у пациентов с плотной катарактой. Перспективным является дальнейшее динамическое исследование клинико-функциональных параметров органа зрения (оценка остроты зрения и потери эндотелиальных клеток роговицы) у пациентов, прооперированных с применением нового способа адаптивного управления инфузией при ФЭК.

Сведения об авторах статьи:

Азнабаев Булат Маратович – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ген. директор ЗАО «Оптимедсервис». Адрес: 450086, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8. E-mail: office@optimed-ufa.ru.

Мухаммадеев Тимур Рафаэльевич – д.м.н., доцент, зав. кафедрой офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зам. генерального директора по научно-клинической работе ЗАО «Оптимедсервис». Адрес: 450086, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8. Тел./факс: (347) 277-62-62. E-mail: photobgmu@gmail.com.

Исмагилов Тимур Наилевич – аспирант кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, м.н.с. отдела координации научных исследований ЗАО «Оптимедсервис». Адрес: 450086, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8. Тел./факс: (347) 277-62-62. E-mail: ismagilov-timur@bk.ru.

Дибаяев Тагир Ильдарович – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделом координации научных исследований ЗАО «Оптимедсервис». Адрес: 450086, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8. Тел./факс: (347) 277-62-62. E-mail: dibaev@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- The physics of phaco: a review / M. Packer [et al.] // J. Cataract Refract. Surg. United States. – 2005. – Vol. 31, № 2. – P. 424-431.
- Real-time dynamic changes in intraocular pressure after occlusion break: comparing 2 phacoemulsification systems / V. Vasavada [et al.] // J. Cataract Refract. Surg. United States. – 2021. – Vol. 47, № 9. – P. 1205-1209.
- Bissen-Miyajima, H. Cataract surgery: Maximizing outcomes through research / H. Bissen-Miyajima, M.P. Weikert, D.D. Koch. - Springer Tokyo, 2014. – 211 p.
- Does low infusion pressure microincision cataract surgery (LIPMICS) reduce frequency of post-occlusion breaks? / H. Beres [et al.] // Rom. J. Ophthalmol. 2022. Vol. 66, №2. P. 135-139. doi: 10.22336/rjo.2022.27.
- Fluid Supplementation Through Weakened Zonules via Side-Port Incision to Maintain Intraocular Pressure in High Myopic Eyes / D. Wang [et al.] // Ophthalmol Ther. – 2023. – Vol. 12, № 6. – P. 3323-3336. doi: 10.1007/s40123-023-00814-w.
- Mehta, D. System, apparatus and method for monitoring anterior chamber intraoperative intraocular pressure. Pat. US 2018 / 0092774 A1 USA. – 2018. – P. 1-6.
- Hajishah A., Fung E.W. Advanced occlusion management methods for a phaco system: pat. US 2019 / 0099526 A1 USA. – 2019. – Vol. 1. – P. 1-24.
- Nicoli, C.M. Experimental anterior chamber maintenance in active versus passive phacoemulsification fluidics systems / C.M. Nicoli, R. Dimalanta, K.M. Miller // J. Cataract Refract. Surg. ASCRS and ESCRS. – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 157-162.
- Active-fluidics versus gravity-fluidics system in phacoemulsification for age-related cataract (AGSPC): study protocol for a prospective, randomised, double-blind, controlled clinical trial / Luo Y. [et al.] // BMJ Open. England. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. e059062.
- Способ адаптивного управления инфузией во время факоемульсификации: патент № RU 2788289 C1 Рос. Федерация; заявл. 24.05.2022; опубл.: 17.01.2023. Бюл. № 2, 18 с.
- Количественная оценка постокклюзионной волны при факоемульсификации новым способом адаптивного управления инфузией в эксперименте / Т.Н. Исмагилов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 3. – С. 73. – DOI 10.17513/spno.32641.
- Дибаяев, Т.И. Ультразвуковая факоемульсификация на основе трехмерных колебаний: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Дибаяев Тагир Ильдарович. – М., 2016. – 132 с.
- Effect of pre-fragmentation on efficacy and safety for phacoemulsification in femtosecond laser-assisted cataract surgery: a non-randomized clinical trial / W.J. Whang, H.J. Yang, S.H. Lee [et al.] // Annals of Translational Medicine. – 2023. – Vol. 11, №1. – P. 1-5. <https://doi.org/10.21037/atm-22-1279>.
- Comparison of the selected parameters of the anterior segment of the eye between femtosecond laser-assisted cataract surgery, microincision cataract surgery, and conventional phacoemulsification: A case-control study. / E. Chlasta-Twardzik [et al.] // Medicine (United States). – 2019. – Vol. 98, № 52. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018340>.
- Шухаев, С.В. Комбинированный ультразвук в хирургическом лечении плотных катаракт: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Шухаев Сергей Викторович. – М., 2019. – 142 с.

REFERENCES

1. Packer M. [et al.] The physics of phaco: a review. *J. Cataract Refract. Surg. United States*, 2005; 31(2):424–431. (in Engl)
2. Vasavada V. [et al.] Real-time dynamic changes in intraocular pressure after occlusion break: comparing 2 phacoemulsification systems. *J. Cataract Refract. Surg. United States*. 2021; 47(9):1205–1209. (in Engl)
3. Bissen-Miyajima H., Weikert M.P., Koch D.D. *Cataract surgery: Maximizing outcomes through research*. Springer Tokyo, 2014:211. (in Engl)
4. Beres H, de Ortueta D, Buehner B. [et al.] Does low infusion pressure microincision cataract surgery (LIPMICS) reduce frequency of post-occlusion breaks? *Rom. J. Ophthalmol.* 2022; 66(2):135–139. doi: 10.22336/rjo.2022.27. (in Engl)
5. Wang D., Shi J., Guan W. [et al.] Fluid Supplementation Through Weakened Zonules via Side-Port Incision to Maintain Intraocular Pressure in High Myopic Eyes. *Ophthalmol Ther.* 2023;12(6):3323–3336. doi: 10.1007/s40123-023-00814-w. (in Engl)
6. Mehta D. System, apparatus and method for monitoring anterior chamber intraoperative intraocular pressure. Pat. US 2018 / 0092774 A1 USA. 2018: 1–6. (in Engl)
7. Hajishah A., Fung E.W. Advanced occlusion management methods for a phaco system: pat. US 2019 / 0099526 A1 USA. 2019;1:1–24. (in Engl)
8. Nicoli C.M., Dimalanta R., Miller K.M. Experimental anterior chamber maintenance in active versus passive phacoemulsification fluidics systems. *J. Cataract Refract. Surg. ASCRS and ESCRS*, 2016; 42(1):157–162. (in Engl)
9. Luo Y. [et al.] Active-fluidics versus gravity-fluidics system in phacoemulsification for age-related cataract (AGSPC): study protocol for a prospective, randomised, double-blind, controlled clinical trial. *BMJ Open. England*, 2022; 12(1):e059062. (in Engl)
10. Sposob adaptivnogo upravleniya infuziej vo vremja fakojemul'sifikacii (*Method of adaptive infusion control during phacoemulsification*): patent № RU 2788289 C1 Ros. Federacija; zajavl. 24.05.2022; opubl.: 17.01.2023. *Bjul. № 2*, 18 s. (in Russ.)
11. Ismagilov T.N., Aznabaev B.M., Mukhamadeev T.R. [et al.] Quantitative assessment of post-occlusion surge during phacoemulsification with a new method of adaptive infusion control in experiment. *Modern problems of science and education*. 2023;3:73. (in Russ.) DOI 10.17513/spno.32641. – EDN LAGNBB.
12. Dibaev, T. I. Ul'trazvukovaya fakojemul'sifikacija na osnove trekhmernyh kolebanij (*Ultrasonic phacoemulsification based on three-dimensional vibrations*): dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2016:132. (in Russ)
13. Whang, W.J., Yang, H.J., Lee, S.H. [et al.] Effect of pre-fragmentation on efficacy and safety for phacoemulsification in femtosecond laser-assisted cataract surgery: a non-randomized clinical trial. *Annals of Translational Medicine*. 2023; 11(1):1–5. (in Engl) <https://doi.org/10.21037/atm-22-1279>.
14. Chlasta-Twardzik E., Nowinska A., Wylegala E. [et al.] Comparison of the selected parameters of the anterior segment of the eye between femtosecond laser-assisted cataract surgery, microincision cataract surgery, and conventional phacoemulsification: A case-control study. *Medicine (United States)*. 2019; 98(52) (in Engl) <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018340>.
15. Shuhaev S.V. Kombinirovannyj ul'trazvuk v hirurgicheskom lechenii plotnyh katarakt (Combined ultrasound in the surgical treatment of dense cataracts): dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2019:142. (in Russ)

УДК 611.637

© Коллектив авторов, 2024

М.О. Логинов^{1,2}, Э.С. Файзуллин¹, Д.Ф. Шакуров¹,
Г.У. Мхитарян¹, А.В. Борисов¹, М.А. Нартайлаков^{1,2}

ЭМБОЛИЗАЦИЯ ПРОСТАТИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель. Оценить результаты и провести анализ безопасности и эффективности эмболизации простатических артерий (ЭПА) при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Материал и методы. Проведен анализ лечения 110 пациентов с ДГПЖ, которым была выполнена ЭПА. У каждого пациента с ДГПЖ были установлены трансуретральный катетер или цистостома. В 95,3% случаев методом выбора являлся лучевой доступ. Для эмболизации всем пациентам применялись различные катетеры диаметром 2,4 – 4,0 Fr. Эмболизирующим материалом являлись микросферы диаметром от 210,0 до 690,0 мкм. Для оценки эффективности операции мы использовали международную систему суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы (IPSS), показатели трансректального ультразвукового исследования предстательной железы (ТРУЗИ) и показатели простатспецифического антигена (ПСА). Клинический успех определялся по следующим параметрам: удаление мочевого катетера или цистостомы и возможность самостоятельного мочеиспускания у пациентов.

Результаты. Анализируя показатели оценки эффективности эмболизации, полученные до и после операции, мы наблюдали удовлетворительные функциональные различия через 1, 3 и 12 месяцев. Оценка по IPSS до проведения процедуры составила 30,2±4,5 балла, через 12 месяцев – 6,1±4,3 балла. Динамика показателей трансректального ультразвукового исследования предстательной железы также была положительной: до эмболизации – 123,5±40,2 см³, через 12 месяцев – 45,0±10,6 см³. Показатели простатспецифического антигена до процедуры составляли 3,3±2,5 нг/мл, через 12 месяцев после процедуры составили 3,0±1,4 нг/мл. Двусторонняя эмболизация была успешно выполнена у 100 (90,5%) пациентов, односторонняя – у 10 (9,5%). Отягощенных осложнений после эмболизации не наблюдалось. Мочевые катетеры и цистостомы были успешно удалены у 105 (95,5%) пациентов.

Заключение. Клинический успех по заданным критериям составил 95,5%. Таким образом, можно сказать, что эмболизация простатических артерий является перспективным, безопасным и альтернативным методом лечения доброкачественных гиперплазий предстательной железы.

Ключевые слова: эмболизация простатических артерий, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

M.O. Loginov, E.S. Fayzullin, D.F. Shakurov,
G.U. Mkhitaryan, A.V. Borisov, M.A. Nartailakov
**EMBOLIZATION OF PROSTATIC ARTERIES FOR
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA. EFFICACY AND SAFETY**

Objective. To evaluate the results and analyze the safety and effectiveness of prostatic artery embolization (PAE) for benign prostatic hyperplasia.

Material and methods. We analyzed the treatment of 110 patients with benign prostatic hyperplasia who underwent PAE, each patient having transurethral catheter or suprapubic catheter. In 95.3% of cases, the method of choice was radial access. For embolization, various catheters with a diameter of 2.4 – 4.0 Fr were used in all patients. The embolic material was microspheres with a diameter from 210.0 to 690.0 μm . To evaluate the effectiveness of the operation, we used the International Prostate Symptom Score (IPSS), transrectal prostate ultrasound (TRUS) scores, and prostate-specific antigen (PSA) scores. Clinical success was determined by the following parameters: removal of the urinary catheter or suprapubic catheter and the ability of patients to urinate naturally.

Results. Analyzing the effectiveness of embolization before and after surgery, we can observe satisfactory functional differences in 1, 3, and 12 months' time. Change in IPSS: before the procedure: 30.2 ± 4.5 points, after 12 months: 6.1 ± 4.3 points. Dynamics of TRUS of the prostate gland: before embolization $123.5 \pm 40.2 \text{ cm}^3$, after 12 months: $45.0 \pm 10.6 \text{ cm}^3$. PSA levels: before the procedure - $3.3 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$, after 12 months - $3.0 \pm 1.4 \text{ ng/ml}$. Bilateral embolization was successfully performed in 100 patients (90.5%), unilateral - in 10 (9.5%). No serious complications were observed after embolization. Urinary and suprapubic catheters were successfully removed in 105 patients (95.5%).

Conclusion. Clinical success was 95.5% based on the results we set. Thus, we can say that embolization of prostatic arteries is a promising, safe and alternative method for the treatment of benign prostatic hyperplasia.

Key words: Prostatic artery embolization, benign prostatic hyperplasia.

Чаще всего патология нижних мочевых путей ассоциируется с ДГПЖ, данное заболевание является высоко распространенным и затрагивает 6% мужского населения по всему миру [1]. Если у пациентов развивается ишуррия, причиной которой является ДГПЖ, а радикальное хирургическое лечение противопоказано по различным причинам, то выполняется трансуретральная катетеризация мочевого пузыря или устанавливается цистостома. Оба метода коррекции задержки мочи негативно влияют на качество жизни пациента [2].

Эмболизация артерий предстательной железы (ЭАПЖ) является интервенционным эндоваскулярным методом лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, данный вид лечения является весьма перспективным [3,4]. Тем не менее в литературе мало сведений о применении ЭАПЖ при лечении пациентов с мочевой задержкой, вызванной крупной ДГПЖ (объем более 60 cm^3) и пациентов, которым установлены трансуретральный мочевой катетер или цистостома [5].

В статье представлены данные о безопасности и эффективности эмболизации простатических артерий у катетерзависимых пациентов с большим объемом предстательной железы, которым противопоказано хирургическое лечение.

Материал и методы

Ретроспективно были проанализированы результаты лечения 110 пациентов за период 2015-2022 гг. Основным симптомом у данных пациентов была острая задержка мочи, вызванная большим объемом ДГПЖ, у каждого пациента имелись трансуретральный мочевой катетер или цистостома.

Критериями включения в данное исследование были:

1. Подтвержденный диагноз ДГПЖ.
2. Наличие трансуретрального мочевого катетера или цистостомы.
3. Объем предстательной железы более 60 cm^3 .
4. Противопоказание к хирургическому лечению по различным причинам.

Критерии исключения:

1. Детрузорная арефлексия.
2. Нейрогенный мочевой пузырь.
3. Аллергия на йодсодержащие контрастные вещества.
4. Тяжелая почечная недостаточность.
5. Острые инфекции мочевой системы.

Для выполнения эмболизации в 95,3% случаев методом выбора пункции являлся трансрадиальный доступ, в 4,7% – трансфеморальный доступ [6]. Процедура начиналась с селективной катетеризации простатических артерий и выполнения цифровой субтракционной ангиографии, оценивались ангиоархитектоника предстательной железы и наличие спазма артерий (рис. 1).

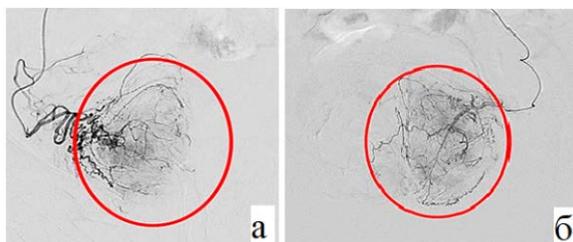


Рис. 1. Селективная ангиография правой (а) и левой (б) простатических артерий до проведения эмболизации. Визуализируется обширная артериальная сеть паренхимы предстательной железы, характерная для ДГПЖ

Для селективной катетеризации и эмболизации пациентам применялись различные катетеры диаметром 2,4 – 4,0 Fr. Эмболизирующими материалами являлись насыщаемые микрошферы диаметром от 210,0 до 690,0 мкм.

Микроэмболы медленно вводились до полной задержки контрастного вещества в простатических артериях (рис. 2).

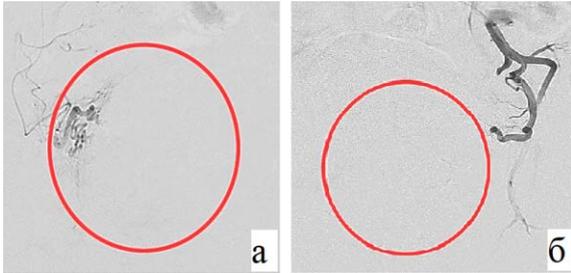


Рис. 2. Селективная ангиография правой (а) и левой (б) простатических артерий после проведения эмболизации. Отмечается задержка контрастного вещества в простатических артериях, кровоток ТМ1 – 0 (отсутствие антеградного кровотока)

Первая попытка удаления катетера Фолея или цистостомы выполнялась через неделю после эмболизации. При невозможности опорожнить мочевой пузырь самостоятельно, повторное удаление трансуретрального катетера производилось еще через неделю. Удаление цистостомы проводилось после самостоятельного мочеиспускания пациента при пережатии трубки в те же сроки.

Для оценки эффективности операции мы использовали международную систему суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы (IPSS), показатели трансректального ультразвукового исследования предстательной железы (объем предстательной железы) и показатели простатспецифического антигена (ПСА) [7]. Данные показатели регистрировались до эмболизации, а также через 3, 6 и 12 месяцев после проведенной процедуры [8].

Клинический успех определяли по следующим критериям: удаление мочевого катетера или цистостомы и возможность самостоятельного мочеиспускания у пациентов [9].

Для сравнения различных параметров эффективности эмболизации простатических артерий до и после операции использовался критерий Стьюдента. Значения $p < 0,05$ являются статистически достоверными. Для анализа данных использовалось статистическое программное обеспечение SPSS версии 22.0.

Результаты и обсуждение

У 32 пациентов, включенных в исследование, был установлен трансуретральный мочевого катетер со средней продолжительностью $1,7 \pm 1,1$ недели (диапазон от 1 до 4 недель), у 78 пациентов была установлена цистостома со средней продолжительностью $2,5 \pm 1,9$ недели (диапазон от 1 до 6 недель) (табл. 1).

Таблица 1
Исходные показатели данных у пациентов перед эмболизацией простатических артерий

Характеристика исходных показателей	Значение показателей
Возраст (лет)	$76,8 \pm 5,8$ (68–91)
Наличие трансуретрального мочевого катетера (случаи)	32
Наличие трансуретрального мочевого катетера (недели)	$1,7 \pm 1,1$ (1–4)
Наличие цистостомы (случаи)	78
Наличие цистостомы (недели)	$2,5 \pm 1,9$ (1–6)
Индекс IPSS (баллы)	$30,2 \pm 4,5$
Объем предстательной железы (см^3)	$123,5 \pm 40,2$
Уровень простатспецифического антигена (PSA, нг/мл)	$3,3 \pm 2,5$

Двусторонняя эмболизация была успешно выполнена у 100 (90,5%) пациентов, односторонняя – у 10 (9,5%). Причинами односторонней эмболизации являлись: выраженный атеросклероз, извитость артерий подвздошного сегмента и бассейна артерий малого таза.

Мочевые катетеры и цистостомы были успешно удалены у 105 (95,5%) пациентов: на 1-й неделе после операции у 42 пациентов, на 2-й неделе после операции у 52 пациентов и на 3-й неделе после операции у 11 пациентов. Среднее время до удаления составило $1,8 \pm 0,8$ недели. Удалить мочевые катетеры не удалось у 5 пациентов, перенесших одностороннюю эмболизацию.

После проведенной эмболизации простатических артерий пациенты наблюдались в течение 12 месяцев. Анализ полученных данных показал, что значения исследуемых нами показателей до и через 3, 6 и 12 месяцев после проведения процедуры имели статистически значимые различия (табл. 2). Объем предстательной железы уменьшился в среднем на 42% в течение всего периода наблюдения.

Таблица 2
Динамика изменений показателей критериев эффективности интервенционного эндоваскулярного метода лечения ДГПЖ до и после эмболизации, за отчетный период наблюдения

Показатель	До эмболизации	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P-значение
Индекс IPSS (баллы)	$30,2 \pm 4,5$	$12,1 \pm 5,8$	$6,5 \pm 3,2$	$6,1 \pm 4,3$	$< 0,01$
Объем ПЖ (см^3)	$123,5 \pm 40,2$	$65,0 \pm 14,0$	$48,0 \pm 22,0$	$45,0 \pm 10,6$	$< 0,01$
Уровень ПСА (нг/мл)	$3,3 \pm 2,5$	$3,2 \pm 1,7$	$3,2 \pm 1,5$	$3,0 \pm 1,4$	$> 0,05$

Отягощенных осложнений после эмболизации не наблюдалось: у 31 (28,7%) пациента отмечалось жжение в мочевыводящих путях, у 5 (4,9%) пациентов – проходящая ге-

матурия, у 52 (47,5%) пациентов – умеренная боль в лобковой области, у 37 пациентов – субфебрильная лихорадка. Эти симптомы сохранялись в течение 1-3 суток после прове-

денной ЭПА. Все осложнения разрешились самостоятельно в течение недели после операции без специфического лечения в периоде госпитализации (рис. 3).

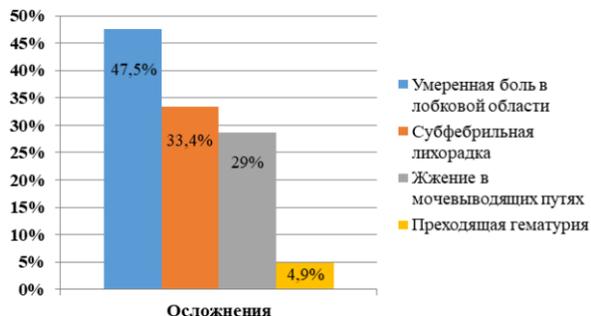


Рис. 3. Показатели осложнений после эмболизации простатических артерий

С развитием ДГПЖ вероятность появления острой мочевого задержки у пациентов составляет до 53% [10]. Существующие методы лечения ДГПЖ включают в себя главным образом консервативную терапию, открытую хирургическую резекцию и трансуретральную резекцию предстательной железы [11]. Тем не менее основное хирургическое лечение ДГПЖ может быть противопоказано пациентам пожилого возраста, имеющим отягощенные сопутствующие заболевания, что заставляет искать альтернативное лечение [12,13]. Эмболизация простатических артерий имеет обнадеживающую перспективу для когорты данных пациентов.

Данное исследование дополнительно подтверждает, что эмболизация простатических

артерий для лечения острой мочевого задержки, вызванной большим объемом ДГПЖ у пожилых пациентов, является безопасным и эффективным методом лечения. Клинический успех составил 95,5%, повторная катетеризация мочевого пузыря в заданный нами период наблюдения не потребовалась.

Необходимо отметить несколько важных моментов. Ввиду выраженной извитости простатических артерий следует использовать наиболее жесткие микрокатетеры и проводники, а также использовать селективную инъекцию нитроглицерина (300-500 мкг) для купирования спазма простатических артерий. Эмболизация в первую очередь должна быть направлена на центральную зону предстательной железы, область, являющуюся причиной обструкции нижних мочевых путей [14].

Это исследование имело следующее ограничение: эмболизация артерий предстательной железы не сравнивалась с другими методами лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Дальнейшего изучения требует оценка долгосрочной эффективности эмболизации простатических артерий (>5 лет).

Заключение

В заключение отметим, что эмболизация простатических артерий является эффективным и безопасным методом лечения острой мочевого задержки, вызванной ДГПЖ (>60 см³), и может служить методом выбора у пожилых и инкурабельных пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Логинов Максим Олегович – зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, ассистент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

Файзуллин Эдуард Салаватович – врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: ed-fayzullin@mail.ru.

Шакуров Данил Фаилевич – врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

Мхитарян Гарегин Унанович – врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

Борисов Артем Вячеславович – врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

Нартайлаков Мажит Ахметович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Comparison of Serenoa repens with Tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis / Cai T [et al.] // Am J Mens Health. – 2020, Mar-Apr. – Vol. 14, No 2. – P. 1557988320905407. doi: 10.1177/1557988320905407.
2. The progress of prostatic arterial embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia / Zhang JL, Yuan K, Wang MQ, [et al.] // Chin J Radiol. – 2017. – Vol. 51. – P. 477-480.
3. Efficacy of prostatic artery embolization for catheter-dependent patients with large prostate sizes and high comorbidity scores / S Bhatia, VK Sinha, BR Kava [et al.] // J Vasc Intervent Radiol. – 2018. – Vol. 29. – P. 78-84.
4. Prostate artery embolization for the treatment of urinary retention caused by large (>80 mL) benign prostatic hyperplasia: Results of 21 patients / В Yuan [et al.] // J Interv Med. – 2020. – Vol. 3(3). – P. 142-145. doi: 10.1016/j.jimed.2020.07.007.
5. Профилактика и лечение осложнений суперселективной эмболизации артерий предстательной железы у пациентов с ДГПЖ / Б.М. Шапаров [и др.] // Вестник урологии. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 111-121. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-4-111-121>
6. Лучевой доступ при выполнении химиоэмболизации печеночной артерии у больных со злокачественными новообразованиями печени / М.О. Логинов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 32-35.
7. Первый опыт эмболизации простатических артерий в лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Павлов В.Н. [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 28-32. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-28-32>

8. Transcatheter Arterial Embolization (TAE) of Cancer-Related Bleeding / R Minici [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59, No 7. – P. 1323. doi: 10.3390/medicina59071323.
9. Prostatic artery embolization as an alternative to indwelling bladder catheterization to manage benign prostatic hyperplasia in poor surgical candidates / A. Rampoldi, Barbosa F, Secco S [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol*. – 2017. – Vol. 40. – P. 530-536.
10. Clinical Outcome of Immediate Transurethral Surgery for Benign Prostate Obstruction Patients with Acute Urinary Retention: More Radical Resection Resulted in Better Voiding Function / LK Huang [et al.] // *J Clin Med*. – 2019. – Vol. 8, No 9. – P. 1278. doi: 10.3390/jcm8091278.
11. Alfuzosin for the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: a systematic review of the literature and narrative synthesis / A Mari [et al.] // *Ther Adv Urol*. – 2021. – Vol. 13. – P. 1756287221993283. doi: 10.1177/1756287221993283.
12. Impact of changing trends in medical therapy on surgery for benign prostatic hyperplasia over two decades / SY Choi, Kim TH, Myung SC [et al.] // *Korean J Urol*. – 2012. – Vol. 53. – P. 23-28.
13. Bipolar Transurethral Enucleation of the Prostate: Is it a size-independent endoscopic treatment option for symptomatic benign prostatic hyperplasia? / C Bebi [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, No 6. – P. e0253083. doi: 10.1371/journal.pone.0253083.
14. Prostatic artery embolization in people with spinal cord injury: a safe and effective technique to ease intermittent catheterization in case of concomitant benign prostatic hyperplasia / G Sampogna [et al.] // *Spinal Cord Ser Cases*. – 2022. – Vol. 8, No 1. – P. 34. doi: 10.1038/s41394-022-00499-6.

REFERENCES

1. Cai T, Cui Y, Yu S, Li Q, Zhou Z, Gao Z. Comparison of Serenoa repens with Tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Mens Health*. 2020 Mar-Apr;14(2):1557988320905407. (in Engl) doi: 10.1177/1557988320905407.
2. Zhang JL, Yuan K, Wang MQ, [et al.] The progress of prostatic arterial embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Chin J Radiol*. 2017; 51:477–480. (in Engl)
3. Bhatia S, Sinha VK, Kava BR, [et al.] Efficacy of prostatic artery embolization for catheter-dependent patients with large prostate sizes and high comorbidity scores. *J Vasc Intervent Radiol*. 2018; 29:78–84. (in Engl)
4. Yuan B, Wang Y, Wang M, Zhang J, Yan J, Yuan K, Fu J, Wang X. Prostate artery embolization for the treatment of urinary retention caused by large (>80 mL) benign prostatic hyperplasia: Results of 21 patients. *J Interv Med*. 2020 Jul 9;3(3):142-145. (in Engl) doi: 10.1016/j.jimed.2020.07.007.
5. Shaparov B.M., Kapranov S.A., Kamalov A.A., Karpov V.K., Zlatovratskiy A.G. Super-selective prostatic arteries embolization in patients with benign prostate hyperplasia: prevention and treatment of complications. *Urology Herald*. 2021;9(4):111-121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-4-111-121>
6. Loginov M.O., Plechev V.V., Nartailakov M.A., Ishmetov V.Sh., Loginova M.V. Radial access during chemoembolization of the hepatic artery in patients with malignant tumors of the liver. *Bashkortostan Medical Journal*. – 2019;14(1):32-35. (In Russ.)
7. Pavlov V.N., Kapranov S.A., Safiullin R.I., Plechev V.V., Galimov O.V., Ishmetov V.Sh., Papoyan A.O., Ibragimov T.R., Blagodarov S.I., Zavalov K.I. The first experience in the embolization of prostatic arteries in patients with benign prostatic hyperplasia. *Creative surgery and oncology*. 2018;8(1):28-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-28-32>
8. Minici R, Guzzardi G, Venturini M, Fontana F, Coppola A, Spinetta M, Piacentino F, Pingitore A, Serra R, Costa D, Ielapi N, Guerriero P, Apollonio B, Santoro R, Mgrj Research Team, Brunese L, Laganà D. Transcatheter Arterial Embolization (TAE) of Cancer-Related Bleeding. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jul 18;59(7):1323. (in Engl) doi: 10.3390/medicina59071323.
9. Rampoldi A, Barbosa F, Secco S, [et al.] Prostatic artery embolization as an alternative to indwelling bladder catheterization to manage benign prostatic hyperplasia in poor surgical candidates. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017; 40:530–536. (in Engl)
10. Huang LK, Chang YH, Shao IH, Lee TL, Hsieh ML. Clinical Outcome of Immediate Transurethral Surgery for Benign Prostate Obstruction Patients with Acute Urinary Retention: More Radical Resection Resulted in Better Voiding Function. *J Clin Med*. 2019 Aug 22;8(9):1278. (in Engl) doi: 10.3390/jcm8091278.
11. Mari A, Antonelli A, Cindolo L, Fusco F, Minervini A, De Nunzio C. Alfuzosin for the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: a systematic review of the literature and narrative synthesis. *Ther Adv Urol*. 2021 Apr 12;13:1756287221993283. (in Engl) doi: 10.1177/1756287221993283.
12. Choi SY, Kim TH, Myung SC, [et al.] Impact of changing trends in medical therapy on surgery for benign prostatic hyperplasia over two decades. *Korean J Urol*. 2012; 53:23–28. (in Engl)
13. Bebi C, Turetti M, Lievore E, Ripa F, Rocchini L, Spinelli MG, De Lorenzis E, Albo G, Longo F, Gadda F, Dell'Orto PG, Salonia A, Montanari E, Boeri L. Bipolar Transurethral Enucleation of the Prostate: Is it a size-independent endoscopic treatment option for symptomatic benign prostatic hyperplasia? *PLoS One*. 2021 Jun 9;16(6):e0253083. (in Engl) doi: 10.1371/journal.pone.0253083.
14. Sampogna G, Barbosa F, Brambillasca PM, Montanari E, Rampoldi A, Spinelli M. Prostatic artery embolization in people with spinal cord injury: a safe and effective technique to ease intermittent catheterization in case of concomitant benign prostatic hyperplasia. *Spinal Cord Ser Cases*. 2022 Mar 25;8(1):34. (in Engl) doi: 10.1038/s41394-022-00499-6.

УДК 616-006.04

© Коллектив авторов, 2024

В.С. Щекин, Л.М. Кутляров, И.И. Терегулов, А.О. Власова
**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СУММЫ БАЛЛОВ
 ПО ШКАЛЕ ГЛИСОНА ДО И ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Рак предстательной железы входит в число широко распространенных злокачественных новообразований у мужчин. На сегодняшний день в России рак простаты встречается в 15,1% случаев среди всех онкологий у мужчин. Выявляемость рака простаты основывается на патоморфологической оценке тканей по системе Глисона, позволяющей оценить рост и дифференцировку опухоли. Часто обнаруживаются различия суммы баллов по шкале Глисона в образцах, полученных при биопсии и после радикальной простатэктомии.

Материал и методы. В данной работе представлен сравнительный анализ суммы баллов по шкале Глисона в образцах после полифокальной биопсии и радикальной простатэктомии у 50 пациентов Клиники Башкирского государственного медицинского университета в 2023 году.

Результаты. В 59,4% случаев результаты исследования биопсийного материала предстательной железы совпадали с данными суммы баллов по шкале Глисона после простатэктомии, в 13,5% случаев наблюдалось снижение показателей суммы баллов по шкале Глисона и в 27% случаев отмечалось их увеличение.

Заключение. Понижение суммы баллов по шкале Глисона после проведения простатэктомии ассоциируется с более благоприятным прогнозом выживаемости, в свою очередь повышение градации, в частности за счет компонента Глисона 4, в большинстве случаев расценивается как прогностический фактор биохимического рецидива и раково-специфической смертности. Особенно важна микроскопическая характеристика, отражающая лимфоваскулярную инвазию и экстрапростатическое распространение, что может оказывать влияние на стадирование рака простаты.

Ключевые слова: рак предстательной железы, полифокальная биопсия простаты, сумма баллов по Глисона, радикальная простатэктомия.

V.S. Schekin, L.M. Kutliyarov, I.I. Teregulov, A.O. Vlasova
**MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE GLEASON
 SUM BEFORE AND AFTER RADICAL PROSTATECTOMY**

Prostate cancer is one of the most widespread malignant neoplasms in men and today in Russia prostate cancer occurs in 15.1% of all cancers in men. The detection of prostate cancer is based on a pathomorphological assessment of tissues using the Gleason system, which allows to assess the growth and differentiation of the tumor. It is often possible to detect differences between biopsy and radical prostatectomy samples in terms of changes in the amount of points on the Gleason scale.

Material and methods. In this paper, we comparatively analyzed the sum of Gleason scores after a multifocal biopsy and radical prostatectomy in 50 patients of the Bashkir State University Clinic in 2023.

Results. In 59.4% of cases, the results of the examination of prostate biopsy material coincided with the results after prostatectomy according to the sum of points on the Gleason scale, in 13.5% of cases there was a decrease and in 27% of cases there was an increase.

Conclusion. A decrease in the Gleason score after prostatectomy is associated with a more favorable prognosis of survival, in turn, an increase in graduation, in particular, due to the Gleason component 4, in most cases is regarded as a prognostic factor of biochemical recurrence and cancer-specific mortality. In particular, microscopic characteristics reflecting lymphovascular invasion and extraprostatic spread are important, which may affect the staging of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, polyfocal prostate biopsy, Gleason sum, radical prostatectomy.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин [1], занимая второе место после рака легких [2], а по данным S.V. Carlsson находится на пятом месте по летальности от рака среди мужчин во всем мире: в 2020 году число новых случаев рака составило 1 414 000, а смертей – 375 304. Как отмечает ряд авторов, частота встречаемости РПЖ будет увеличиваться в связи со старением населения [2,3].

В Российской Федерации за 2021 год первично выявлено 580 415 случаев злокачественных опухолей, включая 265 039 случаев у мужчин и 315 376 случаев у женщин. В сравнении с 2020 годом отмечен рост случаев онкологических заболеваний на 4,4%. Рак предстательной железы в 2021 году занимал 15,1% случаев всех онкологий у мужчин с распространенностью 59,24 на 100000 населения [4]. Заболевание чаще диагностируется у мужчин старше 60 лет, у 40% пациентов на момент госпитализации обнаруживается местное распространение или метастазы.

Согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций урологов, план ведения пациентов включает в себя регулярное мониторинговое, проведение пальцевого исследования, измерение уровня простатического специфического антигена (PSA), проведение трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) и возможно выполнение биопсии предстательной железы [5,6].

Окончательное заключение выносится при обнаружении злокачественного процесса по результатам полифокальной биопсии или исследования послеоперационного материала простаты [7]. В настоящее время отмечается увеличение выявляемости высокодифференцированного рака предстательной железы у пациентов, проходящих диспансеризацию по Указу Президента Российской Федерации № 204 от 07.05.2018 года. Данный процесс основан на патоморфологической оценке тканей пациентов с повышенным уровнем простатического специфического антигена (PSA), позволяющего динамически контролировать развитие местно локализованного РПЖ, простатической интраэпителиальной неоплазии (PIN) или участков мелкоацинарной пролиферации (ASAP). При распространенном РПЖ, патоморфологическая картина позволяет оценить характер роста и дифференцировку злокачественного процесса.

Система Глисона, используемая для классификации опухолей, была разработана для наиболее распространенной формы морфологии – ацинарной аденокарциномы предстательной железы. При этом оценка аденокарциномы в материале радикальной простатэктомии проводится только для крупных опухолевых узлов, а мелкие фокусы высокодифференцированного рака не оцениваются, за исключением случаев, когда низкодифференцированный рак обнаружен в мелком фокусе [8,9]. Различия в оценке гистологического ма-

териала после биопсии и радикальной простатэктомии встречаются часто и заключаются как в увеличении, так и в уменьшении суммы баллов по шкале Глисона [7,10-13].

Согласно классификации TNM рак простаты стадирован в зависимости от уровня PSA и суммы баллов по шкале Глисона. При РПЖ I и II стадии рекомендуются активное наблюдение или бдительное ожидание. Также может быть предложена лучевая терапия (внешняя лучевая или брахитерапия) или хирургическое вмешательство. У тех пациентов, у которых более высокий балл (7-8) по шкале Глисона, рак может развиваться быстрее, поэтому часто рекомендуются радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Европейская ассоциация урологов рекомендует активное наблюдение больных при раке низкого злокачественного потенциала, который соответствует следующим критериям [10]: ПСА < 10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона ≤ 6; cT1, cT2a; опухоль, обнаруженная в двух или более из 10–12 образцов диагностической пункционной биопсии, полученных в соответствии с рекомендациями в руководстве Европейской ассоциации урологов; менее 50% опухоли в каждом из пораженных образцов пункционной биопсии.

Третья стадия РПЖ, при которой сумма баллов по шкале Глисона составляет 8,9,10, характеризуется экстрапростатическим распространением, но без отдаленных метастазов и поражения лимфатических узлов. Оперативные вмешательства применяются не всегда, в частности у пожилых мужчин может быть использована только андрогенная депривационная терапия (АДТ). При местнораспространенном раке предстательной железы (сумма по шкале Глисона ≥ 8) рекомендуется комбинация лучевой терапии и АДТ или только радикальная простатэктомия. Последняя влечет за собой хирургическое удаление предстательной железы вместе с простатической уретрой и семенными пузырьками. Дополнительная тазовая лимфаденэктомия проводится при III стадии опухоли. Это полезно для диагностических целей, но терапевтический эффект еще не был продемонстрирован однозначно [11,12]. Лимфаденэктомия связана с повышенной частотой осложнений (лимфоцеле или лимфедема до 17,6%) [12]. Целью хирургического вмешательства является достижение границ резекции без опухоли (резекция R0), поскольку положительный край резекции (R1) связан с повышенной вероятностью рецидива [13,14]. Четвертая стадия РПЖ характеризуется вовлечением в злокачествен-

ный процесс лимфатических узлов и наличием или отсутствием отдаленных метастазов. Терапия на данной стадии представляет собой комбинацию радикальной простатэктомии, химио-, брахио- и лучевой терапии. В каждом клиническом случае рака IV стадии подход к лечению решается индивидуально.

Целью работы является сопоставление суммы баллов по шкале Глисона в образцах ткани предстательной железы после полифокальной биопсии и радикальной простатэктомии у 50 пациентов, оперированных в Клинике Башкирского государственного медицинского университета в 2023 году.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 50 исследований полифокальной биопсии предстательной железы с последующей радикальной простатэктомии (РПЭ) в онкологическом отделении Клиники Башкирского государственного медицинского университета в 2023 году. Перед началом лечения было проведено комплексное клиническое обследование пациентов: сбор анамнеза, физикальный осмотр и пальцевое ректальное исследование, анализ уровня общего и свободного PSA, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, гистологическое и иммуногистохимическое исследования материала. Критерием включения в исследование были уровень PSA > 4 нг/мл, очаг по МРТ PI-RADS 4-5; выявленный РПЖ при биопсии с суммой баллов по Глисона 6-10. Критериями исключения были: микроРПЖ, PIN, ASAP, уровень PSA < 4 нг/мл.

Возраст пациентов варьировал от 52 до 88 лет (средний возраст 68,3±7,7 года). Объем предстательной железы (ПЖ) по данным ТРУЗИ составлял в среднем 45±3,2 см³. Полифокальная биопсия выполнялась под местной или внутривенной анестезией, после этого всем пациентам выполнялась робот-ассистированная лапароскопическая простатэктомия.

Результаты

Проведен анализ результатов гистологических исследований с сравнительной характеристикой суммы баллов по шкале Глисона. Оказалось, что в 59,4% случаев сумма баллов по шкале Глисона в образцах после РПЭ совпадала с биопсийными образцами, полученными до РПЭ, в 13,5% случаев понижалась, а в 27% случаев отмечалось повышение баллов. Разница между заключениями варьировала на 1 балл в тех случаях, когда сумма баллов по шкале увеличивалась с 6 до 7. Был зафиксирован случай снижения на 2 балла (с 9 до 7), при этом в биопсийном материале до РПЭ

обнаруженный компонент 5-го паттерна в последующем при исследовании образцов после РПЭ оказался третичным (т.е. менее 5%). В наших наблюдениях сумма Глисона 6 (3+3) в 53,8% случаев была повышена до 7 (3+4, 4+3). В то же время индекс 7 (3+4) подтвержден после простатэктомии в 90,9% исследований.

Обсуждение. Многие авторы отмечают, что биопсия предстательной железы не может дать точную оценку размерам, локализации и морфологии опухолевого процесса [15]. Например, исследователи сообщают об увеличении индекса Глисона 6 (3+3) в 59% случаев [16-18]. Компонент 4 обладает высокой скоростью и большим разнообразием местного распространения и метастазирования. В работе H.J. Lavery et al. (2012) обнаружены клетки-клоны, соответствующие 4 баллам по шкале и их эволюция из 3-го паттерна. [19]. Затрудняют подсчет баллов при РПЖ расположенные рядом разные градации опухоли за счет гетерогенности процесса (рис.1,2). Например, вызывают сложности в интерпретации фрагментированные столбики полифокальной биопсии предстательной железы. Однако кажущееся отсутствие патологии на гистологическом уровне подчеркивает необходимость более тщательного обследования пациента для точного определения стадии заболевания перед решением о тактике активного наблюдения в качестве стратегии лечения.

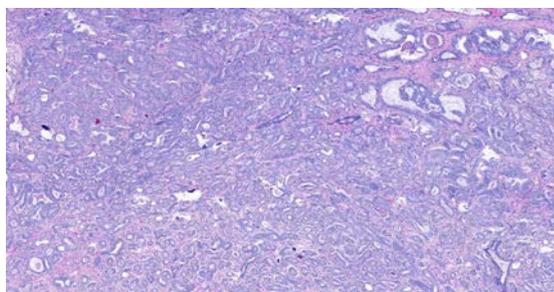


Рис. 1. Во всем поле зрения представлена ацинарная аденокарцинома градации 3 с ограниченными кривиформными структурами 4-го паттерна в верхнем левом полюсе. Окраска гематоксилином и эозином, ув.×50

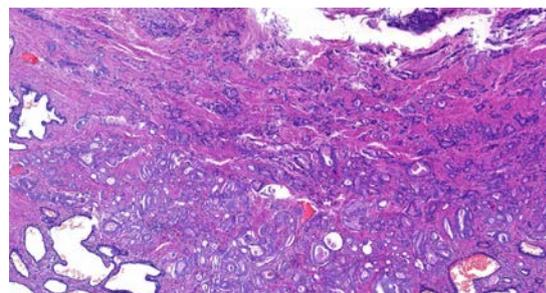


Рис. 2. Четкое разграничение относительно сформированных атипических желез с открытым овальным просветом в нижней части и пластом слившихся желез в виде тяжелой, разделенных прослойками стромы, в верхнем полюсе. Окраска гематоксилином и эозином, ув.×50

Заключение

Предоперационное значение PSA, объем простаты и сумма баллов по шкале Глисона являются значимыми предикторами агрессивности РПЖ. При сличении результатов биопсийного материала предстательной железы до и после РПЭ в 59,4% случаев сумма баллов по шкале Глисона совпадала с первоначальным заключением, в 13,5% случаев наблюдалось понижение, а в 27% случаев отмечалось ее повышение. Снижение суммы баллов по шкале Глисона после РПЭ связано с более благоприятным прогнозом выживаемости, в то время как увеличение градации прежде всего за счет компонента 4 по шкале Глисона, что чаще рассматривается как фактор прогнозирования биохимического рецидива и раковоспецифической смертности, а также повышения стадии заболевания. В частности, при микроскопическом описании крайне важно отражать лимфоваскулярную инвазию и экстрапростатическое распространение, которое может повлиять на стадирование рака простаты.

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Сведения об авторах статьи:

Щекин Влас Сергеевич – зав. научно-морфологической лабораторией Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vlas-s@mail.ru.

Кутляров Линат Миннихамович – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lmkutliyarov@bashgmu.ru.

Терегулов Ильдар Ильшатович – м.н.с. научно-морфологической лаборатории Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: iteregulov@bashgmu.ru.

Власова Ангелина Олеговна – м.н.с. научно-морфологической лаборатории Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aovlasova@bashgmu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates / M.M. Center [et al.] // Eur Urol. – 2012. – Vol.61, №6. – P. 1079-92.
2. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013 – С. 289
3. Carlsson, SV. Screening for Prostate Cancer / SV Carlsson, AJ. Vickers // Med Clin North Am. – 2020. – Vol.104, №6. – P. 1051-1062.
4. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 252 с.

5. AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer/ I. Thompson [et al.]// J Urol. – 2007. – Vol.177, №6. – P. 2106-31.
6. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease/ A. Heidenreich [et al.] // Eur Urol. – 2011. – Vol. 59, № 1. – P. 61-71.
7. Сравнительный анализ гистологических данных до и после радикальной простатэктомии у больных с низким дооперационным онкологическим риском/ Ю.Г. Аляев [и др.]// Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – Т.16, №4. – С.46-50.
8. Новая классификация ВОЗ опухолей предстательной железы / Г.А. Франк [и др.]// Архив патологии. – 2016. – Т.78, № 4. – С. 32-42.
9. Горбань, Н.А. Трепанобиопсия предстательной железы / Н.А., Горбань, А.Г. Кудайбергенова. – М.: ИД «АББ-пресс», 2017. – С.101-117.
10. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1// Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) – Berlin, 2019. – 352 p.
11. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy / MC. Schumacher [et al.] // Eur Urol. – 2008. – Vol. 54, № 344. – P. 352.
12. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review./ N. Fossati [et al.] // Eur Urol. – 2017. – Vol.72, №1. – P.84-109.
13. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens./ P. Swindle [et al.] // J Urol. – 2008. – Vol.179, № 5. – P. 47-51.
14. Options for Curative Treatment of Localized Prostate Cancer./ S. Knipper [et al.] // Dtsch Arztebl Int. – 2021. – Vol. 2, № 118. – P. 228-236.
15. Оценка факторов гетерогенности рака предстательной железы низкой степени злокачественности у пациентов до и после радикальной простатэктомии / Е.И. Велиев [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т.16, №3. – С.70-9.
16. Tavangar, S.M. Correlation between prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason gradings of 111 cases with prostatic adenocarcinoma./ S.M. Tavangar, A. Raz, R. Mashayekhi // Urol J – 2004. – Vol.1, №4. – P.246-249.
17. Correlation between the Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens / BY. Shen [et al.]// Chang Gung Med J. – 2003. – Vol.26, №12. – P.919.
18. Localized prostate cancer and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective, comparative study between pre- and post-operative Gleason scores./ MMEL. Henderickx // Acta Chir Belg. – 2018. –Vol.118, №1. – P.15-20.
19. Lavery, H.J. Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease states?/ H.J. Lavery, M.J. Droller // J Urol – 2012. – Vol.188, №15. – P.1667-1675.

REFERENCES

1. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol. 2012 Jun;61(6):1079-92. (in Engl) doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.054.
2. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost') (*Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality)*). Moscow: FGBU «MNOI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii. 2013: 289. (in Russ)
3. Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for Prostate Cancer. Med Clin North Am. 2020 Nov;104(6):1051-1062. (in Engl) doi: 10.1016/j.mcna.2020.08.007.
4. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost') (*Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*). Moscow: MNOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2022:252. (in Russ)
5. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM; AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol. 2007 Jun;177(6):2106-31. (in Engl) doi: 10.1016/j.juro.2007.03.003.
6. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol. 2011 Jan;59(1):61-71. (in Engl) doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.039.
7. Alyaev Y.G., Varshavsky V.A., Rapoport L.M., Tsarichenko D.G., Enikeev M.E., Korolev D.O., Fokin I.V. Comparative analysis of histologic data before and after radical prostatectomy in patients with low preoperative oncologic risk. Andrology and Genital Surgery. 2015;16(4):46-50. (in Russ) https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-16-4-46-50
8. Frank G.A., Andreeva Y.Y., Moskvina L.V., Efremov G.D., Samoylova S.I. New WHO classification of prostate tumors. Archives of Pathology. 2016;78(4):32-42. (in Russ) https://doi.org/10.17116/ptol201678432-42.
9. Gorban N.A., Kudaibergenova A.G. Trepanobiopsiya predstatel'noj zhelezy (*Trepanobiopsy of the prostate gland: a morphologist's view*). Moscow: ID "ABB-press"; 2017:101-117.
10. Guideline Program Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF) Interdisciplinary guideline of quality S3 for early detection, diagnosis and therapy of the different stages of prostate cancer, long version 5.1, Berlin 2019: 352. (in Germany)
11. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol. 2008;54:344–352. (in Engl) DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.023
12. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, [et al.] The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol. 2017 Jul;72(1):84-109. (in Engl) doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.003.
13. Swindle P, Eastham JA, Otori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, [et al.] Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol. 2008 May;179(5 Suppl):S47-51. (in Engl) doi: 10.1016/j.juro.2008.03.137.
14. Knipper S, Ott S, Schlemmer HP, Grimm MO, Graefen M, Wiegel T. Options for Curative Treatment of Localized Prostate Cancer. Dtsch Arztebl Int. 2021 Apr 2;118(Forthcoming):228–36. (in Engl) doi: 10.3238/arztebl.m2021.0026.
15. Veliev E.I., Goncharuk D.A., Sokolov E.A. [et al.] Evaluation of heterogeneity factors of low-grade malignancy prostate cancer in patients before and after radical prostatectomy. Oncourology 2020;16(3):70-9. (in Russ) https://doi.org/10.17650/10.17650/1726-9776-2020-16-3-70-79
16. Tavangar S.M., Raz A., Mashayekhi R. Correlation between prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason gradings of 111 cases with prostatic adenocarcinoma. Urol J 2004;1(4):246–9. (in Engl)
17. Shen BY, Tsui KH, Chang PL, Chuang CK, Hsieh ML, Huang ST, [et al.] Correlation between the Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens. Chang Gung Med J. 2003 Dec;26(12):919-24. (in Engl)
18. Henderickx MMEL, Brits T, Muilwijk T, Adams T, Vandeursen H. Localized prostate cancer and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective, comparative study between pre- and post-operative Gleason scores. Acta Chir Belg. 2018 Feb;118(1):15-20. (in Engl) doi: 10.1080/00015458.2017.1353234.
19. Lavery H.J., Droller M.J. Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease states? J Urol 2012; 188(5):1667–75. (in Engl) DOI: 10.1016/j.juro.2012.07.055.

Д.Ю. Корнилов¹, А.В. Сатинов¹, Г. Абдужалил¹, А.В. Максимов²
**КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ
 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ
 АНГИОПЛАСТИКИ НАТИВНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ
 ФИСТУЛ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ И РЕНТГЕНОКОНТРОЛЕМ**

¹ БУ ХМАО Югры «Нижневартовская окружная клиническая больница»,
 г. Нижневартовск

² Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО
 «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, обеспечение безопасного и эффективного сосудистого доступа с помощью артериовенозной фистулы или трансплантата является важнейшим приоритетом. Дисфункция артериовенозного доступа ассоциирована с ростом числа госпитализаций и летальностью, поэтому стратегия сохранения доступа имеет важное значение. Выполнение вмешательства по эндоваскулярной коррекции доступа под ультразвуковым контролем имеет ряд преимуществ, в том числе и экономических перед традиционными процедурами с использованием рентгеновской визуализации.

Цель работы. Анализ клинико-экономической эффективности применения эндоваскулярной ангиопластики нативных артериовенозных фистул под ультразвуковым и рентгеноконтролем.

Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ группы пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), госпитализированных в БУ «Нижневартовская окружная клиническая больница» с дисфункцией постоянного сосудистого доступа (ПСД) и прооперированных эндоваскулярным методом с УЗ-навигацией и под рентгеноконтролем с января 2018 года по февраль 2023 года.

Пациентам – 27 человек (12 мужчин и 15 женщин), средний возраст которых составил 57,12±12,95 года, были проведены 33 процедуры эндоваскулярной коррекции доступа под УЗ-контролем, 28 пациентам (10 мужчин и 18 женщин), средний возраст которых составил 59,12±11,94 года, были проведены 35 процедур эндоваскулярной коррекции доступа под рентгеноконтролем.

Для определения экономической эффективности использован анализ «затраты–эффективность» (cost-effectiveness ratio – CER). Определены необходимые затраты на хирургическое лечение, имеющее клиническую и техническую эффективность и позволяющее возобновление гемодиализа через артериовенозную фистулу (АВФ). Показатель эффективности (ПЭ) при УЗ-визуализации составил 736,4 руб. ПЭ = 69960/95 = 736,4 руб. При рентгеноконтроле – 1267,7 руб. на единицу эффективности: ПЭ = 120440/95 = 1267,7 руб.

Выводы. Представлен и обоснован перечень экономических затрат для выполнения эндоваскулярной ангиопластики артериовенозного доступа под ультразвуковой и рентгеновской визуализациями. Проведен сравнительный анализ данных методов с учетом клинико-экономической эффективности. Отмечены экономические преимущества метода ангиопластики под ультразвуковым контролем. Проведенный клинико-экономический анализ показал, что стоимость эндоваскулярных процедур под контролем УЗИ в 1,72 раза ниже (69960,04 руб. против 120440,06 руб.), чем при использовании рентгеновской визуализации. Оба метода сопоставимы по непосредственным клиническим результатам и имеют минимальное количество осложнений, но внедрение методик эндоваскулярной коррекции дисфункций артериовенозной фистулы (АВФ) под УЗ-контролем позволяет значительно снизить затраты лечебного учреждения на лечение данной патологии.

Ключевые слова: заместительная почечная терапия, постоянный сосудистый доступ, артериовенозная фистула, транслюминальная баллонная ангиопластика.

D.Yu. Kornilov, A.V. Satinov, G. Abduzhalil, A.V. Maksimov
**CLINICAL AND ECONOMIC EFFECTIVENESS
 OF ENDOVASCULAR ANGIOPLASTY OF NATIVE
 ARTERIOVENOUS FISTULAS UNDER ULTRASOUND AND X-RAY CONTROL**

For hemodialysis patients, ensuring safe and effective vascular access using an arteriovenous fistula or graft is a top priority. Arteriovenous access dysfunction is associated with increased hospitalization and mortality, so access preservation strategies are important.

Performing endovascular access correction under ultrasound guidance has a number of advantages, including economic ones, over traditional procedures using X-ray imaging.

Objective. Study and analysis of the clinical and economic effectiveness of endovascular angioplasty of native arteriovenous fistulas under ultrasound and X-ray control.

Material and methods. A retrospective analysis was conducted of a group of patients on renal replacement therapy (RRT), hospitalized at the Nizhnevartovsk District Clinical Hospital with permanent vascular access dysfunction (PVD) and operated on using the endovascular method with ultrasound navigation and X-ray control from January 2018 to February 2023.

27 patients (12 men, 15 women), whose average age was 57.12±12.95 years old, underwent 33 procedures of endovascular access correction under ultrasound control, 28 patients (10 men and 18 women), whose average age was 59, 12±11.94 years old, 35 procedures of endovascular access correction under X-ray control were performed.

To determine economic efficiency, a cost-effectiveness ratio (CER) analysis was used. The necessary costs for surgical treatment that are clinically and technically effective and allow the resumption of hemodialysis through an AVF have been determined. The efficiency index (EI) for ultrasound imaging was 736.4 rubles. EI = 69960/95 = 736.4 rub. With X-ray control – 1267.7 rubles per unit of efficiency: EI = 120440/95 = 1267.7 rub.

Conclusion. A list of economic costs for performing endovascular angioplasty of arteriovenous access under ultrasound and X-ray visualization is presented and justified. A comparative analysis of these methods was carried out taking into account clinical and economic effectiveness. The economic advantages of ultrasound-guided angioplasty were noted. The conducted clinical and economic analysis showed that the cost of endovascular procedures under ultrasound control is 1.72 times lower than under X-ray visualization. Both methods are comparable in terms of immediate clinical results and have a minimal number of complications, but the introduction of methods for endovascular correction of AVF dysfunctions under ultrasound control will significantly reduce the costs of a medical institution for the treatment of this pathology.

Key words: renal replacement therapy, permanent vascular access, arteriovenous fistula, transluminal balloon angioplasty.

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, обеспечение безопасного и эффективного сосудистого доступа с помощью артериовенозной фистулы или трансплантата является важнейшим приоритетом. Дисфункция артериовенозного доступа ассоциирована с ростом числа госпитализаций и летальностью, поэтому стратегия сохранения доступа имеет важное значение. [1].

В действующих российских клинических рекомендациях 2021 года “Хронические болезни почек” (ХБП) пациентам с ХБП С5-С5Д при гемодинамически значимом стенозе артериовенозного доступа рекомендуется преимущественно эндоваскулярное лечение с целью обеспечения адекватного кровотока (уровень доказательности 1В) [2]. Авторы рекомендаций К/DOQI 2019 также считают целесообразным использование чрескожной транслюминальной ангиопластики (ЧТА) в качестве основного лечения стенозированных поражений артериовенозной фистулы (АВФ) и артериовенозных графтов (АВГ) [3].

Однако одним из препятствий в лечении этих пациентов является потребность в оборудовании для рентгеновской визуализации, что создает повышенные требования к пространству, радиационной безопасности и расходам. Между тем, вмешательство по эндоваскулярной коррекции дисфункции АВФ под дуплексным ультразвуковым контролем может решить эти проблемы [4]. Сосудистые поражения, требующие лечения, легко визуализируются с помощью ультразвука. Процедуры, как правило, довольно просты, потребности в расходных материалах скромны, а возможные осложнения можно эффективно контролировать. Сосуды, подлежащие коррекции, расположены поверхностно и легко доступны визуализации. Для пациентов эти процедуры более комфортны, а для системы здравоохранения намного дешевле [5].

Цель работы – анализ клинико-экономической эффективности применения эндоваскулярной ангиопластики нативных артериовенозных фистул под ультразвуковым и рентгеноконтролем.

Материал и методы

Проведен клинико-экономический анализ двух групп пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), госпитализированных в БУ «Нижевартовская окружная клиническая больница» с дисфункцией артериовенозной фистулы и прооперированных с октября 2021 года по февраль 2023 года. Первой группе пациентов (n=27) проведены вмешательства под УЗ-

визуализацией, 2-й группе (n=28) – под рентгеновской визуализацией.

Пациентам 27 человек (12 мужчин и 15 женщин), средний возраст которых составил $57,12 \pm 12,95$ года, были проведены 33 процедуры эндоваскулярной коррекции доступа под УЗ-контролем, 28 пациентам (10 мужчин и 18 женщин), средний возраст которых составил $59,12 \pm 11,94$ года, были проведены 35 процедур эндоваскулярной коррекции доступа под рентгеноконтролем. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов исследуемых групп		
Показатель	УЗ-визуализация	Рентгено-визуализация
Количество пациентов	27	28
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	$4,8 \pm 0,6$	$5,4 \pm 1,3$
Количество УЗ-диагностических исследований на одну госпитализацию	0	2
Количество лабораторных тестов	1	2

Техника выполнения вмешательств под рентгено- и УЗ-визуализацией не различалась: процедуры проводились пациентам под местной анестезией, дополнительная седация не использовалась. Первые пациенты испытывали дискомфорт при раздувании баллона. Поэтому в дальнейшем мы модифицировали нашу технику: раствор тумесцентного анестетика (20 мл 1% лидокаина с адреналином и 10 мл бикарбоната натрия в 250 мл нормального физиологического раствора) инфильтрировали по длине АВФ с помощью иглы 21 калибра. При этом варианте процедура переносится пациентами очень хорошо и делает ангиопластику практически безболезненной.

Отличия были в использовании способов визуализации: при операциях под УЗ-контролем использовался ультразвуковой аппарат GE Logiq E с линейным датчиком. Операции под рентгеноконтролем проводились аппаратом Philips Azurion. Использовался контрастный йодсодержащий препарат «Ультравист», вводилось в среднем 50 мл. Продолжительность операции в обоих вариантах составляла в среднем 60 минут. Средний койко-день в обеих группах значимо не отличался.

В обоих вариантах операционное поле обрабатывалось стандартно, укрывалось стерильным бельем, устанавливался лучевой интродьюсер 6 Fr, проводилась системная гепаринизация 5000 Ед гепарина однократно, использовались стандартные периферические проводники и баллоны для ангиопластики

периферических артерий. После достижения удовлетворительного результата интродьюсер удалялся, проводился гемостаз наложением z-образного шва. При использовании рентгеновской визуализации через сутки пациенту проводилось ультразвуковое исследование с целью определения параметров кровотока и определения объемной скорости. При проведении операции под ультразвуковой визуализацией исследование не проводилось, так как параметры объемной и линейной скорости кровотока измерялись интраоперационно.

Для определения экономической эффективности использован анализ «затраты–эффективность» (cost-effectiveness ratio – CER). Данный анализ позволяет определить необходимые затраты на хирургическое лечение, имеющее клиническую и техническую эффективность и позволяющее возобновление гемодиализа через АВФ [6,7,8].

Результаты

Проанализирована клинико-экономическая эффективность каждого из методов коррекции дисфункции ПСД на основании оценки затрат медицинского учреждения на госпитализацию (хирургическое лечение).

Для сравнительного анализа экономической эффективности баллонной ангиопластики АВФ под ультразвуковым и рентгеновским контролем необходимо определить единицу эффективности каждого из методов [8]. За единицу эффективности принимается число пациентов (указывается в процентах), лечение у которых имеет клиническую и техническую эффективность и не сопряжено с периоперационными осложнениями за период госпитализации (УЗ – 95%, Rg – 95%).

Показатель эффективности (ПЭ) при УЗ-визуализации составил 736,4 руб. $ПЭ = 69960/95 = 736,4$ руб. При рентгеноконтроле – 1267,7 руб. на единицу эффективности: $ПЭ = 120440/95 = 1267,7$ руб. Проведенный анализ показал, что процедуры, выполненные под рентгеновской визуализацией более затратны и имеют среднюю стоимость 120440 руб. Эндоваскулярная коррекция сосудистого доступа с использованием ультразвуковой визуализацией имеет более высокую экономическую эффективность.

Анализ прямых медицинских затрат на одного больного представлен в табл. 2, общих медицинских затрат в табл. 3. Расчёт производился методом математического моделирования.

Увеличение стоимости процедуры отмечено при использовании рентгеновской визуализации и обусловлено: увеличением затрат на пред- и послеоперационную ультразвуковую и

лабораторную диагностику, затратами на использование йодсодержащего контрастного вещества, на амортизацию рентгенохирургического оборудования и зарплату рентгенхирургу и анестезиологу. Хотелось бы отметить, что большая доля дополнительных затрат связана с амортизацией рентгенохирургического оборудования, что составляет порядка 35000 руб. за 1 час работы в рентгенооперационной. Различий по затраченному расходному материалу (проводники, баллонные катетеры, интродьюсеры) во время операций не было. В среднем затрачивалось: 1 проводник, 2 баллонных катетера, 1 интродьюсер, 1 шприц-манометр. По длительности госпитализации группы пациентов отличались незначительно. Анализ затрат на медикаментозное сопровождение хирургического лечения показал, что в обеих группах их доля была минимальной и составила от общих затрат в 1-й группе 3,72%, во 2-й группе – 2,16%.

Таблица 2

Прямые медицинские расходы (в руб.)
на одного больного в обеих группах

Экономические затраты	УЗ-визуализация	Рентгеновизуализация
Операционные	45200,01 р.	87750,02 р.
Фармакологические	2600,00 р.	2600,00 р.
Госпитализационные (4 к/д)	14800,00 р.	14800,00 р.
На лабораторные и инструментальные исследования	7360,03 р.	15290,04 р.
Итого...	69960,04 р.	120440,06 р.

Таблица 3

Общие прямые медицинские расходы (в руб.) в обеих группах

Показатель	УЗ-визуализация	Рентгеновизуализация
Количество пациентов, чел.	27	28
Количество операций	33	35
Совокупные прямые затраты	2308680,04 р.	4215400,02 р.

Обсуждение

Интерес к методикам эндоваскулярной коррекции патологии АВФ, возникший впервые в США, обусловлен тенденцией к развитию «офисной» медицины с целью снижения глобальных расходов на здравоохранение. Для реализации этой программы были созданы финансовые преференции. Так, в 2012 году в штате Массачусетс страховое возмещение составляло 387,39 доллара США в том случае, если эндоваскулярное вмешательство на сосудистом доступе выполнялось в условиях стационара, и 2375,80 доллара США, – если подобная процедура проводилась в офисе [9]. E. Ascher et al. (штат Нью-Йорк) сообщают, что «чистая прибыль» после вычета всех расходов в 4,32 раза была выше при выполнении манипуляций в амбулаторных условиях [10].

В России этот финансовый механизм отсутствует, поскольку финансирование манипуляций, выполняемых в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара, как правило, значимо уступает стационарным услугам. Однако и в данном случае экономические преимущества очевидны. Во-первых, эндоваскулярные вмешательства под УЗ-навигацией исключают расходы, необходимые на приобретение ангиографического оборудования и обеспечение радиационной безопасности, а также расходы на контрастные вещества [11].

Во-вторых, принимая во внимание различную техническую оснащенность ангиохирургических стационаров, внедрение в арсенал сосудистого хирурга медицинских технологий, исключающих использование рентгеноэндоваскулярных методов, является привлекательным. Использование процедур коррекции ПСД под УЗ-навигацией позволит повысить доступность данного вида помощи и расширить возможности стационаров разного уровня.

В нашем исследовании отмечено снижение затрат медицинского учреждения на коррекцию дисфункции АВФ в 1,72 раза при использовании ультразвуковой визуализации, без снижения эффективности процедуры и увеличения среднего койко-дня. В группе пациентов с коррекцией ПСД под ультразвуковым контролем ни одному пациенту не потребовалась конверсия на рентгеноэндоваскулярные процедуры, что позволяет также видится создание стационаров одного дня, спе-

циализирующихся только на коррекции ПСД считать данную методику самостоятельной и рекомендовать ее как процедуру первой линии. Учитывая высокую рентабельность данных процедур, перспективным. Создание подобных центров «спасения сосудистого доступа» возможно как на базе крупных диализных центров, так и круглосуточных стационаров. Задачей данных центров будет являться кумулирование пациентов с проблемами сосудистого доступа и оказания им квалифицированной помощи.

Выводы

Эндоваскулярные процедуры под УЗ-контролем по коррекции ранней и поздней несостоятельности ПСД наряду с высокими показателями клинической и технической эффективности, свободы от реинтервенций и безопасностью, показывают также высокую экономическую эффективность.

Проведенный клинико-экономический анализ показал, что стоимость эндоваскулярных процедур, проводимых под контролем УЗИ, в 1,72 раза ниже, чем под рентгеновской визуализацией (69960,04 руб. против 120440,06 руб.). Оба метода сопоставимы по непосредственным клиническим результатам и имеют минимальное количество осложнений, однако внедрение методик эндоваскулярной коррекции дисфункций АВФ под УЗ-контролем позволят значительно снизить затраты лечебного учреждения на лечение данной патологии.

Сведения об авторах статьи:

Корнилов Дмитрий Юрьевич – врач-сердечно-сосудистый хирург, врач ультразвуковой диагностики, врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению БУ ХМАО – Югры «Нижевартовская окружная клиническая больница». Адрес: 628606, г. Нижневартовск, ул. Ленина, 18. E-mail: volinrok09@rambler.ru.

Сатин Алексей Владимирович – врач-хирург, гл. врач БУ ХМАО – Югры «Нижевартовская окружная клиническая больница». Адрес: 628606, г. Нижневартовск, ул. Ленина, 18.

Абдужалил Гиёсбек – врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению БУ ХМАО – Югры «Нижевартовская окружная клиническая больница», Адрес: 628606, г. Нижневартовск, ул. Ленина, 18.

Максимов Александр Владимирович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней постдипломного образования института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ГАУЗ РКБ МЗ РТ. Адрес: 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138. E-mail: maks.av@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. The pathogenesis of hemodialysis vascular access failure and systemic therapies for its prevention: Optimism unfulfilled / AK Viecelli [et al.] // *Semin Dial.* – 2018. – Vol. 31, No 3. – P. 244-257. doi: 10.1111/sdi.12658.
2. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // *Нефрология.* – 2021. – Т. 25, № 5. – С. 10-82.
3. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update / CE Lok [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2020. – Vol. 75, No 4, Suppl 2. – P. 1-164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
4. Ultrasound guided interventional procedures on arteriovenous fistulae / M. Napoli [et al.] // *J Vasc Access.* – 2021. – Vol. 22, 1_suppl. – P. 91-96. doi: 10.1177/1129729820977380.
5. Ultrasound-guided percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of immature arteriovenous fistulas: a day surgery regimen and clinical efficacy / QH Ni [et al.] // *Zhonghua and Xue Za Zhi.* – 2021. – Vol. 101, No 6. – P. 416-420. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200711-02088.
6. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 57525-2017 "Клинико-экономические исследования. Общие требования" [Электронный ресурс] / URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200146142?ysclid=lrth40452235217811> (дата обращения 19.01.2024)
7. ГОСТ Р 56044-2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения» [Электронный ресурс] / URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200111499?ysclid=lrthlyhr74774129200>. (дата обращения 19.01.2024)
8. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Метелкин И. А. Методология анализа «Затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* – 2012. – №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-analiza-zatraty-effektivnost-pri-provedenii-farmakoekonomicheskikh-issledovaniy> (дата обращения: 03.06.2024).
9. Ultrasound-guided angioplasty of autogenous arteriovenous fistulas in the office setting / DR Gorin [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2012. – Vol. 55, No 6. – P. 1701-5. doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.016.

10. Ascher, E. Duplex-guided balloon angioplasty of failing or nonmaturing arterio-venous fistulae for hemodialysis: a new office-based procedure / E. Ascher, A Hingorani, N. Marks // J Vasc Surg. – 2009. – Vol. 50, No. 3. – P. 594-9. doi: 10.1016/j.jvs.2009.03.061.
11. Эндovasкулярная ангиопластика нативных артериовенозных фистул с применением ультразвуковой навигации / Д.Ю. Корнилов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 82-87. doi: <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2023-29-4-82-87>.

REFERENCES

1. Viecelli AK, Mori TA, Roy-Chaudhury P, Polkinghorne KR, Hawley CM, Johnson DW, Pascoe EM, Irish AB. The pathogenesis of hemodialysis vascular access failure and systemic therapies for its prevention: Optimism unfulfilled. *Semin Dial.* 2018 May;31(3):244-257. (in Engl) doi: 10.1111/sdi.12658.
2. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek (KhBP). Nefrologiya. (*Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology*) 2021;25(5):10-82. (in Russ.)
3. Lok S.E., Huber T.S., Lee T. [et al]; KDOQI Working Group on Development of Vascular Access Guidelines. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4) (annex 2):S1-S164. (in Engl)
4. Napoli M, Bacchini G, Scarpato L, Loizzo G, Zito A. Ultrasound guided interventional procedures on arteriovenous fistulae. *J Vasc Access.* 2021 Nov;22(1_suppl):91-96. (in Engl) doi: 10.1177/1129729820977380.
5. Ni QH, Zhao YP, Liu L, Yang SF, Zhang L, Chen JQ. Ultrasound-guided percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of immature arteriovenous fistulas: a day surgery regimen and clinical efficacy. *Zhonghua and Xue Za Zhi.* February 9, 2021; 101(6): 416–420. Chinese. (in Engl) doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200711-02088.
6. Natsional'nyi standart RF GOST R 57525-2017 "Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie trebovaniya" (*National standard of the Russian Federation GOST R 57525-2017 "Clinical and economic studies. General requirements*) [Electronic resource]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200146142?ysclid=lrtfh40452235217811> (access date 19.01.2024) (in Russ.)
7. GOST R 56044-2014 «Otsenka meditsinskikh tekhnologii. Obshchie polozeniya» («*Assessment of medical technologies. General provisions*»). [Electronic resource]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200111499?ysclid=lrtflyhr74774129200>. (access date 19.01.2024) (in Russ.)
8. Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Metelkin I. A. Metodologiya analiza «Zatraty-effektivnost'» pri provedenii farmakoekonomicheskikh issledovaniy // Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya. (*Methodology of cost-effectiveness analysis when conducting pharmacoeconomic studies // Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*). 2012;4. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-analiza-zatraty-effektivnost-pri-provedenii-farmakoekonomicheskikh-issledovaniy> (access date: 03.06.2024). (in Russ.)
9. Gorin DR, Perrino L, Potter DM, Ali TZ. Ultrasound-guided angioplasty of autogenous arteriovenous fistulas in the office setting. *J Vasc Surg.* 2012 Jun; 55(6):1701-5. doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.016. Epub 2012 Jan 23. Erratum in: *J Vasc Surg.* 2012 Nov; 56(5):1488.
10. Ascher E, Hingorani A, Marks N. Duplex-guided balloon angioplasty of failing or nonmaturing arterio-venous fistulae for hemodialysis: a new office-based procedure. *J Vasc Surg.* 2009 Sep; 50(3):594-9. (in Engl) doi: 10.1016/j.jvs.2009.03.061.
11. Kornilov D.Yu., Satinov A.V., Abduzhalil G., Maksimov A.V. Endovascular angioplasty of native arteriovenous fistulas using ultrasound navigation. *Angiology and Vascular Surgery. Journal named after Academician A.V. Pokrovsky.* 2023; 29 (4): 82–7. (in Engl) doi: <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2023-29-4-82-87>.

УДК: 616.61-007.42.

© Коллектив авторов, 2024

Ю.В. Тен¹, А.И. Метальников¹, К.Р. Фролкова¹, Е.В. Пономарева¹, Н.В. Тимошенская²
**ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА
 С ПАТОЛОГИЧЕСКИ ПОДВИЖНОЙ ПОЧКОЙ И НЕФРОПТОЗОМ**
¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Барнаул
²КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства»,
 г. Барнаул

Цель – определение тактики ведения детей с патологически подвижной почкой.

Материал и методы. Было проанализировано 266 амбулаторных карт детей с ультразвуковой картиной повышенной подвижности почек. На основании полученных результатов были сформированы три группы пациентов. Первая – дети с патологической подвижностью почек менее 3% от роста ребенка, без патологических клиничко-лабораторных показателей; вторая – пациенты с подвижностью почек более 3% от роста ребенка и одним клиническим проявлением; третья – дети с подвижностью почек более 3% от роста ребенка и одним и более клиническими проявлениями, нуждающиеся в оперативном лечении.

Результаты исследования. Определены объем обследования детей с повышенной подвижностью почек по результатам сонографии и показания к оперативному лечению детей с нефроптозом.

Заключение. Определена тактика ведения детей с патологически подвижной почкой. Смещение почки более 3% от роста ребенка, установленное при сонографии, служит показанием к проведению внутривенной урографии. Обозначены степени нефроптоза на основании внутривенной урографии. Определены показания к хирургическому вмешательству, включающие: клинические проявления, результаты сонографии и внутривенной урографии.

Ключевые слова: подвижность почки, нефроптоз, внутривенная урография, стадия нефроптоза.

Yu.V. Ten, A.I. Metalnikov, K.R. Frolova, E.V. Ponomareva, N.V. Timoshenskaya
**EXAMINATION OF PEDIATRIC PATIENTS
 WITH PATHOLOGICALLY MOBILE KIDNEY AND NEPHROPTOSIS**

The aim was to determine the management tactics for children with pathologically mobile kidneys.

Material and methods. 266 outpatient records of children with an ultrasound picture of increased kidney mobility were analyzed. Based on the results obtained, three groups of patients were formed. The first - children with pathological kidney mobility less than 3% of height, without pathological clinical and laboratory parameters; the second - patients with kidney mobility more than

3% of height and one clinical manifestation; third - children with kidney mobility of more than 3% of height and one or more clinical manifestations, requiring surgical treatment.

Results. The scope of examination of children with increased kidney mobility based on the results of sonography and indications for surgical treatment of children with nephroptosis have been determined.

Conclusion. The management tactics for children with pathologically mobile kidneys have been determined. Kidney displacement of more than 3% of the child's height, as determined by sonography, is an indication for intravenous urography. The degrees of nephroptosis are indicated based on intravenous urography. Indications for surgical intervention were determined, including: clinical manifestations, results of sonography and intravenous urography.

Key words: kidney mobility, nephroptosis, intravenous urography, stage of nephroptosis.

Нефроптоз – это состояние, при котором почка становится подвижной и смещается вниз при вертикальном положении тела. В названии данной патологии отражены основные симптомы – "nephros", что в переводе с греческого означает "почка", и "ptosis", что означает "падение" или "опущение" [1]. У детей с урологической патологией частота нефроптоза составляет 4,7% [2]. Частота дистопии и нефроптоза в популяции пациентов с патологией почек не превышает 18%. Повышенная подвижность почки и нефроптоз обычно определяются у детей в периоде их интенсивного роста (пубертатном и постпубертатном периодах) [14]. Патология положения почки у детей в возрасте от 11 до 14 лет встречается в 67,5% случаев, в возрасте от 3 до 10 лет – в 32,5%.

Зачастую данная патология является случайной находкой специалистов амбулаторного звена. Дальнейшая тактика ведения пациентов с патологически подвижной почкой связана с рядом трудностей. В данной работе мы постарались осветить тактику обследования пациентов с патологически подвижной почкой.

Следует также отметить, что не каждое смещение является нефроптозом.

В нашей клинике (КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства») (АККЦОМД), г. Барнаул) различают понятие повышенная подвижность почки, первично диагностируемая при помощи ультразвукового исследования, и нефроптоза, наличие и степень которого диагностируется по результатам внутривенной урографии с нагрузкой (10 приседаний) [14]. Эхографическое исследование почек позволяет получить информацию об их анатомии и функциональном состоянии. При помощи сонографии можно определить размеры почек, оценить их строение, форму, контуры, а также выявить наличие отклонений в структуре и экзогенности почек и паранефральной клетчатки [9,10,11,12]. Кроме того, ультразвуковое исследование позволяет изучить состояние сосудов почек при использовании доплерографии. При этом особое внимание уделяется анатомии почечных сосудов, таких как почечные артерии и вены, и их взаиморасположению [6-8].

По данным внутривенной урографии при выполнении простых физических упраж-

нений и при дыхании почки могут менять локализацию. О нефроптозе можно говорить в том случае, если смещение почки в вертикальном положении тела составляет более 2-х см или при высоте двух тел позвонков и от 3 до 5 см при дыхании. В дальнейшем патологическая подвижность почки может приводить к нарушению уро- и гемодинамики и, как следствие, развитию осложнений.

Возникновению патологической подвижности почки у детей предрасполагают: низкий мышечный тонус брюшной стенки, резкая потеря массы тела, травмы поясничной области.

Специалисты на амбулаторном уровне при сонографическом исследовании часто сталкиваются с повышенной подвижностью почки, не имея дальнейшего алгоритма действий.

По данным нашей клиники 17% пациентов из всех обратившихся к специалистам амбулаторного звена (хирург, нефролог, уролог) имели повышенную подвижность почки.

Целью данной работы является определение тактики ведения детей с патологически подвижной почкой (оперативная или консервативная).

Для данной работы определены следующие задачи:

- определение объема обследования детей с эхографической картиной повышенной подвижности почек;
- анализ клинико-лабораторных и инструментальных обследований пациентов с нефроптозом;
- определение показаний к оперативному лечению детей с нефроптозом на основании проведенных обследований.

Материал и методы

Было проанализировано 266 амбулаторных карт детей с ультразвуковой картиной повышенной подвижности почек.

Всем детям было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование: осмотр; клиническое и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи; ультразвуковое и доплерографическое исследования почек и их сосудов в горизонтальном и вертикальном положениях тела пациента, экскреторная и обзорная урографии [4,5]; при необходимости мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

Средний возраст пациентов составил $15,50 \pm 0,46$ года.

Количество больных женского пола составило 67 (88,2%), больных мужского пола – 9 (11,8%).

У обследуемых пациентов правосторонний нефроптоз диагностировался чаще, чем левосторонний. С правосторонним нефроптозом было 60 (78,9%) пациентов, с левосторонним – 11 (14,5%) пациентов, двусторонний нефроптоз был обнаружен у 5 (6,6%) человек.

Результаты и обсуждение

Представленные данные могут быть использованы для определения тактики лечения нефроптоза у детей и для обоснования отбора пациентов, нуждающихся в оперативном лечении.

Определен объем обследований пациентов детского возраста с патологически подвижной почкой: осмотр, включающий сбор жалоб, анамнеза заболевания, определение антропометрических показателей и физического развития с учетом диспластических изменений. Клинико-лабораторные методы обследования: клиническое и биохимическое исследования крови, общий анализ мочи. Инструментальные методы обследования: ультразвуковое и доплерографическое исследования почек и их сосудов в горизонтальном и вертикальном положениях тела, рентгенологическое исследование почек (экскреторная и обзорная урография) [4,5].

Проведен анализ результатов обследования пациентов с нефроптозом. В результате ультразвуковой диагностики почек мы считали нормой подвижность почки до 1,8% от роста ребенка при вертикальном положении. При смещении почки в пределах от 1,8 до 3% регистрировалась повышенная ее подвижность, смещение более 3% было характерно для нефроптоза. Дислокация почки более 3% от роста ребенка, установленная при ультразвуковой диагностике, является показанием к проведению внутривенной урографии. Обозначены степени нефроптоза в зависимости от смещения в каудальном направлении по результатам внутривенной урографии. Нефроптоз I степени – смещение почки более высоты тела одного поясничного позвонка, нефроптоз II степени – смещение более двух размеров высоты тела поясничного позвонка, нефроптоз III степени – смещение более трех размеров высоты тела поясничного позвонка. Степень опущения почки определяют по количеству поясничных позвонков, на высоту которых произошло смещение. Смещение почки более чем на 1,0-1,5 позвонка указывает на нефроптоз.

Исходя из нормальной физиологической смещаемости почек, равной расстоянию R (высота тела поясничного позвонка), мы придерживались следующей рентгенологической классификации:

- опущение нижнего полюса почки в ортостазе больше R - нефроптоз I степени (рис 1.);
- 2 R - нефроптоз II степени (рис.2);
- 3 R - нефроптоз III степени (рис.3).



Рис. 1. Картина внутривенной урографии нефроптоза I степени



Рис. 2. Картина внутривенной урографии нефроптоза II степени



Рис. 3. Картина внутривенной урографии нефроптоза III степени

Выделены группы пациентов для определения дальнейшей тактики. Первая группа: дети с патологической подвижностью почек менее 3% от их роста, без патологических клинико-

лабораторных показателей, нуждающиеся в дальнейшем наблюдении и консервативном лечении. Консервативное лечение включает: лечебно-физкультурные комплексы упражнений, направленные на укрепление мышц спины и брюшного пресса; высококалорийная диета, направленная на увеличение массы тела пациента и, как следствие, на увеличение паранефральной клетчатки. Вторая группа: пациенты с подвижностью почек более 3% от их роста и одним клиническим проявлением (боль в животе или спине). Пациентам второй группы необходимо проведение внутривенной урографии. Пациенты с подвижностью почек более 3% от их роста и одним и более клиническими проявлениями (боль в животе, спине, артериальная гипертензия, рецидивирующие пиелонефриты, гидронефротическая трансформация почки на фоне нарушения пассажа мочи), II или III степень нефроптоза по результатам внутривенной урографии составили третью группу пациентов, нуждающихся в оперативном лечении.

Представленные данные позволят более четко ориентироваться врачам на амбулаторном приеме в необходимости стационарного лечения и дальнейшей хирургической такти-

ки. Учёт представленных параметров при нефроптозе позволит обоснованно проводить лечение на ранних этапах, не дожидаясь появления необратимых изменений в почечных структурах, а также исключает возможность избежать неэффективного, в конкретном случае, консервативного лечения.

Заключение

Сформированы критерии ведения детей с нефроптозом.

Пациентам с подвижностью почки менее 3% от их роста (по данным сонографии) без клинических проявлений требуются консервативные мероприятия и дальнейшее диспансерное наблюдение нефролога или детского хирурга в течение 1 года. Пациентам со смещением почки более 3% от роста по результатам ультразвукового исследования независимо от наличия клинических проявлений необходимо проведение экскреторной урографии. Оперативное лечение показано пациентам с II или III степенями нефроптоза в сочетании с одним и более клиническими проявлениями (боль в животе, спине, артериальная гипертензия, рецидивирующие пиелонефриты, гидронефротическая трансформация почки).

Сведения об авторах статьи:

Тен Юрий Васильевич – д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Адрес: 656019, г. Барнаул, ул. Гушина, 179. E-mail: ten50@bk.ru.

Метальников Антон Иванович – к.м.н., доцент, зав. кафедрой хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Адрес: 656019, г. Барнаул, ул. Гушина, 179. E-mail: ametalnikov@yandex.ru

Фролкова Карима Рахматулловна – аспирант кафедры хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Адрес: 656019, г. Барнаул, ул. Гушина, 179. E-mail: Karimafrolkova@gmail.com

Пономарева Елизавета Викторовна – студентка 5 курса педиатрический факультет ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Адрес: 656019, г. Барнаул, ул. Гушина, 179. E-mail: lizpon@yandex.ru

Тимошенская Наталья Владимировна – зав. отделением ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ «АККЦОМД». Адрес: 656019, г. Барнаул, ул. Гушина, 179.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нестеров, С.Н. Современный взгляд на проблемы нефроптоза / С.Н. Нестеров, Б.В. Ханалиев, Х.Х. Мамедов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 99-105.
2. Нефроптоз: диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие / Ф.А. Севрюков [и др.]. – Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. акад., 2015. – 56 с.
3. Нефроптоз у детей / А.А. Соловьев [и др.]. – Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1997. – 141 с.
4. Афанасьев, М.Б. Ультразвуковая семиотика некоторых урогинекологических заболеваний = Ultrasonic semiotics of certain urogenetic diseases: дис. канд. мед. наук:14.00.40. – М., 1995 г. – 127.
5. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 1 / под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 1996. – 336 с.
6. Насникова, И.Ю. Значение доплерографии в оценке нарушения уродинамики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 24 с.
7. Капустин, С.В. Ультразвуковое исследование в урологии и нефрологии / С.В. Капустин, Р. Оуен, С.И. Пяманов. – М.: МЕД-пресс-информ, 2023. – 176 с.
8. Characterisation of renal masses with colour flow Doppler ultrasonography / A. Erden [et al.] // Br. J. Urol. –1993. – Vol. 71, N 6. – P. 661-663. – doi: 10.1111/j.1464-410x.1993.tb16060.x.
9. Практическая ультразвуковая диагностика: руководство для врачей: в 5 т. Т. 2. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов мочевыделительной системы и мужских половых органов / под ред. Г.Е. Труфанова, В.В. Рязанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 224 с. – URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970439036.html> (дата обращения: 19.01.2024).
10. Бобрик, И.И. Анатомия почек человека при ультразвуковом исследовании / И.И. Бобрик, И.Н. Дугам // Врачебное дело. – 1991. – № 5. – С. 73-76.
11. Демидов, В.Н. Ультразвуковая диагностика в уронефрологии / В.Н. Демидов, Ю.А. Пытель, А.В. Амосов.–М.: Медицина, 1989.– 105 с.
12. Зубарев, А.В. Диагностический ультразвук: руководство по ультразвуковой диагностике / А.В. Зубарев. – М.: Реальное время, 1999. – 175 с.
13. Оригинальный способ нефропексии у детей / Ю.В.Тен [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2023. – № 3. – С. 28-32.
14. Измерения в детской ультразвуковой диагностике: справочник / под ред. М.И. Пыкова. – М.: Видар-М, 2018. – 961 с.

REFERENCES

1. Nesterov SN, Hanaliev BV, Mamedov NN. Modern look at the nephroptosis problem. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2014;9(2):99-105. (In Russ).

2. Sevryukov FA, [et al.] Nefroptoz: diagnostika, lechenie, profilaktika (*Nephroptosis: diagnosis, treatment, prevention: textbook*). Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State Medical Academy. 2015:56. (In Russ).
3. Solov'ev AA, [et al.] Nefroptoz u detei (*Nephroptosis in children*). Irkutsk: Irkutsk University. 1997:141. (In Russ).
4. Afanas'ev MB. Ul'trazvukovaya semiotika nekotorykh uroginekologicheskikh zabolevanii (*Ultrasonic semiotics of some urogynecological diseases*). Diss. kand. med. nauk. Moscow. 1995: 127. (In Russ).
5. Mit'kov VV, ed. Klinicheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. T. 1 (*Clinical guidelines for ultrasound diagnostics. Vol. 1*). Moscow: Vidar. 1996:336. (In Russ).
6. Nasnikova IY. Znachenie dopplerografii v otsenke narusheniya urodynamici (*The significance of Dopplerography in the assessment of urodynamic disorders*). Avtoref. diss. kand. med. nauk. Moscow. 1997:24. (In Russ).
7. Kapustin SV, Ouen R, Pimanov SI. Ul'trazvukovoe issledovanie v urologii i nefrologii (*Ultrasound examination in urology and nephrology*). Moscow: MEDpress-inform. 2023:176. (In Russ).
8. Erden A, [et al.] Characterisation of renal masses with colour flow Doppler ultrasonography. *Br. J. Urol.* 1993;71(6):661-663. (in Engl) doi: 10.1111/j.1464-410x.1993.tb16060.x.
9. Trufanov GE, Ryazanov VV, eds. Prakticheskaya ul'trazvukovaya diagnostika: rukovodstvo dlya vrachei: v 5 t. T. 2. Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevanii organov mochevydelitel'noi sistemy i muzhskikh polovyykh organov (*Practical ultrasound diagnostics: a guide for doctors: in 5 vols. Vol. 2. Ultrasound diagnosis of diseases of the urinary system and male genital organs*). Moscow: GEOTAR-Media. 2016:224. (In Russ.).
10. Bobrik II, Dugan IV. AnATOMIYA pochek cheloveka pri ul'trazvukovom issledovanii (*The anatomy of human kidneys in ultrasonic study*). Vrachebnoe delo. 1991;(5):73-76. (In Russ.).
11. Demidov VN, Pytel' YA, Amosov AV. Ul'trazvukovaya diagnostika v uronefrologii (*Ultrasound diagnostics in uronephrology*). Moscow: Meditsina. 1989:105. (In Russ).
12. Zubarev AB. Diagnosticheskii ul'trazvuk: rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike (*Diagnostic ultrasound: a guide to ultrasound diagnostics*). Moscow: Real'noe vremya. 1999:175. (In Russ).
13. Ten YV, Metal'nikov AI, Frolkova KR, Ponomareva EV. Innovative method of nephropexy in children. *Medical newsletter of Vyatka.* 2023;(3):28-32. (In Russ).
14. Pykov MI, ed. Izmereniya v detskoj ul'trazvukovoi diagnostike: spravochnik (*Measurements in pediatric ultrasound diagnostics: handbook*). Moscow: Vidar-Moscow. 2018:961. (In Russ).

УДК 616-092.18 – 618.32
© Коллектив авторов 2024

Э.Ф. Галимова¹, Ю.Ю. Громенко², А.А. Байгильдина³,
Э.М. Муратов¹, К.Ш. Галимов⁴, П.Ф. Литвицкий⁴

УРОВЕНЬ КОФЕРМЕНТА НАД⁺ В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ КАК ПРЕДИКТОР ЖЕНСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Медицинский Центр «Семья», г. Уфа

³St. Joseph University, Dar es Salaam, Tanzania

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», г. Москва

Цель. Изучить уровень и редокс-статус никотинамидных коферментов фолликулярной жидкости у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Исследование проведено на базе клиники ВРТ «Семья» г. Уфы. Обследовано 65 пациенток в возрасте от 23 до 50 лет (средний возраст 32,3±3,6 года). Основную группу составили 45 пациенток репродуктивного возраста из бесплодных супружеских пар. В группу сравнения вошли 20 фертильных женщин, обратившихся в ту же клинику для прохождения профилактического осмотра. Для измерения концентрации НАД⁺ в фолликулярной жидкости использовали колориметрический метод (NAD/NADH Cell-Based Assay Kit, Cayman Chemical) на 96-луночном планшетном анализаторе, измеряющем оптическую плотность при длине волны 450 нм. Для анализа использовали 100 мкл супернатанта фолликулярной жидкости. Редокс-потенциал (соотношение НАД/НАДН) определяли с использованием тест-системы SigmaAldrich.

Результаты исследования. При уровне НАД⁺ в интервале, равном 56-76 нмоль/мг белка фолликулярной жидкости, подтверждалась фертильность ооцитов. При концентрации НАД⁺ ниже этого диапазона диагностировали бесплодие. Разработанный способ рекомендуется применять для оценки женской фертильности в практической гинекологии и репродуктологии как эффективный метод прогнозирования развития женского бесплодия неясной этиологии.

Заключение. Предложенный и апробированный во врачебной практике способ обеспечивает повышение точности, специфичности и упрощения диагностики женского бесплодия на основе оценки редокс-потенциала ооцитов посредством определения в них уровня НАД⁺. Данный способ позволяет выявить нарушения окислительно-восстановительных процессов, в том числе сопряженных с различными формами патологии митохондрий, и процессов репарации ДНК, регуляции апоптоза и ранним старением яйцеклеток.

Ключевые слова: женское бесплодие, фолликулярная жидкость, концентрация НАД⁺, редокс-потенциал.

E.F. Galimova, Yu.Yu. Gromenko, A.A. Baigildina,
E.M. Muratov, K.Sh. Galimov, P.F. Litvitsky
**LEVEL OF COENZYME NAD⁺ IN FOLLICULAR
FLUIDS A PREDICTOR OF FEMALE FERTILITY**

The work aims to study the level and redox status of nicotinamide coenzymes in follicular fluid in women of reproductive age in various age categories.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the ART clinic "Family" in Ufa. 65 patients aged 23 to 50 years were examined (average age 32.3±3.6). The main group consisted of 45 patients of reproductive age from infertile couples. The

comparison group included 20 fertile women who applied to the same clinic for a preventive examination. To measure the concentration of NAD⁺ in follicular fluid, a colorimetric method (NAD/NADH Cell-Based Assay Kit, Cayman Chemical) was used on a 96-well flatbed analyzer capable of measuring optical density at 450 nm. 100 µl of follicular fluid supernatant was used for analysis. The redox potential (NAD/NADH ratio) was determined using the SigmaAldrich test system.

Results. At a NAD⁺ level in the range of 56-76 nmol/mg of follicular fluid protein, oocyte fertility was diagnosed. At concentrations NAD⁺ below this range, infertility is detected. The developed method is recommended to be used to assess female fertility in clinical gynecology and reproductology as an effective additional method for predicting the development of female infertility of unclear etiology.

Conclusion. The method provides an opportunity to increase the accuracy, specificity and simplify the diagnosis of infertility by evaluating the redox potential in oocytes by determining the level of NAD⁺, which makes it possible to identify violations of redox processes, including those associated with mitochondrial pathology, DNA repair, regulation of apoptosis and early aging of eggs.

Key words: female infertility, follicular fluid, NAD⁺ concentration, redox potential.

Несмотря на значительные достижения в области медицинских технологий, в настоящее время не существует стратегии лечения, которая могла бы полностью компенсировать естественное снижение фертильности женщины с увеличением ее возраста [1]. Репродуктивная функция женщин начинает угасать в возрасте 32-35 лет и заканчивается истощением фолликулов в 51-53 лет, что приводит к прогрессирующему уменьшению яичников, их фолликулярного резерва, снижению количества и качества ооцитов [2]. Специальные исследования позволили установить, что у пациенток старше 40 лет при выполнении процедуры гиперстимуляции яичников отмечаются снижение количества ооцитов и низкое качество полученного материала [3]. При использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с бесплодием неясного генеза может наблюдаться слабый или преувеличенный ответ, низкое качество яйцеклеток, синдром гиперстимуляции яичников, а также изменения в метаболизме фолликулярной жидкости. В свою очередь уменьшение количества фолликулов приводит к снижению качества и количества ооцитов, что способствует возрастному старению яичников и развитию бесплодия. Сочетание позднего планирования рождения ребенка с факторами снижения рождаемости и увеличением возраста первородящих привело к росту числа и доли женщин старше 35 лет, обращающихся в клиники ВРТ.

Митохондриальные дисфункции лежат в основе процесса старения яичников, так как митохондрии являются плацдармом многочисленных метаболических процессов в репродуктивной системе [4]. Митохондрии присутствуют в цитоплазме эукариотических клеток и генерируют большую часть клеточной энергии. Недостаточность митохондрий сопровождается изменением окислительно-восстановительного баланса и нарушением процессов биохимической адаптации, predisposing к тотальным метаболическим изменениям и клеточной патологии. Интактные митохондрии – это важнейшее условие размножения млекопитающих, поскольку дис-

функция митохондрий лежит в основе субфертильности и бесплодия [5,6].

Исследования последних лет выявили, какова существенная роль принадлежит окислительному стрессу в фолликулярной жидкости как причинного фактора женского бесплодия. Показано также, что фолликулярная жидкость содержит активные формы кислорода (АФК), антиоксидантные ферменты и низкомолекулярные неферментные антиоксиданты, которые необходимы для процесса овуляции. В физиологических условиях система антиоксидантной защиты регулирует выработку АФК и устраняет избыток свободных радикалов. Напротив, в результате неконтролируемого накопления АФК в тканях под влиянием различных факторов происходит повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК) ооцитов, что способствует образованию мутаций и полиморфизму [7].

Митохондриальные дисфункции тесно сопряжены с метаболизмом и окислительно-восстановительным статусом никотинамидных коферментов (НАД⁺ и НАДН). НАД⁺ – важнейший компонент метаболических процессов, необходимый для поддержания различных функций ооцитов, включая их рост, созревание, активацию и старение [8-11]. Значительные колебания уровня НАД⁺ непосредственно связаны с нарушением регуляции митохондрий и энергетического гомеостаза. Одним из актуальных вопросов в этой области является оценка значения изменений концентрации НАД⁺ в фолликулярной жидкости у пациенток с возрастным нарушением фертильности. Это важно при разработке методов коррекции редокс-состояния никотинамидных коферментов при проведении процедуры ВРТ [12,13].

Цель исследования: определить оптимальный уровень кофермента НАД⁺ в фолликулярной жидкости у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

В исследование включено 65 женщин в возрасте от 23 до 50 лет (средний возраст 32,3±3,6 года), обратившихся в клинику ВРТ «Семья» г. Уфы. Основную группу составили 45 пациенток репродуктивного возраста из

бесплодных супружеских пар. Все обследуемые были осмотрены акушерами-гинекологами и подписали форму информированного согласия. Процедуры клинического исследования были одобрены локальным этическим комитетом. Критериями включения женщин в основную (клиническую) группу являлись: возраст от 23 до 50 лет, наличие супруга или постоянного партнера, согласие на участие в исследовании, отсутствие детей, женское бесплодие (МКБ-10). Критерии исключения: эндометриоз, наличие бесплодия у партнера, алкогольная или наркотическая зависимость, участие в другом клиническом исследовании в последние 3 месяца. Пациентки с бесплодием были разделены на три группы: 1-ая группа – 7 женщин в возрасте 23-20 лет, 2-ая группа – 18 женщин в возрасте 31-40 лет, 3-ая группа – 20 женщин 41-50 лет. В группу сравнения вошли 20 фертильных женщин, обратившиеся в клинику для прохождения профилактического осмотра.

Взятие фолликулярной жидкости проводили с использованием влагалищного датчика и специальной насадки для пункционной иглы. Пункцию фолликулов с применением трансвагинального 4D-датчика осуществляли под контролем ультразвукового аппарата «VolusonE8». Фолликулярную жидкость аспирировали с помощью вакуум-отсоса под давлением 80 мм рт. ст. Фолликулярную жидкость вносили в стерильные разовые пробир-

ки с передачей врачу-эмбриологу для идентификации и выделения из нее ооцитов. Образцы фолликулярной жидкости были заморожены и хранились при температуре -70°C до процедуры исследования.

Концентрацию НАД^+ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) (NAD/NADH Cell-Based Assay Kit, Cayman Chemical) в соответствии с инструкцией производителя. Фолликулярную жидкость инкубировали при температуре 37°C , центрифугировали в течение 10-15 минут, надосадочную жидкость в объеме 100 мкл переносили в 96-луночный планшет. После инкубации в течение 30 минут с солями тетразолия измеряли оптическую плотность образцов при длине волны 450 нм, после чего рассчитывали концентрацию никотинамидадениндинуклеотида окисленного НАД^+ . Редокс-потенциал ($\text{НАД}/\text{НАДН}$) определяли с использованием тест-системы SigmaAldrich.

Статистический анализ проводили в программе MS Excel 2003 SPSS 12.0. для Windows.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице. Пациентки основной группы были дополнительно разделены на 3 подгруппы в зависимости от возраста. В первую подгруппу вошли пациентки в возрасте 23-30 лет (7 чел.), во вторую – в возрасте 31-40 лет (18 чел.) и в третью – в возрасте от 41 до 50 лет (20 чел.).

Таблица

Концентрация НАД^+ и соотношение $[\text{НАД}^+]/[\text{НАДН}]$ в фолликулярной жидкости обследованных женщин различного возраста ($M \pm m$)

Показатель	Фертильные женщины (n=20)	Женщины из бесплодных пар (n=45)		
		23-30 лет (n=7)	31-40 лет (n=18)	41-50 лет (n=20)
Концентрация НАД^+ , нмоль/мг белка	70,57±3,11	49,86±5,17*	34,37±6,28*	28,45±5,18*
НАДН , нмоль/мг белка	198±28	402±25*	600±26*	890±30*
$\text{НАД}^+/\text{НАДН}$	4001±34	2884±25*	1280±19*	1159±15*

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Уровень НАД^+ в фолликулярной жидкости снижался статистически значимо (на 30-60%) в различных возрастных группах бесплодных пациенток по сравнению с фертильными женщинами. Напротив, концентрация НАДН статистически значимо возрастала пропорционально возрасту пациенток. Так, в группе женщин старше 40 лет этот показатель увеличивался более чем в 4 раза.

У фертильных женщин выявили существенно более высокие значения коэффициента $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$. В группах бесплодных пациенток обнаружено падение величины этого показателя на 29 - 67% относительно группы сравнения. Как видно из таблицы, наибольшее уменьшение коэффициента $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ в

фолликулярной жидкости отмечалось в третьей возрастной группе женщин старше 40 лет.

По литературным данным дефицит окисленной формы НАД и снижение редокс-потенциала никотинамидных коферментов влекут за собой целый ряд негативных последствий на уровне тканей, клеток и отдельных их компарментов [14]. Принимая во внимание результаты настоящего исследования, можно предположить, что низкий уровень НАД^+ и значительные колебания окислительно-восстановительного состояния фолликулярной жидкости сочетаются со снижением жизнеспособности ооцитов. Это является следствием ингибирования процессов окислительного фосфорилирования, нарушения формирования

мейотического веретена и, как итог, – уменьшения преимплантационного потенциала эмбриона, что завершается неудовлетворительными результатами процедуры ВРТ [15,16].

В отличие от большинства соматических тканей, яйцеклетки млекопитающих не могут быть регенерированы резидентными стволовыми клетками-предшественниками. Пул яйцеклеток фиксируется во время внутриутробного развития и популяция яйцеклеток, не подвергаясь самообновлению. Это делает их весьма уязвимыми к возрастным изменениям и аномалиям. Потеря фолликулов вместе со снижением качества и количества ооцитов, способствует возрастному старению яичников и вторичному развитию бесплодия. Несмотря на то, что основные механизмы угасания функций яичников неизвестны, фактические данные настоящей работы свидетельствуют о том, что данный процесс ассоциирован с низким уровнем НАД⁺, дисфункцией митохондрий, падением овариального резерва, сокращением количества и качества ооцитов.

Нами установлено существенное падение концентрации НАД⁺ и изменение соотношения НАД⁺/НАДН, что является важнейшим

фактором старения яичников, сопряженным с бесплодием и препятствующим зачатию естественным путем или с помощью ВРТ. Благодаря значительным достижениям в понимании функций митохондрий и их связи с бесплодием [5,17,18] в настоящее время появляется возможность выявления этой формы патологии на более ранней стадии, что необходимо для оптимизации сроков начала и выбора конкретной методики ВРТ.

Заключение

Углубленное изучение различных аспектов состояния системы никотинамидных коферментов и зависимость от них тканевого редокс-потенциала позволяет прицельно анализировать спектр метаболитов, участвующих в энергообеспечении и других ключевых процессах в гаметах (ооцитах и сперматозоидах). Уровень НАД⁺ в фолликулярной жидкости является существенным основанием для заключения о раннем старении ооцитов, ассоциированным с повторными неудачами процедуры ЭКО. Учет этого факта будет способствовать совершенствованию методов диагностики и лечения женского и мужского бесплодия [19-22].

Сведения об авторах статьи:

Галимова Эльмира Фанисовна – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: efgalimova@mail.ru.

Громенко Юлия Юрьевна – к.м.н., главный врач ООО «Медицинский центр Семья». Адрес: 450075, г. Уфа, Россия, пр-т Октября, 73/1. E-mail: info@medufa.ru.

Байгильдина Асия Ахметовна – д.м.н., профессор, Head of Biochemistry department Saint Joseph University in Tanzania (SJUIT), College of health and allied sciences. Адрес: Dar es Salaam, United Republic of Tanzania. P.O. Box 11007. E-mail: hod_biochemistry@sjchs.sjuit.ac.tz

Муратов Эмиль Марселевич – аспирант ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: miem97@mail.ru.

Галимов Камил Шамилевич – ординатор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8. E-mail: kamil9819@mail.ru.

Литвицкий Петр Францевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8. E-mail: litvicki@mma.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. The definition of unexplained infertility: A systematic review / C. Raperport, J. Desai, D. Qureshi [et al.] // BJOG. – 2023. doi: 10.1111/1471-0528.17697.
2. Faddy, M.J. Follicle dynamics during ovarian ageing / M.J. Faddy // Mol. Cell. Endocrinol. – 2002. – Vol. 163, № 1–2. – P. 43–48.
3. Improvements in IVF in women of advanced age / N. Gleicher, V.A. Kushnir, D.F. Albertini [et al.] // J. Endocrinol. – 2016. – Vol. 230, № 1. – P. F1–F6.
4. Increasing ovarian NAD⁺ levels improve mitochondrial functions and reverse ovarian aging / Q. Yang, L. Cong, Y. Wang [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2020. – Vol. 156. – P. 1–10.
5. Research progress on mitochondrial damage and repairing in oocytes: A review / Z. Yang, S. Liu, X. Pan // Mitochondrion. – 2024. – Vol. 75. – P. 101845.
6. Роль митохондрий сперматозоидов в возникновении и развитии мужского бесплодия / П.Ф. Литвицкий, К.Ш. Галимов, Ю.Ю. Громенко [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022. – Т. 66, № 2. – С. 72–79.
7. Zhang, W. Effects of adverse fertility-related factors on mitochondrial DNA in the oocyte: a comprehensive review / W. Zhang, F. Wu // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 27.
8. NAD(+) metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus / C. Canto, K.J. Menzies, J. Auwerx // Cell Metabol. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 31–53.
9. Kasapoglu, I. Mitochondrial dysfunction and ovarian aging / I. Kasapoglu, E. Seli // Endocrinology. – 2020. – Vol. 161, № 2. – P. bqaa001.
10. The level of secondary messengers and the redox state of NAD⁺/NADH are associated with sperm quality in infertility / S.N. Galimov, E.F. Galimova, J.Y. Gromenko [et al.] // Journal of Reproductive Immunology. – 2021. – Vol. 148. – P. 103383.
11. Nicotinamide riboside supplementation ameliorated post-ovulatory oocyte quality decline / H. Li, H. Wang, J. Xu [et al.] // Reproduction. – 2022. – Vol. 165, № 1. – P. 103–111.
12. NAD(+) repletion rescues female fertility during reproductive aging / M.J. Bertoldo, D.R. Listijono, W.J. Ho [et al.] // Cell Rep. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 1670–1681.e7.
13. Способ диагностики женской фертильности; патент № 2807923 Рос. Федерация; заявл. 28.02.2023; опубл. 21.11.2023. Бюл. № 33, 8 с.

14. Cellular and Mitochondrial NAD Homeostasis in Health and Disease / J. Waddell, R. Khatoun, T. Kristian // *Cells*. – 2023. – Vol. 12, № 9. – P. 1329.
15. NADase CD38 is a key determinant of ovarian aging / Q. Yang, W. Chen, L. Cong [et al.] // *Nat. Aging*. – 2024. – Vol. 4, № 1. – P. 110-128.
16. Активация ооцитов: фундаментальные и клинические аспекты / Ю.Ю. Громенко, Э.Ф. Галимова, Д.Д. Громенко [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 77-85.
17. Altered Energy Metabolism, Mitochondrial Dysfunction, and Redox Imbalance Influencing Reproductive Performance in Granulosa Cells and Oocyte During Aging // H. Kobayashi, C. Yoshimoto, S. Matsubara [et al.] // *Reprod Sci*. – 2023. doi: 10.1007/s43032-023-01394-7.
18. Мужское бесплодие: молекулярные и иммунологические аспекты / Ш.Н. Галимов [и др.]. – М., 2020. – 208 с.
19. Study of human follicular fluid metabolomics, study of follicle development and quality eggs / Z. Sun, H. Wu, F. Lian [et al.] // *Chromatography*. – 2017. – Vol. 80. – P. 901-909.
20. Способ прогнозирования мужского бесплодия на основе анализа фрагментации ДНК сперматозоидов: патент № 2804207 Рос. Федерация; заявл. 27.04.2023; опубл. 26.09.2023.
21. The relationship between the metabolic and lipid profile in the follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization // S. Luti, T. Fiaschi, F. Magherini [et al.] // *Mol. reproduction. dev.* – 2020. – Vol. 87. – P. 986-997.
22. Молекулярные аспекты влияния комплекса Сперотон на мужскую фертильность при идиопатическом бесплодии / Ш.Н. Галимов, Р.М. Ахметов, Э.Ф. Галимова [и др.] // *Урология*. – 2017. – № 2. – С. 88-92.

REFERENCES

1. Raperport C., Desai J., Qureshi D. [et al.] The definition of unexplained infertility: A systematic review. *BJOG*. 2023. (in Engl) doi: 10.1111/1471-0528.17697.
2. Faddy M.J. Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol.Cell. Endocrinol.* 2002;163(1–2):43-48. (in Engl)
3. Gleicher N., Kushnir V.A., D.F. Albertini [et al.] Improvements in IVF in women of advanced age. *J. Endocrinol.* 2016; 230(1):F1–F6. (in Engl)
4. Yang Q., Cong L., Wang Y. [et al.] Increasing ovarian NAD+ levels improve mitochondrial functions and reverse ovarian aging. *Free Radic Biol Med.* 2020;156:1-10. (in Engl)
5. Yang Z., Liu S., Pan X. Research progress on mitochondrial damage and repairing in oocytes: A review. *Mitochondrion.* 2024;75:101845. (in Engl)
6. Litvitsky P.F., Galimov K.Sh., Gromenko Yu.Yu. [et al.] The role of sperm mitochondria in the occurrence and development of male infertility. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2022;66(2):72-79. (in Russ)
7. Zhang W., Wu F. Effects of adverse fertility-related factors on mitochondrial DNA in the oocyte: a comprehensive review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2023;21(1):27. (in Engl)
8. Canto C., Menzies K.J., Auwerx J. NAD(+) metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell Metabol.* 2015;22(1):31–53. (in Engl)
9. Kasapoglu, I., E. Seli Mitochondrial dysfunction and ovarian aging. *Endocrinology.* 2020;161(2):bqaa001. (in Engl)
10. Galimov S.N., Galimova E.F., Gromenko J.Y. [et al.] The level of secondary messengers and the redox state of NAD+/NADH are associated with sperm quality in infertility. *Journal of Reproductive Immunology.* 2021;148:103383. (in Russ)
11. Li H., Wang H., Xu J. [et al.] Nicotinamide riboside supplementation ameliorated post-ovulatory oocyte quality decline. *Reproduction.* 2022;165(1):103-111. (in Engl)
12. Bertoldo M.J., Listijono D.R., Ho W.J. [et al.] NAD(+) repletion rescues female fertility during reproductive aging. *Cell Rep.* 2020;30(6):1670–1681.e7. (in Engl)
13. Sposob diagnostiki zhenskoj fertil'nosti (*Method for diagnosing female fertility*); patent № 2807923 Ros. Federacija; zajavl, 28.02.2023; opubl. 21.11.2023;33:8. (in Russ)
14. Waddell J., Khatoun R., Kristian T. Cellular and Mitochondrial NAD Homeostasis in Health and Disease. *Cells.* 2023;12(9):1329. (in Engl)
15. Yang Q., Chen W., Cong L. [et al.] NADase CD38 is a key determinant of ovarian aging. *Nat. Aging.* 2024;4(1):110-128. (in Engl)
16. Gromenko Yu.Yu., Galimova E.F., Gromenko D.D. [et al.] Activation of oocytes: fundamental and clinical aspects. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2020;19(5):77-85. (in Russ)
17. Kobayashi H., Yoshimoto C., Matsubara S. [et al.] Altered Energy Metabolism, Mitochondrial Dysfunction, and Redox Imbalance Influencing Reproductive Performance in Granulosa Cells and Oocyte During Aging. *Reprod Sci.* 2023. (in Engl) doi: 10.1007/s43032-023-01394-7.
18. Galimov Sh.N., Bozhedomov V.A., Galimova E.F. [et al.]. Muzhskoe besplodie: molekularnye i immunologicheskie aspekty (*Male infertility: molecular and immunological aspects*). Moskva, 2020:208. (in Russ)
19. Sun Z., Wu H., Lian F. [et al.] Study of human follicular fluid metabolomics, study of follicle development and quality eggs. *Chromatography.* 2017;80:901-909. (in Engl)
20. Sposob prognozirovaniya muzhskogo besplodija na osnove analiza fragmentacii DNK spermatozoidov (*A method for predicting male infertility based on analysis of sperm DNA fragmentation*); patent № 2804207 Ros. Federacija; zajavl. 27.04.2023; opubl. 26.09.2023. (in Russ)
21. Luti S., Fiaschi T., Magherini F. [et al.]. The relationship between the metabolic and lipid profile in the follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Mol. reproduction. dev.* 2020;87:986-997. (in Engl)
22. Galimov Sh.N., Akhmetov R.M., Galimova E.F. [et al.]. Molecular aspects of the influence of the Speroton complex on male fertility in idiopathic infertility. *Urology.* 2017;2:88-92. (in Russ)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.015:616-001.4-085.2
© Коллектив авторов, 2024

А.М. Галимова¹, Н.Е. Сельский¹,
Н.С. Ахмадиев², В.Р. Ахметова², Р.А. Галимова¹
**PD-СОДЕРЖАЩЕЕ АЗОЛОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ:
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ**

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО АГЕНТА В СТОМАТОЛОГИИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Минздрава России г. Уфа

²Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского
центра Российской академии наук, г. Уфа

Расширение арсенала препаратов с противомикробными и ранозаживляющими свойствами актуально в связи с проблемой резистентности патогенных микроорганизмов к лекарственным средствам. Осуществлен синтез гетероциклического комплекса палладия со связями S-Pd-S с бис-(сульфанилметилазолил)этановым лигандом, для которого ранее были установлены низкая токсичность и гепатопротекторные свойства. Биологические испытания ранозаживляющего действия показали перспективность комплексного соединения палладия, обладающего регенеративными свойствами, в терапии челюстно-лицевой области.

Цель. Разработка нового ранозаживляющего средства, с перспективой применения в стоматологической практике в качестве репаративного препарата, обладающего высокой эффективностью, безопасностью за счет широкого спектра противовоспалительных, противомикробных, антиоксидантных и гепатопротекторных свойств.

Материал и методы. Синтез целевого соединения основан на мультикомпонентной реакции тиометилирования ацетилацетона смесью «формальдегид – 1,2-этандитиол», гетероциклизации с гидразином с последующей реакцией комплексообразования с PdCl₂. Для биоиспытаний использованы лабораторные животные (нелинейные мыши и крысы обоего пола, половозрелые), специальное оборудование для проведения операции в стерильных условиях, гистологический комплекс MICROM (Karl Zeiss, Germany), приборы, реактивы и оборудование для проведения доклинических экспериментальных исследований.

Результаты. На модели экспериментальных ран у лабораторных животных выявлено новое ранозаживляющее средство, превосходящее по репаративным свойствам актовегин и декспантенол. У нового азолового соединения Pd мультикомпонентное фармакологическое действие. Ранее доказано его гепатопротективное действие, превосходящее эффект адemetионина. Соединение палладия не оказывает негативного влияния на показатели общего и биохимического анализов крови. Результаты определения острой токсичности по Литчфилду–Вилкоксона и подострой токсичности по Лин К.К. свидетельствуют о безопасности перспективного ранозаживляющего азолового соединения палладия.

Заключение. Выявлено новое высокоэффективное азоловое соединение палладия, проявившее ранозаживляющее свойство и обладающее мультикомпонентным действием.

Ключевые слова: комплекс палладия(II), азолы, ранозаживляющие свойства, стоматология, репаративные агенты.

А.М. Galimova, N.E. Selsky,
N.S. Akhmadiev, V.R. Akhmetova, R.A. Galimova
**Pd-CONTAINING AZOLE COMPOUND: PROSPECTS
FOR USE AS A WOUND HEALING AGENT IN DENTISTRY**

Expanding the arsenal of drugs with antimicrobial and wound-healing properties is important in connection with the problem of resistance of pathogenic microorganisms to drugs. A heterocyclic palladium complex with S-Pd-S bonds with a bis-(sulfanylmethylazoly)ethane ligand was synthesized, for which low toxicity and hepatoprotective properties were previously established. Biological tests of wound-healing effects have shown the promise of a palladium complex compound with regenerative properties for therapy in the maxillofacial area.

Purpose of the study. Development of a new wound healing agent, which in the future will be used in dental practice as a reparative drug with high efficacy, safety and a wide range of pharmacological effects: anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant and hepatoprotective properties.

Material and methods. The synthesis of the target compound is based on a multicomponent reaction of thiomethylation of acetylacetone with a mixture of formaldehyde – 1,2-ethanedithiol, heterocyclization with hydrazine, followed by a complexation reaction with PdCl₂. Laboratory animals (non-linear mice and rats of both sexes, sexually mature), special equipment for performing surgery under sterile conditions, histological complex MICROM (Karl Zeiss, Germany), devices, reagents and equipment for pre-clinical experimental studies were used for biotesting.

Results. A highly effective wound healing agent has been identified, superior in reparative properties to actovegin and dexpanthenol, based on a model of experimental wounds in laboratory animals. The new azole compound Pd has a multicomponent pharmacological effect. Its hepatoprotective effect has been previously proven to be superior to the effect of ademetionin. The palladium compound does not have a negative effect on the indicators of general and biochemical blood tests. The results of the determination of acute toxicity by Litchfield-Wilcoxone and subacute toxicity by Lin K.K. indicate the safety of a promising wound-healing azole compound palladium.

Conclusion. A new highly effective palladium azole compound has been identified, which has shown wound healing properties and has a multicomponent effect.

Key words: palladium(II)complex, azoles, wound healing properties, dentistry, reparative agents.

Лекарственные средства (ЛС), обладающие репаративными свойствами, широко применяются в стоматологии. Для репаративных агентов при стоматологическом лечении важна

многофункциональность. Лекарственные средства должны обладать противомикробными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами в комплексе с другими [1]. Распространенная устойчивость к антимикробным препаратам является одной из острых проблем современной медицины. В связи с этим поиск новых агентов для борьбы с патогенными микроорганизмами, локализующимися в полости рта, является актуальной задачей.

В настоящее время широко применяются актовегин (солкосерил), декспантенол и аминокислоты. Малоизученным является класс металлосодержащих комплексов в качестве ранозаживляющих. Так, для местного назначения используется сульфадиазин серебра под торговой маркой Silvadene, способствующий подавлению инфекции и заживлению поврежденных участков кожи. Нитрат серебра при разведении 1:1000 уничтожает большинство микроорганизмов, проявляя вяжущее и противовоспалительное действие. Палладий-, золото- и платиносодержащие соединения ранее не были изучены в качестве репаративных средств.

С учетом доступности палладия в России (80% мирового запаса) [2] перспективным является изучение соединений палладия, у которых установлены уникальные цитотоксические свойства, проявляющие высокую противоопухолевую активность [3], антимикробное и антифунгицидное действие [12].

Весьма перспективными и биосовместимыми могут оказаться серосодержащие азолы в комплексе с драгметаллами. Азоловые соединения палладия подавляют развитие патогенных микроорганизмов [4], а атомы серы придают молекулам антиоксидантные свойства. Для серосодержащих азолов методом молекулярного докинга доказана противовоспалительная активность за счет ингибирования циклооксигеназ-1 и -2 [5].

Мы предположили, что конструирование молекул, содержащих фармакофорные азоловые циклы, атомы сульфидной серы и

атомы палладия, приведет к получению перспективных ранозаживляющих агентов. Нами предложен эффективный синтез целевой молекулы, в которой азоловые циклы могут варьировать в виде изоксазольных или пиразольных фрагментов, а анионы при атоме палладия – в виде хлоридов или ацетатов (рис. 1).

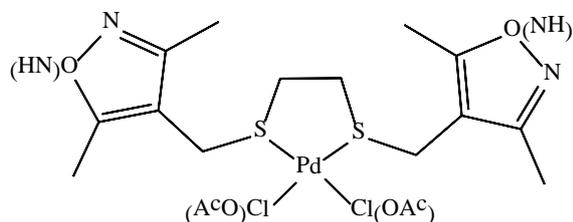


Рис. 1. Структура гетероциклических комплексов палладия (II) с бис(сульфанилметилазолил)этановым лигандом

Важным фактором является использование разработанной нами методологии «зеленого синтеза» исходных лигандов – 1,2-бис(((3,5-диметилизоксазол (пиразол)-4-ил)метил)сульфанил)этана [6], являющихся универсальными полидентатными лигандами для реакций комплексообразования. К числу «зеленых» процессов относятся мультикомпонентные реакции (МКР), позволяющие в режиме one-pot проводить многостадийные реакции без выделения и очистки интермедиатов, снижая химические отходы, ресурсы, энергозатраты [6,7].

Цель исследования – изучение регенеративных свойств палладий-содержащего соединения при экспериментальных повреждениях и сравнение с препаратами актовегин и декспантенол.

Материал и методы

Новые палладиевые соединения синтезированы в Институте нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. Получение целевого комплекса проведено согласно ранее описанной методике (рис. 2). Спектральные характеристики комплекса палладия (II) соответствовали данным, приведенным в работе [9,10].

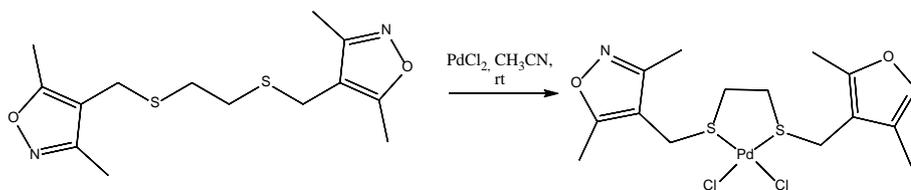


Рис. 2. Реакция комплексообразования бис(сульфанилметилизоксазолил)этана с PdCl₂

Доклинические экспериментальные исследования проводились согласно требованиям Руководства по проведению доклинических исследований ЛС [8] в Центральной научно-

исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Эксперименты на животных выполнялись с соблюдением стерильности и правил

работы с экспериментальными животными с учетом положений Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (Ст. 27), а также требований и рекомендаций «Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных» («Guide for the Care and Use of Laboratory Animals», National Academy Press, USA, 2011). Экспериментально-морфологические исследования были проведены с использованием половозрелых крыс обоего пола (n=180) с массой 250–300 г и мышей (n=100), масса 20–25 г.

Гематологические исследования и гистологическую оценку ран проводили в 1-е, 3-и, 7-е, 11-е и 21-е сутки эксперимента. Кровь животных получали путем декапитации в пробирки с ЭДТА (BD Vacutainer®, K2 EDTA 3,6 мг). Уровень эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов определяли на автоматическом гематологическом анализаторе (Sysmex KX-21N, Япония) в соответствии с инструкциями производителя. В эксперименте забор лоскута кожи с подлежащими тканями у животных осуществлялся на 3-и, 7-е, 10- и 14-е сутки. Фрагменты кожного покрова с подлежащими тканями животных фиксировались в 10% забуференном нейтральном формалине с последующей вырезкой материала. Далее выполняли стандартную гистологическую обработку. Препараты изучались с помощью светового микроскопа Zeiss Axiostar plus.

Изучение и фотографирование гистологических препаратов проводили с использованием микроскопа Leica DMD 108 со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения.

Окраска проводилась гематоксилином и эозином по общепринятым методикам на гистологическом комплексе MICROM («Карл Цейс»). Определяли индекс гистологической активности (ИГА).

Ранозаживляющие свойства нового соединения палладия изучались на моделях экспериментальных механических повреждений: линейные раны различной глубины на области спины и прямой линии живота. Контролем служили группы сравнения, получавшие препараты актовегин и декспантенол местно на область раны. В условиях общей анестезии после подготовки операционного поля (бритье и асептическая обработка) наносили по трафарету рану при помощи скальпеля и ножниц посередине выстриженного участка. Площадь единого трафарета составляла 210,5 мм². Далее

все животные были разделены на 3 опытные группы (по 10 животных в каждой): лечащие 10% мазью соединения Pd, получавшие актовегин - 10% мазь и получавшие декспантенол - 5% мазь. Группа сравнения была представлена животными рану которых обрабатывали физиологическим раствором. Группа интактных животных включена в эксперимент для проведения сравнительной оценки состояния и поведения подопытных животных. Рану обрабатывали один раз в день в один и тот же временной период (11–12 часов дня) на протяжении 14 суток. Наблюдение за опытными группами проводилось в течение 21 суток.

Площадь раны оценивали ежедневно с помощью программного комплекса «Image J» (Research Services Branch of the National Institute of Mental Health) для обработки изображений после фотографирования [13]. Используя эти измерения, рассчитали процент общего закрытия раны (% TWC) как: $[(WA_0 - WA_T) / WA_0] \times 100\%$, где WA_0 = площадь раны в день нанесения и WA_T = площадь раны в соответствующий день.

Для статистической обработки результатов применяли статистический пакет Statistica 10,0 (Stat Soft, США) для обработки результатов исследования. Критерий Шапиро-Уилка использовался для проверки на нормальность распределения фактических данных. Критерий Краскела–Уоллиса служил для проведения дисперсионного анализа. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Путём целенаправленного синтеза создано Pd-содержащее азоловое соединение, у которого ранее нами выявлена гепатопротекторная активность и низкая токсичность [9,11]. С учетом наличия в молекуле нескольких фармакофорных групп. Азоловые циклы обладают противовоспалительными и фунгицидными свойствами [4, 5], атомы серы – антиоксидантными, а комплексы палладия – антимикробными [12]. Доклинические исследования азолового комплекса палладия (II) показали безопасность и отсутствие негативных отдаленных проявлений [9]. Перспективно изучение ранозаживляющего свойства данного комплекса, уникального в плане комбинированного многогранного механизма действия.

Результаты оценки ранозаживляющего эффекта Pd-содержащего соединения в сравнении с актовегином и декспантенолом в условиях модели линейных ран на лабораторных животных представлены в табл. 1.

Динамика уменьшения площади ран у лабораторных животных

Группа животных	Показатели	День исследования			
		1-й	3-й	7-й	11-й
Контроль (физиораствор)	S, мм ²	211,4±15,3	195,4±14,7	157,5±12,5	125,7±15,0
	% заживления	-	9,2	25,5	40,6
Pd-содержащее соединение	S, мм ²	217,8±14,1	118,1±15,9	131,4±12,5	69,2±5,5 *
	% заживления	-	14,4±1,5	40,0±1,7 *	68,3±4,8 *
Актовегин	S, мм ²	218,1±15,7	200,5±4,9	155,4±12,1	94,5±12,7
	% заживления	-	9,1±0,8	20,9±1,5 *	57,0±5,1 *
Декспантенол	S, мм ²	211,5±15,5	192,4±17,2	156,7±16,1	110,4±15,7
	% заживления	-	11,4±0,9	28,7±1,1 *	50,2±4,9 *

Примечание. S – площадь раны. Уровень статистической достоверности показателей между сутками $p < 0,05$; * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой (физиологический раствор).

Из данных табл. 1 следует, что в первые трое суток наблюдения площадь линейных ран была сопоставимой. С 7-х суток лечения регистрируется достоверное увеличение площади заживления ран при применении 10% мази соединения Pd. Четко прослеживается преимущество испытуемого Pd-содержащего соединения в плане репаративного действия перед эффектами актовегина и декспантенола. Так, на 11-й день наблюдения процент заживления экспериментальных ран выглядит сле-

дующим образом: у группы животных, получавших Pd-содержащий комплекс составил 68,3±4,8, актовегин – 57,7±5,5, декспантенол – 50,2±4,9. Таким образом, установлено, что заживление экспериментальных линейных ран наиболее эффективно происходило в группах животных, получавших производное Pd.

Изучен эффект терапии механического повреждения кожного покрова у лабораторных животных на 21-й день наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительные эффекты лечения механических повреждений кожного покрова у лабораторных животных производным палладия, актовегином и декспантенолом на 21-й день

Критерий оценки	Контроль (физиораствор)	Декспантенол	Актовегин	Соединение палладия
Площадь исходной поверхности раны, см ²	0,49	0,6±0,15	0,5±0,05	0,45±0,07
Площадь эпителизации, см	0,35	0,58±0,06	0,48±0,04	0,45±0,05
Коэффициент регенерации*	0,7	0,96	0,96	1,0

*Коэффициент регенерации = Площадь эпителизации/Общая площадь повреждения.

Из данных табл. 2 следует, что практически полное заживление экспериментальных ран наблюдается во всех опытных группах с некоторым преимуществом соединения палладия.

Результаты гистологического исследования показали, что изучаемое нами соединение палладия преимущественно стимулирует фазу регенерации. На гистологических срезах тканей (кожи, подкожной клетчатки) явно прослеживается рост образования грануляционной ткани начиная с 3-7-х суток наблюдения. Поскольку раны стерильные, заживление

линейных ран идет первичным натяжением, наблюдается ровная эпителизация с полным закрытием раны к 14-21 дню.

Лабораторные анализы. Общие анализы крови свидетельствуют о том, что показатели оставались на функциональном уровне, за исключением недостоверного повышения лейкоцитов на 3-и – 4-е сутки после операции. Данные биохимического анализа крови не выявили существенных нарушений со стороны показателей под влиянием Pd-соединения и препаратов сравнения (табл. 3).

Таблица 3

Влияние палладийсодержащего соединения на показатели углеводного, липидного и азотного обмена на 14-й день лечения линейных ран животных в сравнении с актовегином и декспантенолом

Группа животных	Общий белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л
Соединение палладия	63,1±2,1	4,15±0,3	1,39±0,13	3,35±0,59	4,75±0,35
Актовегин	60,31±2,9	4,5±0,19	1,38±0,38	4,03±0,81	4,94±0,33
Декспантенол	62,2±3,1	4,4±0,21	1,29±0,19	3,91±0,72	4,88±0,29

Примечание. Статистически достоверных различий в группах нет, за исключением уровня общего белка ($p = 0,05$).

Заключение. В условии экспериментальной раны синтезировано новое высокоэффективное ранозаживляющее средство – азоловое соединение палладия. Преимущества соединения палладия – сокращение времени заживления ран в 1,5-2 раза по сравнению с актовегином и декспантенолом. Коэффициент заживле-

ния экспериментальных ран на 11-й день наблюдения составил 68,3±4,8%; 57,0±5,1%; 50,2±4,9% (соответственно – соединение Pd, актовегин, декспантенол). Заживление линейных ран происходит за счет ровной эпителизации. Полное заживление экспериментальных ран к 14±2,5 дню, у группы животных, полу-

чавших соединение Pd, получавших актовегин – к $17 \pm 3,3$ дню, получавших декспантенол – к $18 \pm 4,1$ дню. Соединение Pd стимулирует фазу регенерации, с 3-7-х суток наблюдения начинается образование грануляционной ткани. Гематологические показатели у мышей (общий анализ, биохимический анализ) не регистрировали статистически значимых отклонений от референтных значений нормы как в опытной, так и в группах сравнения.

Весомым преимуществом нового соединения палладия, проявившего выраженные ранозаживляющие свойства, является его доказанная гепатопротекторная активность, превосходящая таковую у адеметионина [9,10,11]. Стоматологические больные хирургического профиля часто нуждаются именно в активации антитоксической и стимулирующей синтез белка функции печени. Таких лечебных препаратов комбинированного фармакологического действия практически нет.

Потенциальный ранозаживляющий гепатопротектор имеет синтетическое происхождение в отличие от «стандартного» актовегина. Последний является, как известно, дериватом крови молочных телят. В ряде европейских стран (Швейцария) от него отказались по этическим, экономическим, экологическим причинам.

Проведенные исследования показали, что дальнейший биоскрининг нового Pd-содержащего соединения целесообразен для создания отечественного ЛС широкого спектра действия.

В настоящее время имеется множество ЛС, созданных для применения в хирургической стоматологической практике. Однако на сегодняшний день совершенного лекарственного препарата, обладающего многогранным механизмом действия, способствующего регенерации, практически нетоксичного, дополнительно укрепляющего гепатоциты нет. Предварительные испытания показали, что Pd-содержащее азоловое соединение, имеющее атомы серы в молекулах, может использоваться без антисептиков, антибиотиков, так как обладает собственными противомикробными свойствами, наряду с противовоспалительными. Атом палладия не проявляет негативных токсичных свойств в хелатном комплексе. Соединения Pd относятся к люминафорам. Перспективно изучать фотохромные свойства с целью создания флуоресцентно-люминарных гелей для визуального отслеживания динамики заживления ран в стоматологии.

Работа выполнена в рамках проектной части государственных заданий FMRS-2022-0074 и FMRS-2022-0079.

Сведения об авторах статьи:

Галимова Альбина Мидхатовна – аспирант кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: Alba-May@mail.ru.

Сельский Натан Евсеевич – д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: info@doctorselskiy.ru.

Ахмадиев Наиль Салаватович – к.х.н., старший научный сотрудник ИНК УФИЦ РАН. Адрес: 450075, Уфа, пр. Октября, 141. E-mail: nail-ahmadiev@mail.ru.

Ахметова Внира Рахимовна – д.х.н., профессор ИНК УФИЦ РАН. Адрес: 450075, г. Уфа, пр. Октября, 141. E-mail: vnirara@mail.ru.

Галимова Розалия Акрамовна – к.м.н., доцент кафедры гигиены ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Rosalie.Galim@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов, С.В. Распространенность травматических поражений слизистой полости рта при ортодонтическом лечении / С.В. Аверьянов, К.А. Хайрзаманова, М.А. Казакова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – №2. – С. 76-79.
2. Буслаева, Т.М. Актуальные направления развития химии и технологии платиновых металлов / Т.М. Буслаева // Вестник МИТХТ. – 2007. – Т.2, №3. – С. 5-14.
3. Synthesis, crystal structure, and in vitro evaluation of the anticancer activity of new Pt(Pd) complexes with 1-[(dimethylamino)methyl]-2-naphthol ligand / V.R. Akhmetova [et al.] // Metallomics. – 2021. – Vol. 13, №11. – P. mfab063.
4. Nickel-catalyzed multicomponent heterocyclization of 2,4-pentanedione to sulfanylmethyl-1H-pyrazoles / N.S. Akhmadiev [et al.] // Chem. Heterocycl. Comp. – 2018. – 54. – P. 344-350.
5. Synthesis, crystal structure and docking studies as potential anti-inflammatory agents of novel antipyrine sulfanyl derivatives / N.S. Akhmadiev [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2021. – Vol. 1228. – P. 129734.
6. Ахмадиев Н.С. Каталитическое тиометилирование 1,3-дикарбонильных соединений с участием альдегидов и SH-кислот: автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Уфа, 2015. – 24 с.
7. Catalytic multicomponent thiomethylation of aliphatic 1, 3-diketones as efficient one-pot synthesis of novel bis(1,3-diketone-2-ylmethylsulphanyl) alkanes / V.R. Akhmetova [et al.] // Tetrahedron. – 2015. – Vol. 71, №40. – P. 7722-7728.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2013. – 944 с.
9. Synthesis of bis(isoxazol-4-ylmethylsulfanyl)alkanes and some metal complexes as a hepatoprotective agents / V.R. Akhmetova [et al.] // Advanced Pharmaceutical Bulletin. – 2018. – Vol. 8(2). – P. 267-275.
10. Molecular docking and preclinical study of five-membered S,S- palladaheterocycle as hepatoprotective agent / N.S. Akhmadiev [et al.] // Advanced Pharmaceutical Bulletin. – 2019. – Vol. 9(4). – P. 674-684.
11. Хелатный дис-S,S-комплекс дихлорид-1,6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,5-дигидропалладия(II), проявляющий гепатопротекторную активность: патент 2612131 Рос. Федерация; заявл. 09.11.2015; опубл. 02.03.2017. Бюл. № 7. 8 с.
12. Синтез, антимикробная и антифунгицидная активность комплексов платины (II) и палладия (II) / О.В. Салищева [и др.] // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2021. – 11(4). – С. 651-662.

13. Chen, L. The murine excisional wound model: Contraction revisited/ L.Chen [et al.]// Wound Repair Regen. – 2015. – 23(6). : – C.874–877.

REFERENCES

1. Averyanov S.V., Khairzamanova K.A., Kazakova M.A. Prevalence of traumatic lesions of the oral mucosa during orthodontic treatment. Pediatric dentistry and prevention. 2017; 2: 76-79. (in Russ)
2. Buslaeva T.M. The actual directions in the chemistry and technology of platinum metals. Fine Chemical Technologies. 2007; 2(3): 5-14. (in Russ)
3. Akhmetova V.R., Bikbulatova E.M., Mescheryakova E.S., Gil'manova E.N., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A. Synthesis, crystal structure, and in vitro evaluation of the anticancer activity of new Pt(Pd) complexes with 1-[(dimethylamino)methyl]-2-naphthol ligand. Metallomics. 2021; 13(11): mfab063. (in Engl.). Doi: 10.1093/mtomcs/mfab063.
4. Akhmadiev N.S., Akhmetova V.R., Boiko T.F., Ibragimov A.G. Nickel-catalyzed multicomponent heterocyclization of 2,4-pentanedione to sulfanylmethyl-1H-pyrazoles. Chem. Heterocycl. Comp. 2018; 54: 344-350. (in Engl.). Doi: 10.1007/s10593-018-2271-5.
5. Akhmadiev N.S., Mescheryakova E.S., Khairullina V.R., Akhmetova V.R., Khalilov L.M., Ibragimov A.G. Synthesis, crystal structure and docking studies as potential anti-inflammatory agents of novel antipyrine sulfanyl derivatives. J. Mol. Struct. 2021; 1228: 129734. (in Engl.). Doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129734.
6. Ahmadiev N.S. Kataliticheskoe tiometilirovanie 1,3-dikarbonil'nyh soedinenij s uchastiem al'degidov i SH-kislot (*Catalytic thiomethylation of 1,3-dicarbonyl compounds with the participation of aldehydes and SH-acids*): avtoreferat dis.... kand. chim. nauk. Ufa, 2015:24. (in Russ)
7. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S., Starikova Z.A., Tulyabaev A.R., Mescheryakova E.S., Ibragimov A.G. Catalytic multicomponent thiomethylation of aliphatic 1, 3-diketones as efficient one-pot synthesis of novel bis(1,3-diketone-2-ylmethylsulphanyl) alkanes. Tetrahedron. 2015; 71, 40: 7722-7728. (in Engl.). Doi: 10.1016/j.tet.2015.07.055.
8. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast'pervaya (*Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part 1*). Moskva: Grif i K, 2013:944. (in Russ).
9. Akhmetova V.R., Galimova R.A., Akhmadiev N.S., Galimova A.M., Khisamutdinov R.A., Nurtdinova G.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A. Synthesis of bis(isoxazol-4-ylmethylsulfanyl)alkanes and some metal complexes as a hepatoprotective agents. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2018; Vol. 8(2): 267-275. (in Engl.). Doi: 10.15171/apb.2018.031.
10. Akhmadiev N.S., Galimova A.M., Akhmetova V.R., Khairullina V.R., Galimova R.A., Agletdinov E.F., Ibragimov A.G., Kataev V.A. Molecular docking and preclinical study of five-membered S,S- palladaheterocycle as hepatoprotective agent. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2019; 9(4): 674-684. (in Engl.). Doi: 10.15171/apb.2019.079.
11. Helatnyj cis-S,S-kompleks dihlorid-1,6-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-2,5-ditiageksan palladija(II), proyavljajushhij gepatoprotekturnuju aktivnost' (*Hepatoprotective chelate cis-S,S-complex of dichloro-di-1,6-(3,5-dimethylisoxazole-4-yl)-2,5-dithiohexane of palladium (II)*): patent 2612131 Ross. Federation; zajavl. 09.11.2015; opubl. 02.03.2017. Bjul. № 7:8. (in Russ.)
12. Salishcheva O.V., Prosekov A.Yu., Moldagulova N.E., Pugachev V.M. Platinum (II) and palladium (II) complexes: synthesis, antimicrobial and antifungal activity. Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology. 2021; 11(4): 651-662. (in Russ.) Doi: 10.21285/2227-2925-2021-11-4-651-662.
13. Chen L, Mirza R, Kwon Y, DiPietro LA, Koh TJ. The murine excisional wound model: Contraction revisited. Wound Repair Regen. 2015;23(6):874. (in Engl.).

УДК 615.072

© Коллектив авторов, 2024

С.В. Кривошеков, Д.А. Исаков, А.В. Зыкова, М.В. Белоусов
СТАНДАРТИЗАЦИЯ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
СУБСТАНЦИИ $\alpha(1,2)$ -L-РАМНО- $\alpha(1,4)$ -D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИЛУРОНАНА
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Томск

Целью работы являлась стандартизация фармацевтической субстанции $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана и разработка проекта спецификации.

Материал и методы. Объект исследования – фармацевтическая субстанция $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана *Acorus calamus* L. Подлинность устанавливалась методом инфракрасной спектроскопии. Количественное содержание определяли спектрофотометрически. Валидность методик устанавливали в соответствии с Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств и Государственной Фармакопеей РФ.

Результаты. Субстанция представляет собой белый с кремовым оттенком порошок без запаха, медленно растворимый в воде, окраска 5%-го водного раствора бледнее эталона ВУ5. В спектре содержится несколько характерных областей поглощения, отличающихся от аналогов углеводородной природы. Методика количественного определения линейна в диапазоне концентраций 0,01-0,50 мг/мл, аналитическая область – 40-240%. При оценке повторяемости методики, значения относительного стандартного отклонения находились в диапазоне 0,70-1,10%. При определении правильности процент восстановления составил 98,5-101,5%. Правильность методики определения молекулярно-массового распределения составила 4,09-4,84% (линейная модель регрессии). Содержание белка составляет менее 1,55%, тяжелых металлов и мышьяка – менее 0,0001%. Потеря в массе при высушивании составляет 2,11% для серии 011122 и 1,68% для серии 031119, pH 1% раствора – 3,05 для серии 011122 и 3,08 для серии 031119.

Выводы. Субстанция $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана *Acorus calamus* L. стандартизована по заявленным показателям, разработан проект спецификации.

Ключевые слова: водорастворимые полисахариды, валидация, метрологическое сопровождение методик.

S.V. Krivoshechekov, D.A. Isakov, A.V. Zykhova, M.V. Belousov
STANDARDIZATION OF THE ACTIVE PHARMACEUTICAL
SUBSTANCE $\alpha(1,2)$ -L-RAMNO- $\alpha(1,4)$ -D-GALACTOPYRANOSYLURONANE

The aim of the research was the standardization of the pharmaceutical substance $\alpha(1,2)$ -L-rhamno- $\alpha(1,4)$ -D-galactopyranosyluronane and the development of a draft specification.

Material and methods. The object of the study is the pharmaceutical substance $\alpha(1,2)$ -L-rhamno- $\alpha(1,4)$ -D-galactopyranosyluronane *Acorus calamus* L. Authenticity was established by infrared spectroscopy. The quantitative content was determined by spectrophotometry. The validation of the methods was established in accordance with the Guidelines for the validation of analytical Methods for testing medicines and the State Pharmacopeia of the Russian Federation.

Results. The substance is an odorless white powder with a creamy tint, slowly soluble in water, the color of 5% aqueous solution is paler than the BY5 standard. The spectrum contains several characteristic absorption regions that differ from analogues of a hydrocarbon nature. The method of quantitative determination is linear in the concentration range of 0.01-0.50 mg/ml, the analytical range is 40-240%. When assessing the repeatability of the technique, the values of the relative standard deviation were in the range of 0.70-1.10%. When determining the correctness, the recovery percentage was 98.5-101.5%. The accuracy of the method for determining the molecular weight distribution was 4.09-4.84% (linear regression model). The protein content is less than 1.55%, heavy metals and arsenic are less than 0.0001%. The weight loss during drying is 2.11 for 011122 series and 1.68% for 031119 series, the pH of 1% solution is 3.05 and 3.08 respectively.

Conclusion. The substance $\alpha(1,2)$ -L-rhamno- $\alpha(1,4)$ -D-galactopyranosyluronane *Acorus calamus* L. has been standardized according to the declared indicators, a draft specification has been developed.

Key words: water-soluble polysaccharides, validation, metrological support of methods.

Аир болотный (*Acorus calamus* L.) – многолетнее травянистое растение из рода Аирные (Acoraceae). Установлено, что водорастворимые полисахариды, выделенные из корневищ аира, обладают противоопухолевыми [1-4], гиполипидемическим, иммуностимулирующими [5-7], антиоксидантными [8] свойствами. При этом показано отсутствие острой токсичности при двукратном внутрижелудочном, подкожном и внутривенном введении [9] и общетоксических свойств при длительном парентеральном введении [10].

Ранее в СибГМУ проведены доклинические исследования нового препарата на основе $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана аира болотного (*Acorus calamus* L.), который с 2022 года находится на I фазе клинических испытаний [11-13].

Разработка новых лекарственных препаратов требует стандартизации фармацевтических субстанций (ФС), заключающейся в определении параметров качества. Кроме того, существует необходимость поддержания нормативной документации на разрабатываемые препараты в актуальном состоянии в соответствии с изменяющимися требованиями к субстанциям и готовым лекарственным формам (ГЛФ).

Согласно требованиям Государственной Фармакопеи (ГФ) фармацевтическая субстанция должна характеризоваться рядом параметров: описание, растворимость, подлинность, количественное определение и др. Кроме того, исследуемая ФС является полисахаридом, следовательно, её биологическая активность напрямую зависит от молекулярной массы и молекулярно-массовых характеристик, в связи с этим дополнительно требуется разработка методики контроля молекулярно-массового распределения.

Целью данной работы и явилась стандартизация фармацевтической субстанции $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана *Acorus calamus* L. и разработка проекта спецификации.

Материал и методы

Для приготовления растворов использовали воду Milli-Q, полученную из системы Direct-Q Ultrapure Water System от Millipore (Бедфорд, Массачусетс, США) с электропроводностью $0.054 \text{ мкСм} \times \text{см}^{-1}$. Реагенты: кислота серная (ГОСТ 4204-77, ч.д.а.), кислота сульфаминовая (ТУ 6-09-2437-79, х.ч.), карбазол (ТУ 6-09-3255-78, ч.), натрия тетраборнокислый 10-водный (ГОСТ 4199-76, ч.д.а.), натрия хлорид (ГОСТ 4233-77, х.ч.), натрия азид (ГОСТ 4168-79, ч.д.а.), калия бромид (ГОСТ 4160-74, ч.д.а.), реактив Фолина-Чокалтеу (Central Drug House, Индия). В качестве стандартных образцов использовали D-(+)-кислоту галактуроновую моногидрат $\geq 99\%$ (Sigma-Aldrich, США), декстраны в диапазоне молекулярных масс 1000-670000 Да (Sigma-Aldrich, США). Объектом исследования являлась активная фармацевтическая субстанция, произведенная в Центре внедрения технологий СибГМУ, представляющая собой полисахарид из корней и корневищ аира болотного – $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронан *Acorus calamus* L. (серии 011122, 031119)

Подлинность устанавливали методом инфракрасной спектроскопии. Запись ИК-спектров образцов субстанции и модельных смесей, таблетированных с калия бромидом, проводили на ИК-Фурье-спектрометре ФСМ 2201 («Инфраспек», Россия).

Количественное определение субстанции выполняли методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области на спектрофотометре Unico 2800 (United products & instruments, USA).

Валидность методик устанавливали в соответствии с Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств [14] и ГФ РФ.

Подготовка проб для количественного определения. Около 0,10 г (точная навеска) испытуемого образца помещали в мерную

колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 40 мл воды очищенной. После чего объем раствора в колбе доводили до метки тем же растворителем и перемешивали. Аликвоту 5,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивали (испытуемый раствор ФС, концентрация 0,1 мг/мл), 250 мкл испытуемого раствора помещали в пробирку, параллельно готовили раствор сравнения, используя 250 мкл воды очищенной. В пробирки с анализируемым и контрольным растворами добавляли 0,01 мл 4 М раствора сульфаминовой кислоты и тщательно перемешивали. Затем пробирки помещали в емкость со льдом и осторожно, по каплям, по стенке пробирки добавляли по 1,5 мл 0,25% раствора тетрабората натрия в серной кислоте, охлажденного до 4°C, не допуская нагревания смеси. Пробирки нагревали в кипящей водяной бане в течение 6 мин, после чего охлаждали до комнатной температуры. В пробирки с анализируемым и стандартным растворами добавляли 0,05 мл 0,2% раствора карбазола и помещали в кипящую водяную баню на 10 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и измеряли оптическую плотность анализируемого раствора относительно стандартного раствора при длине волны 525 ± 2 нм. Концентрацию галактуроновой кислоты определяли по калибровочному графику, построенному по стандартным растворам галактуроновой кислоты в диапазоне концентраций 0,01-0,5 мг/мл.

Молекулярно-массовое распределение определяли методом эксклюзионной хроматографии на жидкостном хроматографе Ultimate 3000 («Thermo», Германия) с рефрактометрическим детектором RI-101 («Shodex», Япония). Анализ осуществляли на колонке Ultrahydrogel 120 $7,8 \times 300$ мм, размер пор 120 \AA , размер частиц 6 мкм. Подвижная фаза – водный раствор, содержащий 0,9% натрия хлорида и 0,1% натрия азида. Объем вводимой пробы 20 мкл, скорость потока элюента 1 мл/мин, температура термостата колонки 30°C, температура ячейки детектора 40°C.

Приготовление стандартных растворов. Около 1 мг (точная навеска) рабочего стандартного образца (РСО) декстрана с установленной молекулярной массой помещали в пробирку, добавляли 1 мл подвижной фазы и перемешивали до полного растворения декстрана. Затем раствор центрифугировали при 12000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант отбирали для анализа.

Приготовление испытуемого раствора. Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещали в мерную колбу на 10 мл, приливали 5 мл подвижной фазы и перемешивали в течение 30 минут. Затем объем содержимого колбы доводили до метки тем же растворителем и перемешивали, далее раствор центрифугировали при 12000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант отбирали для анализа.

Определение белка проводили в соответствии с ОФС.1.2.3.0012 «Определение белка» по методу 2В (с предварительным осаждением белка) на спектрофотометре Unico 2800 (United products & instruments, USA) при длине волны 750 нм.

Определение тяжелых металлов и мышьяка проводили по ОФС.1.2.2.2.0012 «Тяжелые металлы» методом 1 и по ОФС.1.2.2.2.0004 «Мышьяк» методом 1. Потерю в массе при высушивании определяли по ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании» методом 1. Показатель pH раствора определяли по ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия» на анализаторе жидкости FIVE Easy F20 (Mettler Toledo, США). Степень окраски жидкостей определяли по ОФС.1.2.1.0006 «Степень окраски жидкостей» методом 2.

Результаты и обсуждение

Визуальным методом установлено, что ФС представляет собой белый с кремовым оттенком порошок без запаха. Фармацевтическая субстанция (ФС) медленно растворима в воде с образованием прозрачного вязкого раствора без запаха. Окраска 5% водного раствора субстанции менее интенсивна, чем окраска эталона ВУ5. Фармацевтическая субстанция нерастворима в органических растворителях (этанол, хлороформ, бензол).

Подлинность. В спектре содержится несколько характерных областей поглощения, отличающихся от аналогов углеводородной природы (крахмал, галактуроновая кислота и другие некрахмальные полисахариды) при волновых числах 603 ± 4 и $676 \pm 4 \text{ см}^{-1}$. Широкая интенсивная полоса $900 - 1150 \text{ см}^{-1}$ с максимумами при $1010 \pm 10 \text{ см}^{-1}$; $1050 \pm 10 \text{ см}^{-1}$; $1070 \pm 10 \text{ см}^{-1}$. Уширенные полосы низкой интенсивности $1190 - 1270 \text{ см}^{-1}$, $1350 - 1450 \text{ см}^{-1}$, $1550 - 1650 \text{ см}^{-1}$. Сдвоенная широкая полоса с максимумами $2915 \pm 10 \text{ см}^{-1}$ и $2975 \pm 10 \text{ см}^{-1}$ (см. рисунок).

Количественное определение. Определен диапазон концентрации галактуроновой кислоты, в котором наблюдается линейная зависимость оптической плотности – 0,01-0,5 мг/мл, аналитическую область методики исследовали путем изменения объема раствора

А (0,1-0,6 мл). Установлено, что график имеет линейный характер в диапазоне содержания 40-240%; коэффициент корреляции составил 0,999. Результаты валидации методики, полученные при оценке повторяемости (сходимости) методики, показали ее пригодность для определения содержания галактуроновой кислоты в субстанции $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранан *Acorus calamus* L. в диапазоне содержаний 80-120%, значения RSD лежат в диапазоне 0,70-1,10% и в диапазоне относительного доверительного интервала среднего значения – 0,74-1,16% (табл. 1).

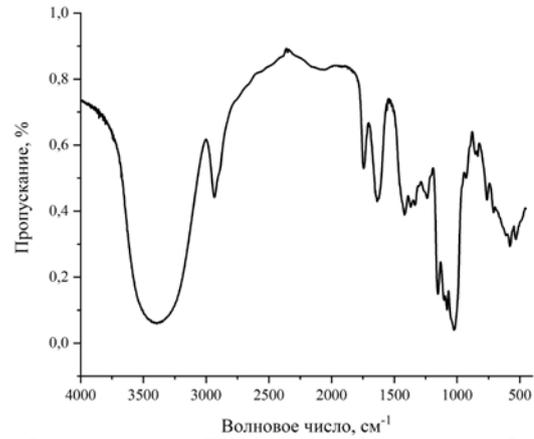


Рис. Репрезентативный ИК-спектр фармацевтической субстанции $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранана

Таблица 1

Результаты оценки метрологических характеристик методики количественного определения

Уровень содержания, %	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность		Воспроизводимость		Правильность	
	σ_r , %	ΔX	σ_R , %	ΔX	σ , %	ΔX	ε , %	ΔX
80	0,93	0,98	3,11	3,15	4,57	4,61	100,1	0,69
100	0,70	0,74	2,57	2,62	2,33	2,38	98,5	0,77
120	1,10	1,16	3,73	3,78	2,10	2,15	101,5	1,05

Относительные стандартные отклонения среднего не превышают критериев приемлемости как для внутрилабораторной прецизионности 2,57-3,73%, так и для межлабораторной прецизионности 2,10-4,57% (табл. 1).

Правильность устанавливали добавлением известного количества стандартного образца галактуроновой кислоты. Критерием приемлемости являлся средний процент восстановления при использовании растворов заданных концентраций, скорректированный на 100%, средняя величина которого должна находиться в пределах $100 \pm 5\%$. В разработанной методике процент восстановления находился в пределах 98,5-101,5 (табл. 1).

Молекулярно-массовое распределение. Для валидации методики построена калибровочная зависимость $\lg(M_w) = f(t_r)$ по результатам хроматографирования стандартных образцов декстранов с M_w : 1000, 5220, 11600, 21400, 40600, 80900, 150000, 270000, 670000 Да. Правильность методики оценивали по относительному стандартному отклонению расчетных молекулярных масс от номинальных во всем диапазоне M_w по формуле 1 (табл. 2).

Метрологические характеристики методики, определенные в эксперименте, составили от 4,09 до 4,84%, что удовлетворяет требованиям, предъявляемым к методикам в фармацевтическом анализе

$$RSD(\%) = \frac{100}{\bar{X}} * \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad (1)$$

Таблица 2

Результаты определения правильности методики молекулярно-массового распределения

Номинал	tR среднее	lg Mw среднее	Mw среднее	RSD (%)
1000	7,147	3,0053	1012	4,56
5220	6,270	3,7270	5333	4,43
11600	5,867	4,0586	11443	4,30
21400	5,539	4,3287	21317	4,37
40600	5,207	4,6014	39937	4,15
80900	4,836	4,9073	80770	4,40
150000	4,510	5,1751	149666	4,84
270000	4,204	5,4267	267119	4,01
670000	3,720	5,8251	668430	4,15

Белок. Результаты определения количественного содержания белка представлены в табл. 3. Согласно полученным экспериментальным данным, количество белковых примесей в субстанциях не превышало 1,55%.

Таблица 3

Результаты определения содержания белка, %.

Номер серии	011122	031119
Параллель 1	1,53	1,55
Параллель 2	1,20	1,18

Тяжелые металлы и мышьяк. В результате анализа установлено, что содержание тяжелых металлов и мышьяка не превышает 0,0001% для обеих серий испытуемого образца.

Потеря в массе при высушивании. Установлено, что значение показателя «потеря в массе при высушивании» составило 2,11% для серии 011122 и 1,68% для серии 031119.

Значение pH. Показатель pH 1% раствора субстанции составил 3,05 для серии 011122 и 3,08 для серии 031119.

В табл. 4 приведен проект спецификации на активную фармацевтическую субстанцию $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранона *Acorus calamus* L.

Таблица 4

Проект спецификации на активную фармацевтическую субстанцию $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранона *Acorus calamus* L.

Наименование показателя	Результат
Описание	Белый с кремовым оттенком порошок без запаха.
Растворимость	Медленно растворим в воде с образованием вязкого раствора без запаха. Нерастворим в органических растворителях (этанол, хлороформ, бензол).
Цветность	5% раствор субстанции должен выдерживать испытание при сравнении с эталоном ВУ ₅
Подлинность	Коричнево-красное окрашивание при реакции с тимолом в сернистой среде. ИК-спектр исследуемого вещества должен совпадать со спектром стандартного образца $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранона.
Молекулярно-массовое распределение	Массовая доля фракций ≥ 300 кДа не менее 10%
Белок	Не более 1,8%
Тяжелые металлы	Не более 0,0001 %
Мышьяк	Полоска бумаги из прибора с испытуемым раствором не должна быть окрашена или ее окраска не должна быть интенсивнее полоски эталонной.
Потеря в массе при высушивании	Не более 9,0 %
Микробиологическая чистота	Общее число аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) не более 10 КОЕ в 1 г. Отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи, в 1 г. Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г. Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.
Бактериальные эндотоксины	Не более 3,5 ЕЭ/мг
Количественное определение	Содержание галактуронозойной кислоты не менее 20,00%

Заключение

Метрологические характеристики методики количественного определения галактуронозойной кислоты в субстанции $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранона *Acorus calamus* L. и определения молекулярно-массовых характеристик, установленные экспериментально, удовлетворяют требованиям, предъявляемым к методикам в фармацевтическом анализе. Субстанция стандартизована по показателям: описание, растворимость, цветность, подлинность, количественное определение, молеку-

лярно-массовое распределение, содержание белка, тяжелых металлов и мышьяка, потеря в массе при высушивании, значение pH, которые вошли в проект нормативной документации на активную фармацевтическую субстанцию $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранона *Acorus calamus* L.

Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования 720000Ф.99.1.БН 62АВ30000 в рамках государственного задания № 056-00116-23-01

Сведения об авторах статьи:

Кривошеков Сергей Владимирович – к.х.н., доцент кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050. г. Томск. Московский тракт 2. стр. 7. E-mail: ksv_tsu@mail.ru.

Исаков Денис Александрович – аспирант кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050. г. Томск. Московский тракт 2. стр. 7. E-mail: den.isakov.1998@mail.ru.

Зыкова Анастасия Васильевна – аспирант кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050. г. Томск. Московский тракт 2. стр. 7. E-mail: anastasya.zykova@mail.ru.

Белоусов Михаил Валерьевич – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050. г. Томск. Московский тракт 2. стр. 7. E-mail: mvb63@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние полисахарида из *Acorus calamus* L. на экспрессию CD274 и CD326 клетками карциномы легких Льюис у мышей / К.А. Лопатина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 7. – С. 119-122.
2. Клиникова, М. Г. Природные стимуляторы цитопротекторных реакций в постхимиотерапевтический период / М. Г. Клиникова, Н. В. Турсунова, Б. В. Чуринов // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 25.
3. Experimental evidence for use of *Acorus calamus* (asarone) for cancer chemoprevention / В.К. Das [et al.] // Heliyon – 2019. – 5(5). – P. e01585.
4. Кокоев Л.А. Изучение химиопротекторной активности средств растительного происхождения на модели канцерогенеза печени и пищевода, индуцированного N-нитрозодизэтиламином: автореф. дис. канд. мед. наук. – Владикавказ, 2022, – 24 с.
5. Novel lectins from rhizomes of two *Acorus* species with mitogenic activity and inhibitory potential towards murine cancer cell lines / Bains J.S. [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2005; Vol. 5, № 9. – P.1470-8.
6. Хобракова, В.Б. Иммуномодулирующие свойства растительных глюканов при экспериментальной иммунодепрессии / В.Б. Хобракова, Д.Н. Оленников // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – № 6. – С. 103-104.

7. Кокоев, Л.А. Изучение возможных механизмов антиканцерогенного действия полисахаридов айра болотного на модели экспериментального рака печени и пищевода / Л.А. Кокоев // International Journal of Medicine and Psychology. – 2019. – Т. 2, № 4. – С. 147-152.
8. Гурьев, А.М. Исследование острой токсичности комплекса водорастворимых полисахаридов корневищ айра болотного (*Acorus calamus* L.) / А.М. Гурьев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 1. – С. 36-39.
9. Гурьев, А.М. Исследование влияния длительного введения водорастворимых полисахаридов айра болотного (*Acorus calamus* L.) на функциональные показатели лабораторных животных / А.М. Гурьев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 6. – С. 18-23.
10. Лопатина, К.А. Доклиническое исследование лекарственной формы $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранана из корневищ айра болотного *Acorus calamus* L. в онкологическом эксперименте / К.А. Лопатина [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – №1. – С. 59-63.
11. Неупокоева О.В. Изучение мутагенных свойств $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранана *Acorus calamus* L. / О.В. Неупокоева [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – №2 (60) – С. 22-23.
12. Кривошеков, С.В. Оптимизация полупромышленной технологии получения активной фармацевтической субстанции «Полистан» / С.В. Кривошеков [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – №4 (13). – С. 52-58.
13. Лопатина, К.А. Доклиническое исследование общетоксического действия $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранана *Acorus calamus* L. в форме инъекционного лекарственного / К.А. Лопатина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82. № 2. – С. 21-24.
14. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 N 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств» [Электронный ресурс] / URL: <https://rulaws.ru/acts/Reshenie-Kollegii-Evraziyskoy-ekonomicheskoy-komissii-ot-17.07.2018-N-113/> (дата обращения 10.11.2023)

REFERENCES

1. K.A. Lopatina [et al.] Effect of *Acorus calamus* L. polysaccharide on CD274 and CD326 expression by Lewis lung carcinoma cells in mice. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017; 164(7): 119-122. (In Russ).
2. Klinnikova M.G., Tursunova N.V., Churin B.V. Natural stimulators of cytoprotective reactions after chemotherapy. Modern problems of science and education. 2018;6:25 (In Russ).
3. Das B.K., Swamy A.V., Koti B.C., Gadad P.C. Experimental evidence for use of *Acorus calamus* (asarone) for cancer chemoprevention. Heliyon. 2019;5(5):e01585. (in Engl)
4. Kokoev L.A. Izuchenie khimioprofilakticheskoy aktivnosti sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya na modeli kantserogeneza pecheni i pishchevoda, inditsirovannogo N-nitrozodietilaminom (*To study the chemoprophylactic activity of herbal remedies on a model of carcinogenesis of the liver and esophagus induced by N-nitrosodiethylamine*): avtoref. dis. kand. med. nauk. Vladikavkaz, 2022:24. (In Russ).
5. Bains J.S., Dhuna V., Singh J., Kamboj S.S., Nijjar K.K., Agrewala J.N. Novel lectins from rhizomes of two *Acorus* species with mitogenic activity and inhibitory potential towards murine cancer cell lines. Int Immunopharmacol. 2005; 5(9): 1470-8. (in Engl)
6. Khobrakova V.B., Olennikov D.N. Immunomodulating properties of the plant glucans at experimental immunodepression. Acta Biomedica Scientifica. 2012; 6: 103-104. (In Russ).
7. Kokoev, L.A. The study of possible mechanisms of the anticarcinogenic actions of polysaccharides from calamus on the model of experimental liver cancer and esophagus. International Journal of Medicine and Psychology. 2019; 2(4): 147-152. (In Russ).
8. Guriyev A.M., Belousov M.V., Yusubov M.S., Akhmedzhanov R.R., Zuyeva Ye.P., Lopatina K.A. The investigation of acute toxicity of water-soluble polysaccharides extracted from calamus root (*Acorus calamus* L.). Bulletin of Siberian Medicine. 2010;9(1):36-39. (In Russ.)
9. Guriyev A.M., Belousov M.V., Akhmedzhanov R.R., Yusubov M.S., Churin A.A., Karpova G.V. An investigation of the introduction of water-soluble polysaccharides calamus root (*Acorus calamus* L.) effect on the experimental animals functions. Bulletin of Siberian Medicine. 2010;9(6):18-23. (In Russ.)
10. Lopatina K.A., Razina T.G., Zueva E.P., Krylova S.G., Gur'ev A.M., Amosova E.N., Rybalkina O.Yu., Safonova E.A., Efimova L.A., and Belousov M.V. Preclinical studies of $\alpha(1,2)$ -l-ramno- $\alpha(1,4)$ -dgalactopyranosyluronic acid from rhizomes *Acorus calamus* L. in cancer experiment. Siberian Journal of Oncology. 2015; 1: 59-63. (In Russ.)
11. Neupokoeva O.V., Lopatina K.A., Voronova O.L., Safonova E.A., Zueva E.P., Churin A.A. Mutagenic characteristics research of $\alpha(1,2)$ -l-ramno- $\alpha(1,4)$ -d-galactopyranosyluronic acid *Acorus calamus* L. Pacific Medical Journal. 2015;2(60):22-23. (In Russ.)
12. Krivoshchekov S.V., Vasil'ev A.I., Gur'ev A.M., Yusubov M.S., Belousov M.V. Optimization of industrial technology for producing of active pharmaceutical ingredient "Polystan". Drug development & registration. 2015; 4(13): 52-58. (In Russ.)
13. Lopatina, K.A., Churin A.A., Gur'ev A.M., Zueva E.P., Fomina T.I., Vetoshkina T.V., Dubskaya T.Y., Lamzina T.Y., Sadrikina L.A., Fedorova E.P., Neupokoeva O.V., Safonova E.A., Razina T.G., Krylova S.G., Amosova E.N., Rybalkina O.Y., Belousov M.V. Preclinical investigation of general toxicity of a new injection preparation of $\alpha(1,2)$ -l-ramno- $\alpha(1,4)$ -d-galactopyranosyluronic acid from *Acorus calamus* L. Experimental and clinical pharmacology. 2019; 82(2): 21-24. (In Russ.)
14. Reshenie Kollegii Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 17.07.2018 N 113 «Ob utverzhdenii Rukovodstva po validatsii analiticheskikh metodik provedeniya ispytaniy lekarstvennykh sredstv» (*Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission No. 113 dated 07/17/2018 "On approval of the Guidelines for validation of analytical methods for testing medicines"*) [Elektronicheskiye resursy] / URL: <https://rulaws.ru/acts/Reshenie-Kollegii-Evraziyskoy-ekonomicheskoy-komissii-ot-17.07.2018-N-113/> (access data 10.11.2023) (In Russ.)

УДК 615.322

© Коллектив авторов, 2024

К.А. Пупыкина, С.Р. Шамсутдинова, Г.М. Латыпова, Р.Р. Шакирова
ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ТРАВЫ
***CIRSIIUM ARVENSE* L. ПО СОДЕРЖАНИЮ ФЛАВОНОИДОВ**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования. Определение количественного содержания флавоноидов в траве бодяка полевого (*Cirsium arvense* L.), собранной в различных местообитаниях некоторых районов Республики Башкортостан.

Материал и методы. Проанализировано 60 образцов сырья травы бодяка полевого, заготовленных в лесных и луговых фитоценозах на территории Уфимского, Иглинского, Чишминского, Бирского, Благоварского и Гафурийского районов Республики Башкортостан в 2018-2021 гг. в фазу цветения. Определение количественного содержания флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии с помощью разработанной нами методики. Согласно данной методике стандартизацию исследуемого сырья по количественному содержанию суммы флавоноидов проводили в пересчете на апигенин.

Результаты. Установлено, что в большем количестве флавоноиды накапливаются в образцах бодяка полевого, заготовленных во всех шести районах Республики Башкортостан в местообитаниях, приуроченных к луговым фитоценозам с достаточной степенью освещенности и умеренной увлажненностью, в меньшем количестве – в образцах сырья, заготовленных в лесных фитоценозах. Сравнивая траву бодяка полевого, заготовленную в различных районах Республики Башкортостан, статистически значимой разницы в содержании флавоноидов не выявлено ($p \geq 0,05$), так как во всех случаях предпочтительным для бодяка полевого является равнинный рельеф.

Выводы. Определено количественное содержание флавоноидов в пересчете на апигенин в траве бодяка полевого, произрастающего в лесных и луговых фитоценозах в некоторых районах Республики Башкортостан. Достоверного различия в содержании флавоноидов в траве бодяка полевого в зависимости от района произрастания не установлено. Это связано с близким территориальным расположением выбранных районов, а также схожим равнинным рельефом, климатическими и почвенными характеристиками. Однако среди фитоценозов бодяк полевой предпочитает луговые условия местообитания.

Ключевые слова: *Cirsium arvense* L., трава, количественное определение, флавоноиды, апигенин.

K.A. Pupykina, S.R. Shamsutdinova, G.M. Latypova, R.R. Shakirova THE MAIN APPROACHES TO THE STANDARDIZATION OF THE HERB *CIRSIMUM ARVENSE* L. ACCORDING TO THE CONTENT OF FLAVONOIDS

The purpose of the study is to determine the quantitative content of flavonoids in the herb of the *Cirsium arvense* L. collected in various habitats of some regions of the Republic of Bashkortostan.

Material and methods. 60 samples of raw materials of *Cirsium arvense* L. herb harvested in forest and meadow phytocenoses on the territory of Ufimsky, Iglinsky, Chishminsky, Birsky, Blagovarsky and Gafuriysky districts of the of Republic Bashkortostan in 2018-2021 in the flowering phase were analyzed. The quantitative content of flavonoids was determined by differential spectrophotometry using a specially developed technique. According to this method, standardization of the studied raw materials according to the quantitative content of the amount of flavonoids was carried out in terms of apigenin.

Results. It was found that flavonoids accumulate in greater quantities in samples of *Cirsium arvense* L. harvested in all six regions of the Republic Bashkortostan in habitats associated with meadow phytocenoses with a sufficient degree of sun exposure and moderate moisture, in smaller quantities – in samples of raw materials harvested in forest phytocenoses. Comparing the herb of *Cirsium arvense* L. harvested in various regions of the Republic Bashkortostan, no statistically significant difference in the content of flavonoids was revealed ($p < 0,05$), since in all cases the flat terrain is preferable for *Cirsium arvense* L.

Conclusions. We have determined quantitative content of flavonoids in terms of apigenin in *Cirsium arvense* L. herb, growing in forest and meadow phytocenoses in some regions of the Republic of Bashkortostan. No significant differences in flavonoids content in *Cirsium arvense* L. herb depending on growing area were revealed. It can be due to close location of the chosen regions, as well as similar flat terrain, climate and soil characteristics. However, for *Cirsium arvense* L. meadow habitat is preferable.

Key words: *Cirsium arvense* L., herb, quantitative determination, flavonoids, apigenin.

В настоящее время внимание исследователей все больше привлекают малоизученные лекарственные растения, применяемые в нетрадиционной медицине. Примером такого растения служит бодяк полевой – *Cirsium arvense* L., семейство Asteraceae, который представляет собой полиморфный вид, характеризующийся большой вариабельностью признаков. Это многолетнее травянистое растение высотой более одного метра с мощной корневой системой. Листья жесткие, с заостренным концом, по краям зубчики, стеблевые – сидячие, ланцетные, прикорневые – глубоко-выемчатые, перисто-раздельные, снизу паути-нисто-опушенные. Соцветия – корзинки, собранные в щитковидно-метельчатое соцветие. Плод – семянка продолговатая с продольными бороздками, голая, с длинным опадающим хохолком из перистых волосков. Цвет стеблей и листьев – зеленый, цветков – лилово-розовый, плоды коричневые, запах своеобразный. Первые упоминания об этом растении были в записях известного врача династии Хань в Китае [2,3,8].

В народной медицине *Cirsium arvense* L. используется как антибактериальное, противовоспалительное, противоязвенное, тонизирующее, потогонное, противоопухолевое средство. Его используют при лечении подагры, ревматизма, неврозах, эпилепсии, болезнях пищеварительной системы, наружно при кожных заболеваниях [2,3,4].

Бодяк полевой является перспективным лекарственным растением, так как характеризуется многообразием биологических свойств. Однако недостаточные сведения о химическом составе травы бодяка полевого ограничивают его применение.

Бодяк полевой повсеместно встречается не только на территории Республики Башкортостан, но и во всех регионах России, образуя обширные заросли [2,3,7]. Известно, что на накопление биологически активных веществ в растении влияют такие экологические факторы, как минеральный состав почвы, уровень ее увлажненности и кислотности, уровень инсоляции и др. В связи с тем, что бодяк полевой относится к сорно-рудеральным растениям, то условия его произрастания могут значительно варьировать в различных местах обитания, что вполне может влиять на уровень накопления действующих веществ.

Целью исследования явилось определение количественного содержания флавоноидов в траве бодяка полевого (*Cirsium arvense* L.), собранной в различных местах обитания некоторых районов Республики Башкортостан.

Материал и методы

Объект изучения – трава бодяка полевого, собранного в фазу цветения в лесных и луговых фитоценозах на территории Уфимского, Иглинского, Чишминского, Бирского,

Благоварского и Гафурийского районов Республики Башкортостан в 2018-2021 гг.

Спектральные исследования проводили на спектрофотометре марки «Shimadzu UV-1800» в интервале длин волн 250-450 нм. Определение количественного содержания флавоноидов в траве бодяка полевого проводили по методике, разработанной нами ранее [5,6].

Согласно данной методике стандартизацию исследуемого сырья по количественному содержанию суммы флавоноидов проводили в пересчете на апигенин. Экстракция навески сырья, измельченного до частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм, проводится спиртом этиловым 40% троекратно по 30 минут на кипящей водяной бане в соотношении 1:30. В качестве комплексобразователя использовали 2% раствор алюминия хлорида в этиловом спирте в количестве 1 мл [5].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV издания с использованием критериев Стьюдента и Фишера [1].

Результаты и обсуждение

В ходе экспериментальной работы проанализировано 60 образцов сырья травы бодяка полевого, заготовленного в различных местах обитания в шести районах Республики Башкортостан в разные годы.

Уфимский, Чишминский, Иглинский и Благоварский районы расположены в цен-

тральной части Республики Башкортостан. Рельеф на их территориях представляет собой холмистую равнину с наибольшей высотой 246 м. Гафурийский район расположен южнее, его восточная часть имеет низкогорный рельеф с наибольшей высотой до 942 м, а западная – также равнинная. Бирский район расположен на северо-западе Республики Башкортостан с наибольшей высотой до 290 м. Во всех районах преобладают серые лесные (лесные фитоценозы), пойменные почвы и оподзоленные чернозёмы (луговые фитоценозы) [7].

Результаты количественного определения флавоноидов в пересчете на апигенин в траве бодяка полевого представлены в таблице. Анализируя полученные результаты, следует отметить, что в большем количестве флавоноиды накапливаются в образцах бодяка полевого, заготовленных в местообитании, приуроченном к луговым фитоценозам с достаточной степенью освещенности и умеренной увлажненностью, в меньшем количестве – в образцах сырья, заготовленных в лесных фитоценозах. Статистически значимой разницы в содержании флавоноидов в траве бодяка полевого, произрастающего в различных районах Республики Башкортостан нами не выявлено ($p \geq 0,05$), так как во всех случаях предпочтительным для бодяка полевого является равнинный рельеф.

Таблица

Содержание флавоноидов в пересчете на апигенин в траве бодяка полевого, собранного в разных местах обитания

Район заготовки и год сбора	Местообитание	Содержание флавоноидов, %	Относительная ошибка, е, %
Уфимский район (2018 г.)	Лесной фитоценоз	2,67±0,09	3,37
	Луговой –«–	2,88±0,13	4,51
Иглинский район (2019 г.)	Лесной –«–	2,13±0,05	2,35
	Луговой –«–	2,21±0,08	3,62
Чишминский район (2019 г.)	Лесной –«–	2,38±0,06	2,52
	Луговой –«–	2,54±0,07	2,76
Бирский район (2020 г.)	Лесной –«–	2,69±0,08	2,97
	Луговой –«–	2,82±0,11	3,90
Благоварский район (2020 г.)	Лесной –«–	2,32±0,05	2,15
	Луговой –«–	2,49±0,07	2,81
Гафурийский район (2021 г.)	Лесной –«–	2,58±0,09	3,49
	Луговой –«–	2,76±0,11	3,98

Заключение. По разработанной нами методике определено количественное содержание флавоноидов, в пересчете на апигенин в траве бодяка полевого, произрастающего в лесных и луговых фитоценозах в некоторых районах РБ. Достоверного различия в содержании флавоноидов в зависимости от района произрастания бодяка полевого не установле-

но, что связано с близким территориальным расположением выбранных районов, а также схожим равнинным рельефом, климатическими и почвенными характеристиками.

Однако в большем количестве флавоноиды накапливаются в образцах травы бодяка полевого, заготовленных в местообитании, приуроченном к луговым фитоценозам.

Сведения об авторах статьи:

Пупыкина Кира Александровна – д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pupykinaka@gmail.com.

Шамсутдинова Светлана Рафидовна – к.фарм.н., ассистент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svetashamsutdinova@yandex.ru.

Латыпова Гузель Минулловна – д.фарм.н., профессор кафедры фармации ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: 79177525174@yandex.ru.

Шакирова Рената Ринатовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: farenata@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронный ресурс] // Федеральная электронная медицинская библиотека. 2018. URL: <http://www.femb.ru> (дата обращения: 10.03.23).
2. Жирова, О.С. Род *Cirsium* Hill. – Бодяк / О.С. Жирова // Флора Сибири: Asteraceae. – Новосибирск: Наука, 1997. – Т. 13. – С. 213-222.
3. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные) / И.А. Губанов, К.В. Киселёва, В.С. Новиков, В.Н. Тихомиров. – М.: Изд-во КМК, Институт технологических исследований, 2004. – Т.3. – 520 с.
4. Кароматов, И.Д. Использование сорного растения Осот огородный в лечебных целях / И.Д. Кароматов, А.Т. Абдувохидов // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 5. – С. 57-62.
5. Способ количественного определения суммы флавоноидов в траве бодяка полевого: патент Рос. Федерации № 2786835 С1; заявл. 27.07.2022; опубл. 26.12.2022; Бюл. № 36. 12 с.
6. Шамсутдинова, С.Р. Валидация методики количественного определения флавоноидов в траве бодяка полевого / С.Р. Шамсутдинова, К.А. Пупыкина, Е.В. Красюк, Л.В. Старцева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – № 6. – С. 36-41.
7. Республика Башкортостан. Общие географические и исторические сведения [Электронный ресурс]. URL: https://www.mnr.gov.ru/activity/regions/respublika_bashkortostan/?sphrase_id=552234 (дата доступа 5.09.2023).
8. Recent research progress of *Cirsium* medicinal plants in China / Wei Luo, Bei Wu, Liangjie Tang [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. -Ireland, 2021. – P. 280-286.

REFERENCES

1. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii XIV izd. (*The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV ed.*) [Electronic resource]. Federal Electronic Medical Library. 2018. URL: <http://www.femb.ru> (date of reference: 03/10/23). (in Russ)
2. Zhirona O.S. Rod *Cirsium* Hill. – Bodjak (Genus *Cirsium* Hill. – Bodyak). Flora Sibiri: Asteraceae. Novosibirsk: Nauka, 1997; 13: 213–222. (in Russ)
3. Gubanov I.A., Kiseleva K.V., Novikov B.S., Tikhomirov V.N. Illjustrirovannyj opredelitel' rastenij Srednej Rossii. Pokrytosemnyje (dvudol'nye: razdel'nolepestnyje) (*Illustrated determinant of plants of Central Russia. Angiosperms (dicotyledonous: separate)*). Moskva: Izd-vo KMK, Institut tehnologicheskikh issledovanij, 2004; 3:520. (in Russ)
4. Karomatov I.D., Abdvokhidov A.T. The use of a weed plant *Oset* ogorodny for medicinal purposes. *Biology and integrative medicine*. 2017; 5: 57-62. (in Russ)
5. Sposob kolichestvennogo opredelenija summy flavonoidov v trave bodjaka polevogo (*A method for quantifying the amount of flavonoids in the grass of field bodyak*): patent Ros. Federacii № 2786835 S1; zajavl. 27.07.2022; opubl. 26.12.2022; Bjul. № 36:12. (in Russ)
6. Shamsutdinova S.R., Pupykina K.A., Krasjuk E.V., Startseva L.V. Validation of the methodology for the quantitative determination of flavonoids in the grass of the field bodyak. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021; 6: 36-41. (in Russ)
7. Respublika Bashkortostan. Obshhie geograficheskie i istoricheskie svedenija (*The Republic of Bashkortostan. General geographical and historical information*) [Electronic resource]. URL: https://www.mnr.gov.ru/activity/regions/respublika_bashkortostan/?sphrase_id=552234 (access date 09/5/2023). (in Russ)
9. Wei Luo, Bei Wu, Liangjie Tang [et al.] Recent research progress of *Cirsium* medicinal plants in China. *Journal of Ethnopharmacology*, Ireland, 2021: 280-286/ (in Engl)

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 615.281.9

© Л.И. Сотникова, Е.Е. Лоскутова, М.М. Курашов, 2024

Л.И. Сотникова, Е.Е. Лоскутова, М.М. Курашов
**ПРОБЛЕМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
 В АМБУЛАТОРНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**
*ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
 имени Патриса Лумумбы», г. Москва*

Во всем мире одной из важнейших проблем терапии противомикробными препаратами системного действия является антимикробная резистентность. Кроме того, при назначении антибактериальной терапии педиатрическим пациентам необходимо с особым вниманием решать вопросы выбора оптимальной дозировки и режима дозирования.

Целью данной работы была оценка рациональности назначений антибактериальных препаратов в амбулаторной педиатрической практике.

Материал и методы. Для проведения исследования была разработана методика, включающая в себя структурный анализ назначений лекарственных препаратов (ЛП) в амбулаторной педиатрической практике, выявление случаев off-label – назначений антибактериальных препаратов и формулировку предложений по рациональному их использованию.

Результаты. Установлено, что из назначенных антибактериальных препаратов системного действия чаще всего назначалась комбинация амоксицилина с клавулановой кислотой – 56,3% от числа назначений в группе J01. Ни один из назначенных ЛП данной группы не имеет статус «детский». От общего числа назначений препаратов из группы J01 14,0% было отнесено к off-label. Таким образом, несмотря на широкий выбор антибактериальных ЛП, представленных на фармацевтическом рынке, встречаются случаи назначения данных ЛП не по инструкции.

Ключевые слова: антибактериальные лекарственные препараты, антибиотики, назначения не по инструкции, педиатрия.

L.I. Sotnikova, E.E. Loskutova, M.M. Kurashov
**PROBLEMS OF ANTIBACTERIAL
 THERAPY IN OUTPATIENT PEDIATRIC PRACTICE**

Worldwide, one of the most important problems in therapy with systemic antimicrobials is antimicrobial resistance. In addition, when prescribing antibacterial therapy to pediatric patients, it is necessary to pay special attention to the selection of the optimal dosage and dosage regimen.

The purpose of this work was to assess the rationality of prescribing antibacterial drugs in outpatient pediatric practice.

Materials and methods. To conduct the study, a methodology was developed that included a structural analysis of drug prescriptions in outpatient pediatric practice, identifying cases of off-label prescriptions of antibacterial drugs and formulating proposals for rational use.

Results. It was found that of the prescribed systemic antibacterial drugs, the combination of amoxicillin with clavulanic acid was most often prescribed (56.3% of the number of prescriptions in group J01). None of the prescribed drugs in this group has “children’s” status. Of the total number of prescriptions for drugs from group J01, 14.0% were classified as off-label. Thus, despite the wide range of antibacterial drugs currently available on the pharmaceutical market, there are cases of these drugs being prescribed outside the instructions.

Key words: antibacterial drugs, antibiotics, off-label prescriptions, pediatrics.

Во всем мире медицинские и фармацевтические специалисты пытаются бороться с одной из важнейших проблем современного здравоохранения – антибиотикорезистентностью [1,2,3,4]. Возникновение резистентности к антимикробным лекарственным препаратам (ЛП), включая антибиотики, обусловлено несколькими причинами, основная из которых бесконтрольное и нерациональное использование антимикробных ЛП [5]. В педиатрической практике наиболее важным фактором возникновения антибиотикорезистентности является неверный подбор ЛП при лечении инфекций дыхательных путей [6]. В нашей стране для борьбы с проблемой развития устойчивости к антимикробным ЛП распоряжением Правительства была утверждена стратегия предупреждения распространенности антимикробной резистентности на период до

2030 года. Целью данной стратегии является предупреждение и ограничение распространения антимикробной резистентности на территории Российской Федерации [7]. На данный момент в России отмечаются рост рынка антибактериальных препаратов и увеличение потребления этих ЛП преимущественно за счет препаратов на основе комбинации амоксицилина и клавулановой кислоты и цефтриаксона [8,9].

По данным маркетингового агентства DSM Group в структуре продаж ЛП по анатомо-терапевтической химической (АТХ) классификации за 2022 год доля группы J «Противомикробные препараты системного действия» в натуральном объеме составила 10,65%, что является пятым значением по всем АТХ-группам первого уровня. В стоимостном объеме доля данной группы состави-

ла 13,79%, что было третьим показателем после групп L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» (17,28%) и А «Пищеварительный тракт и обмен веществ» (14,39%) [10]. Именно противомикробные ЛП чаще всего являются причиной возникновения серьезных нежелательных реакций (СНР) в педиатрической практике. Авторы данной статьи отмечают, что при назначении ЛП off-label (не по инструкции) вероятность развития СНР выше, чем когда ЛП используется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (ИМП). Антимикробные ЛП применяются off-label у детей наиболее часто [11]. Из антибиотиков первое место по причинам возникновения нежелательных лекарственных реакций у детей занимают бета-лактамы антибиотиков [12].

Врачи до сих пор сталкиваются с некоторыми проблемами при назначении антибактериальной терапии педиатрическим пациентам, например выбор оптимальной дозировки и режима дозирования [13,14].

Целью данной работы являлась оценка рациональности назначений антибактериальных препаратов в амбулаторной педиатрической практике.

Материал и методы

Информационная база исследования включала 32857 назначений ЛП, сделанных врачами различных специальностей (педиатрами, кардиологами, неврологами, офтальмологами и т.д.), детям от 0 до 17 лет в феврале 2022 года в педиатрических клиниках г. Москвы. Предметом исследования были назначения антибактериальных ЛП в амбулаторной педиатрической практике. При анализе назначений были использованы такие методы, как: статистический, графический, контент-анализ. Поиск информации проводился в электронных научных библиотеках «eLIBRARY» и «Scopus», также использовался Государственный реестр лекарственных средств.

Для проведения исследования была разработана методика, включающая в себя следующие этапы: 1) структурный анализ назначений ЛП в амбулаторной педиатрической практике; 2) анализ назначений антибактериальных препаратов, относящихся по второму уровню АТХ-классификации к J01 «Антибактериальные препараты системного действия»; 3) выявление случаев off-label-назначений антибактериальных препаратов; 4) формулировка выводов и предложений.

Результаты и обсуждения

Среди исследованных 32857 (3,2%) назначений ЛП (1052 назначения) приходи-

лись на препараты, относящиеся по первому уровню АТХ-классификации к группе J «Противомикробные препараты системного действия». Распределение назначений пациентам по возрастным группам было следующее: новорожденные (0 – 27 дней) – 0,3% (3 назначения); дети грудного и младшего возраста (1 – 23 месяца) – 13,5% (142 назначения); дети дошкольного возраста (2 – 5 лет) – 50,9% (536 назначений); пациенты школьного возраста (6 – 11 лет) – 27,4% (288 назначений); пациенты подросткового возраста (12 – 17 лет) – 7,9% (83 назначения).

Установлено, что на втором уровне АТХ-классификации большая часть назначений относится к группе J01 «Антибактериальные препараты системного действия» – 83,8%, далее идут препараты из групп J05 «Противовирусные препараты системного действия» – 12,4% и J02 «Противогрибковые препараты системного действия» – 3,8%. Лекарственные препараты, которые относятся к группам J04 «Препараты, активные в отношении микобактерий», J06 «Иммунные сыворотки и иммуноглобулины» и J07 «Вакцины» в исследуемой выборке не выявлено.

Далее был проведен анализ ассортимента ЛП третьего уровня АТХ классификации для группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия», так как эта группа была наибольшей по количеству назначений. На этом уровне наиболее часто назначались ЛП из группы J01C «Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины». (табл. 1.). Из назначенных антибактериальных препаратов системного действия чаще всего использовалась комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой – 56,3% от числа назначений в группе J01. Данное сочетание действующих веществ (ДВ) встречалось в таких лекарственных формах, как: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (75,7% от общего числа назначений данной комбинации ДВ); гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь (12,7%); таблетки диспергируемые (7,4%); таблетки, покрытые пленочной оболочкой (4,2%).

Всего в исследуемой выборке было 18 антибактериальных препаратов из группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия» (табл. 1). Из них 11 ЛП входят в примерный перечень основных лекарственных средств для детей Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и 13 – в Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП. Установлено, что ни один из назначенных ЛП данной группы не имел статус «детский».

Таблица 1

Анализ назначений ЛП по третьему уровню АТХ-классификации			
Код АТХ	Группа АТХ	Международное непатентованное наименование	Назначения ЛП, %
J01A	Тетрациклины	Доксициклин	1,5
J01C	Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины	Амоксициллин	1,0
		Бензилпенициллин	0,7
		Амоксициллин + Клавулановая кислота	56,3
J01D	Другие бета-лактамы антибактериальные препараты	Цефуросим	11,4
		Цефиксим	10,0
J01E	Сульфаниламиды и триметоприм	Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм)	0,8
J01F	Макролиды, линкозамиды и стрептограммины	Джозамицин	3,6
		Кларитромицин	4,4
		Азитромицин	3,6
J01M	Антибактериальные препараты производные хинолона	Офлоксацин	0,1
		Ципрофлоксацин	0,6
		Левифлоксацин	0,2
J01X	Другие антибактериальные препараты	Метронидазол	0,8
		Фуразидин	3,7
		Фуразолидон	0,1
		Гидроксиметилхиноксалиндиоксид	0,2
		Сангвинарина гидросульфат + Хелеритрина гидросульфат	1,0
Всего назначений			100

На третьем этапе исследования нами были рассмотрены случаи назначения антибактериальных ЛП детям не по инструкции. От общего числа назначений препаратов из группы J01 14,0% мы отнесли к off-label. В данном исследовании к off-label относились случаи, когда ЛП назначался детям в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по медицинскому применению (ИМП) препарата (табл. 2.).

Для предотвращения распространения антибактериальной устойчивости ВОЗ выпустила классификацию антибиотиков, в которой препараты разделены на 3 группы: доступные (Access), поднадзорные (Watch) и резервные (Reserve). Антибиотики из группы

«доступные» имеют широкий спектр активности против наиболее часто встречающихся патогенов и обладают более низким потенциалом развития устойчивости. В группе «поднадзорные» антибиотики имеют наиболее высокий потенциал развития резистентности. Антибиотики из третьей группы «резервные» должны рассматриваться к применению только в крайних случаях при заболеваниях, вызванных микроорганизмами со множественной резистентностью, когда не остается другой альтернативы [3]. В нашем исследовании 38,9% антибиотиков входят в группу «доступные», 44,4% входят в группу «поднадзорные», остальные отсутствуют в классификации ВОЗ.

Таблица 2

Лекарственные препараты, назначаемые off-label		
Международное непатентованное наименование	Лекарственная форма	Противопоказания детям (в соответствии с ИМП)
Доксициклин	Таблетки диспергируемые	до 8 лет
Амоксициллин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	до 13 –«–
Бензилпенициллин	Порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения	до 12 –«–
Амоксициллин + Клавулановая кислота	Таблетки диспергируемые	до 12 –«–
	Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь	до 12 –«–
Офлоксацин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	до 18 –«–
Ципрофлоксацин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	до 5 –«–
Левифлоксацин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	до 18 –«–
Метронидазол	Таблетки	до 6 –«–
Фуразидин	Таблетки	до 18 –«–
Гидроксиметилхиноксалиндиоксид	Капли ушные	до 18 –«–

Заключение

Проведенный анализ назначений антибактериальных препаратов в амбулаторной педиатрической практике позволяет сделать вывод о том, что несмотря на широкий выбор ЛП, представленных на фармацевтическом рынке, встречаются случаи назначения препа-

ратов, не соблюдая инструкции. Для рационализации антибиотикотерапии считаем целесообразным внесение антибактериальных препаратов в предложенные нами рекомендации для медицинских и фармацевтических работников, а именно в «Список ЛП, которые необходимо назначать с осторожностью в педиат-

рической практике». Данный список включает в себя в том числе информацию о возрастных ограничениях, рекомендации о возможности или невозможности назначения ЛП детям и обоснования данных рекомендаций (в соответствии с ИМП, а также с данными зарубежных и отечественных источников литературы).

Сведения об авторах статьи:

Сотникова Людмила Игоревна – ассистент кафедры управления и экономики фармации Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Email: trubnikova_li@pfur.ru.

Лоскутова Екатерина Ефимовна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Email: loskutova_ee@pfur.ru.

Курашов Максим Михайлович – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Email: kurashov_mm@pfur.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зырянов, С.К. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии / С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 3-4. – С. 81-91.
2. Kidney Transplantation in Abernethy Malformation: A Case Report / T. Kruzyna [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2022. – Vol. 54, № 4. – P. 1155-1157.
3. Anaba, A. Antibiotic use in paediatrics / A. Anaba, A.B. Adenuga // Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy. – 2021. – Vol. 1. doi: 10.1016/j.rcsop.2021.100003.
4. Савченкова, Л.В. Фармакоэпидемиологический мониторинг самолечения антимикробными препаратами в Республике Таджикистан / Л.В. Савченкова, М.Н. Саидова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, №3(93). – С. 65-71.
5. Appropriateness of antibiotic prescriptions during hospitalization and ambulatory care: a multicentre prevalence survey in Korea / Park S.Y. [et al.] // Journal of Global Antimicrobial Resistance. – 2022. – Vol. 29. – P. 253-258.
6. Successful antibiotic stewardship in hospitalised children in a developing nation / F. Mustafa [et al.] // Journal of Global Antimicrobial Resistance. – 2020. – Vol. 23. – P. 217-220.
7. Распоряжение Правительства Российской Федерации «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации» №2045-р от 25.09.2017 // [Электронный ресурс]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_279129/ (дата обращения: 10.10.2023)
8. Халимова, А.А. Обзор рынка антибиотиков и оценка перспектив его развития / А.А. Халимова // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2023. – Т. 25, №1. – С. 77-83.
9. Потребление системных антибиотиков в России в 2017-2021 гг.: основные тенденции / И. А. Захаренков [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 220-225.
10. Аналитический отчет: Фармацевтический рынок России итоги 2022 г. / DSM Group. – М. – 2023. – 130 с.
11. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей на основе анализа российской базы спонтанных сообщений / А.Р. Титова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2017. – №3. – С. 43-52.
12. Григорьев, К. И. К вопросу об эффективности и безопасности назначения фармакологических средств в педиатрической практике / К. И. Григорьев, Л. А. Харитоновна // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 197(1). – С. 5-13.
13. Хайрутдинова, А.Г. Клиническая фармакология антибактериальных препаратов в педиатрии / А.Г. Хайрутдинова, Л.Ю. Кулагина, И.Р. Валиуллина // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 26-31.
14. Bayesian model-guided antimicrobial therapy in pediatrics / H.T. Bunn [et al.] // Frontiers Pharmacology. – 2023. – Vol. 14. – P. 01-08.

REFERENCES

1. Zyryanov S.K., Baibulatova E.A. The use of new dosage forms of antibiotics as a way to improve the effectiveness and safety of antibiotic therapy. Antibiotiki i khimioterapiya. 2019; 64(3-4):81-91. (in Russ.) DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100020
2. Kruzyna T., Rogala J., Jedrychowski T. [et al.] Kidney Transplantation in Abernethy Malformation: A Case Report. Transplantation Proceedings. 2022; 54(4):1155-1157. (in Engl) DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.02.013
3. Anaba A., Adenuga A.B. Antibiotic use in paediatrics. Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy. 2021; 1. (in Engl) DOI: 10.1016/j.rcsop.2021.100003
4. Savchenkova L.V., Saidova M.N. Pharmacoepidemiological monitoring of self-treatment by anti-microbial preparations in the republic of Tajikistan. Bashkortostan Medical Journal. 2021; 16(3):65-71. (in Russ.)
5. Park S.Y., Moon S.M., Kim B. [et al.] Appropriateness of antibiotic prescriptions during hospitalization and ambulatory care: a multicentre prevalence survey in Korea. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2022; 29:253-258. (in Engl) DOI: 10.1016/j.jgar.2022.03.021
6. Mustafa F., Koekemoer L.A., Green R.J. [et al.] Successful antibiotic stewardship in hospitalised children in a developing nation. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2020. 23:217-220. (in Engl) DOI: 10.1016/j.jgar.2020.09.014
7. Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii «Ob utverzhdenii Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnai rezistentnosti v Rossiiskoi Federatsii» №2045-r ot 25.09.2017 (*Decree of the Government of the Russian Federation "On approval of the Strategy for Preventing the Spread of Antimicrobial Resistance in the Russian Federation"*) // [Elektronnyi resurs]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_279129/ (in Russ.)
8. Khalimova A.A. Review of the antibiotics market and evaluation of its development prospects. Medical & pharmaceutical journal "Pulse". 2023; 25(1):77-83. (in Russ.) DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-2-77-83.
9. Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Kozlov R.S. [et al.] Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017-2021. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2022; 24(3):220-225. (in Russ.) DOI: 10.36488/cmac.2022.3.220225
10. Analiticheskii otchet: Farmatsevticheskii rynek Rossii itogi 2022 g. / DSM Group. Moskva. 2023. P. 130
11. Titova A.R., Asetskaya I.L., Polivanov V.A. [et al.] Pharmacoepidemiological study of the safety of drug use in children by analyzing the Russian database of spontaneous reports. Good clinical practice. 2017; (3):43-52. (in Russ.)
12. Kharitonova L. A., Grigoriev K. I. On the issue of efficacy and safety of prescription of pharmacological agents in pediatric practice. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022; 197(1): 5-13. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-5-13
13. Khayrutdinova A.G., Kulagina L.Yu., Valiullina I.R. Clinical pharmacology of antibacterial drugs in Pediatrics. Practical medicine. 2021; 19(4): 26-31. (In Russ.) DOI: 10.32000/2072-1757-2021-4-26-31
14. Bunn H.T., Gobburu J.V.S., Floryance L.M. Bayesian model-guided antimicrobial therapy in pediatrics. Frontiers Pharmacology. 2023. 14:1118771. (in Engl) DOI: 10.3389/fphar.2023.1118771

Г.Я. Ибрагимова¹, К.Ж. Сатыбалдиев¹,
И.З. Исмаилов², Э.А. Ахметова¹, А.Д. Муратолиева³
**ОСОБЕННОСТИ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Кыргызской Республики,
г. Бишкек

³Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек

Основная цель Государственной лекарственной политики Кыргызской Республики (КР) – улучшение здоровья населения за счет обеспечения доступа к безопасным, эффективным и качественным лекарственным средствам (ЛС) и к медицинским изделиям (МИ) по приемлемой стоимости и их рациональному использованию.

Цель: изучение особенностей обращения ЛС и МИ в КР.

Материал и методы. В работе использованы данные с официальных сайтов систем здравоохранения и министерства юстиции КР, годовой статистики международной торговли фармацевтическими товарами. Применены контент-анализ, аналитический, статистический, графический методы исследования.

Результаты. Проанализированы частные фармацевтические организации (ФО) и компании (3860): количество, ассортимент, импорт и экспорт фармацевтической продукции и их динамика. Изучены национальный список жизненно важных лекарственных средств; нормативно-правовые акты по регулированию цен на лекарства, включая алгоритм ценообразования и шкалу максимальных надбавок. Система отслеживания движения ЛС на фармацевтическом рынке (ФР) основана на маркировке ЛС.

Заключение. В современных условиях в КР существует необходимость усиления роли государства и укрепления системы надзора за обращением ЛС и МИ.

Ключевые слова: Кыргызская Республика, лекарственные средства, медицинские изделия, государственная политика, рынок фармацевтической продукции, ценообразование.

G.Ya. Ibragimova, K.Zh. Satybaldiev,
I.Z. Ismailov, E.A. Akhmetova, A.D. Muratolieva
**FEATURES OF CIRCULATION OF MEDICINES
AND MEDICAL DEVICES IN THE KYRGYZ REPUBLIC**

The main goal of the state drug policy of the Kyrgyz Republic (KR) is to improve the health of the population by providing access to safe, effective and high-quality medicines and medical devices at an affordable cost and their rational use.

Purpose: to study the peculiarities of the commerce of drugs and medical devices in the Kyrgyz Republic.

Material and methods. official websites of the healthcare systems and the Ministry of Justice of the Kyrgyz Republic, annual statistics of international trade in pharmaceutical products have been used in the study. Analytical, statistical, content analysis, graphic methods of investigation have been used here.

The results. Private pharmaceutical organizations and companies (3.860) have been analyzed: assortment, import and export of pharmaceutical products, and their dynamics are shown. The national list of vital medicines is presented; regulatory legal acts on the regulation of drug prices, including a pricing algorithm and a scale of maximum allowances have been studied. The system for tracking the movement of drugs on the pharmaceutical market is based on the labeling of medicines.

Conclusion. In modern conditions in the Kyrgyz Republic, there is a need to strengthen the role of the state and strengthen the system of supervision over the commerce of drugs and medical devices.

Key words: Kyrgyz Republic, medicines, medical devices, state policy, pharmaceutical market, pricing.

Здоровье населения считается ключевым индикатором социально-экономического развития любой страны. В Кыргызской Республике исторически было в центре внимания государственной политики, что отражает важность в оценке благосостояния и прогресса нации, лекарственному обеспечению уделяется большое внимание.

В последнее время среди кыргызских граждан отмечается рост динамики заболеваемости, на который влияют социально-экономические факторы и низкое качество жизни отдельных групп населения. Эта ситуация требует дорогостоящих лекарств и усугубляется недостаточным финансированием системы здравоохранения, а также системы

просвещения населения по вопросам самопрофилактики и самолечения [4].

В Программе Правительства КР по охране здоровья населения и развитию системы здравоохранения на 2019-2030 годы "Здоровый человек – процветающая страна" (далее Программа) отражена основная цель Государственной лекарственной политики КР – улучшение здоровья населения, которая достигается за счет обеспечения доступа к безопасным, эффективным и качественным лекарственным средствам по приемлемой стоимости, а также за счет контроля за их рациональным использованием [7]. На 2022 г. расходы на здравоохранение составляли 2,9% от валового внутреннего продукта республики [4].

Целью данной работы являлось изучение особенностей обращения лекарственных средств и медицинских изделий в КР.

Материал и методы

В работе использованы данные официальных сайтов систем здравоохранения и министерства юстиции Кыргызской Республики, годовой статистики международной торговли фармацевтическими товарами, а также использованы методы: аналитический, статистический, графический и контент-анализ.

Результаты и обсуждение

Фармацевтическая помощь в Кыргызстане в основном осуществляется частными фармацевтическими организациями и компаниями. Деятельность указанных организаций и компаний регулируется Министерством здравоохранения, где сфера обращения ЛС-МИ возложена на Департамент лекарственных средств и медицинских изделий. По его данным фармацевтическую помощь в КР оказывают 3860 фармацевтических организаций [4], номенклатура и количество которых указаны в табл. 1.

По данным 2022 года на территории Кыргызской Республики зарегистрировано 9414 наименований фармацевтической продукции (из них ЛС – 6540, МИ – 2874), в том числе 776 наименований фармацевтической продукции отечественных производителей (ЛС – 735, МИ – 41). Лекарственное насыщение фармацевтического рынка КР происходит в основном за счет импорта, составляющего 97% от общего объема рынка.

Таблица 1

Фармацевтические организации в КР	
Номенклатура	Количество
Аптеки	871
Аптечные пункты	2214
Аптечные киоски	204
Аптеки лечебно-профилактических организаций (ЛПО)	37
Оптовые склады	487
Производственные фармацевтические организации	47
Итого ...	860

По данным годовой статистики международной торговли товарами [2] в настоящее время ввоз ЛС осуществляется из 47 стран мира (по данным на 2022 год). Если рассматривать структуру импорта лекарств в стоимостном выражении, то наибольшая сумма приходится на ЛС российского производства – 17,9% (42,0 млн долларов), 11,7% импорта приходится на препараты, произведенные в Индии (28,0 млн долларов), 10,3% в структуре импорта занимают турецкие препараты (24,0 млн долларов). Препараты производства США составляют 5,63% (13,4 млн. долларов), Слове-

нии – 4,47% (10,6 млн. долларов), Казахстана (12,7%), на остальные страны (Китай, Украина, Польша) приходится не более 3% (рис.1).

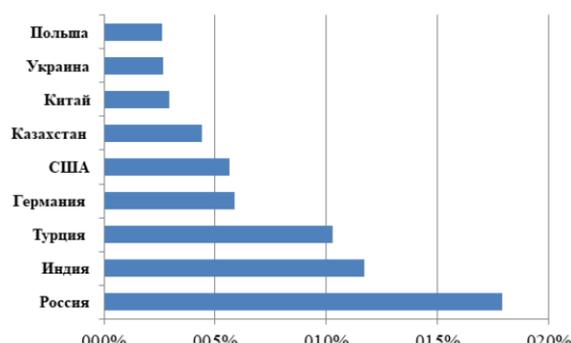


Рис. 1. Структура поставок (в %) лекарственных средств на фармацевтический рынок КР по странам-производителям

Объем импортируемых лекарственных средств (в долларах) представлен на рис. 2.

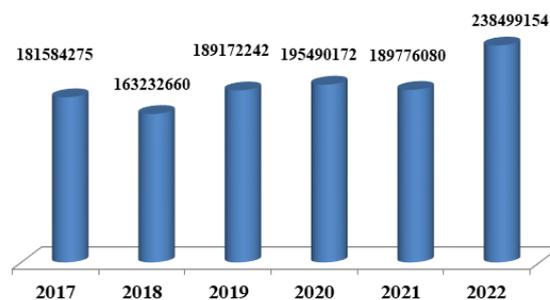


Рис. 2. Объем импортируемых лекарственных средств в КР (в долларах)

Проведенный нами анализ данных по поставкам ЛП за период 2017 – 2022 гг., выявил, что наибольшие объемы поставок ЛС в КР были осуществлены в 2020 и 2022 гг. Увеличение объема поставок в 2020 году объясняется пандемией коронавирусной инфекции. Установлено, что увеличился объем импорта в основном за счет ЛП, входящих в список лекарств, применяемых для симптоматического лечения Covid-19, таких как антиагреганты и антикоагулянты; противокашлевые препараты; жаропонижающие препараты; растворы для парентерального введения; противомикробные препараты; антисекреторные препараты, а увеличение объема поставок в 2022 году связано с повышенным вниманием Государства к нуждам здравоохранения и повышения цен на ЛП.

Сумма экспорта фармацевтической продукции из Киргизии в 2022 году составила 1,46 млн. и уменьшилась на 5,270 млн долларов по сравнению с 2021 г. Таким образом, наблюдается сокращение поставок фармацевтической продукции на 78%. В 2022 году ЛС-МИ составили 0,064% от общего экспорта товаров из КР на сумму 2,25 млрд долларов. При сравнении с 2021 годом сумма экс-

порта фармацевтической продукции сократилась на 0,244% при общей сумме импорта 2,750 млрд. долларов.

Основными экспортерами фармацевтической продукции республики являются Россия, Узбекистан, Грузия, Казахстан, на долю которых приходится более 75% [2]. В основном экспортируются ЛС растительного и природного происхождения.

Вопросы государственного регулирования ОБ ЛС и МИ являются важными в Кыргызской Республике. Для реализации Программы государственных гарантий и других возмещаемых бюджетных списков имеется Национальный перечень жизненно важных лекарственных средств (НПЖВ ЛС) и медицинских изделий, утвержденный Правительством КР [1]. Основными критериями включения лекарств и медицинских изделий в список являются безопасность, доказанная клиническая эффективность, экономическая доступность, при этом учитывается эпидемиологическая ситуация в стране и приоритеты здравоохранения. Перечень включает около 500 лекарственных средств и медицинских изделий.

В настоящее время специалистами Министерства здравоохранения КР, ДЛС и МИ, Фонда обязательного медицинского страхования, организаций здравоохранения, партнерами, представителями профессиональных медицинских и фармацевтических ассоциаций, гражданских сообществ осуществляется пересмотр перечня НПЖВ ЛС, в список включены

526 ЛС и 20 вакцин. Список создан при помощи Всемирной организации здравоохранения с целью повышения эффективности и безопасности лечения, унификации практики и экономии ресурсов в организациях здравоохранения за счет оптимизации использования лекарственных средств и медицинских изделий [5]. Перечень НПЖВ ЛС является основой для формирования и локальных списков ЛС (больничный перечень) в госпитальном секторе различных форм собственности.

Для регулирования ценообразования на ЛС в КР с целью увеличения ценовой доступности для граждан, были разработаны и приняты нормативно – правовые акты, регулирующие ценообразование, основные из которых представлены в табл. 2.

Основной закон «О ценообразовании» определяет единую государственную политику ценообразования на внутреннем рынке республики, устанавливает правовые основы, методы ценового регулирования, процедуры их введения и применения. Данный закон определяет необходимость государственного регулирования цен на товары (работы, услуги) хозяйствующих субъектов, государственных и муниципальных органов и физических лиц. Правила регулирования цен на ЛС утверждены 31 мая 2023 г. Постановлением кабинета министров Кыргызской Республики «Об утверждении правил регулирования цен на лекарственные средства в Кыргызской Республике» №292 [6].

Таблица 2

Основные нормативно-правовые акты, регламентирующие ценообразование лекарственных средств в Кыргызской Республике

Нормативно-правовые акты	Регламентация
Закон КР «Об обращении лекарственных средств»	«...определение эффективной политики ценообразования на лекарственные средства из Национального перечня жизненно важных лекарственных средств»
Закон КР «О ценообразовании» от 11 апреля 2023 года №87	«...регулирование цены на лекарственные средства, входящие в Национальный перечень жизненно важных лекарственных средств»
Указ Президента №23 от 8 февраля 2021 г.	«...создание системы регулирования цен на жизненно важные лекарственные средства и медицинские изделия»
Указ Президента от 20 декабря 2021 года №570 «О Концепции национальной безопасности Кыргызской Республики»	«...совершенствование системы регулирования цен на жизненно важные лекарственные средства, медицинские изделия»
Программа здравоохранения «Здоровый человек – процветающая страна» 2020-2030 гг.	«...создание системы регулирования цен на жизненно важные лекарственные средства, медицинские изделия с целью снижения наличных выплат населения за лекарства»
Распоряжение Кабинета министров No134-Р от 24 марта 2022 года	«...разработка процедур ценообразования на лекарственные средства из ПЖВЛС»

Регулированию цен подлежат лекарственные препараты, включенные в Национальный ПЖВЛС и разрешенные в установленном порядке к медицинскому применению на территории Кыргызской Республики. Однако в правилах регулирования имеются исключения, они не могут быть применены на ЛС отечественного производителя, лекар-

ственные средства, относящиеся к безрецептурному отпуску, наркотические средства, психотропные средства, а также ЛС, имеющие цену поставки менее 100 сомов.

На сегодняшний день зарегистрированы предельные оптовые и розничные цены на 357 торговых наименований ЛС, регрессивная шкала наценок показана в табл. 3.

Таблица 3
Регрессивная шкала предельных оптовых
и розничных наценок на ЛС

Размер базовой цены за единицу	Предельная оптовая наценка, %	Предельная розничная наценка, %
От 101 сома до 150 сомов	19	27
От 151 до 250 сомов	17	25
От 251 до 350 сомов	15	23
От 351 до 500 сомов	13	21
От 501 до 800 сомов	12	20
От 801 до 1000 сомов	11	19
От 1001 до 1500 сомов	10	18
Свыше 1501 сома	9	17

Ценообразование на выбранные лекарственные средства проводится в шесть этапов, начиная с расчета средневзвешенной цены, которая проводится на основе сравнения цен в референтных странах за год, и заканчивая расчетом предельной розничной цены. Подробный алгоритм показан на рис. 3.

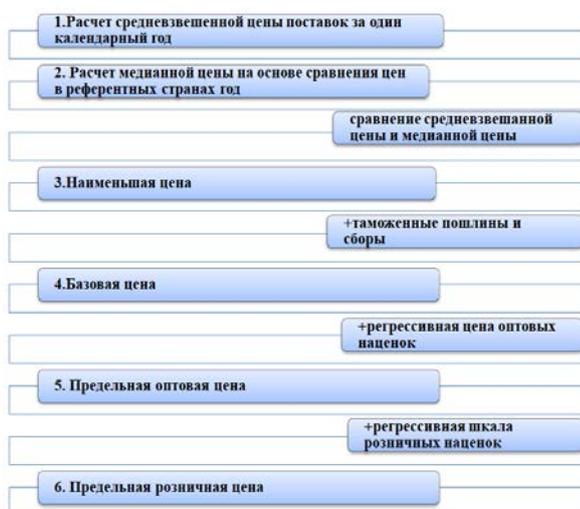


Рис. 3. Алгоритм ценообразования на лекарственные средства

Все ЛС, ввозимые в страну, проходят экспертизу, т.е. государственную регистрацию, на основании которой выдается регистрационное удостоверение и вводятся данные в систему отслеживания, и только после этого ЛС разрешено к применению на территории Республики. Каждая упаковка имеет индивидуальный код (маркировка), который фиксируется. Для борьбы с аптечной наркоманией и обеспечения безопасности населения первыми в систему были включены сильнодействующие и наркотические средства, психотропные препараты, анальгетики. В онлайн-режиме возможно отследить геолокацию упаковок препарата, т.е. где и в каком количестве ЛС находится, кто и когда его продал. У каждого фармацевта есть свой код и в случае, если лекарство продано без регистрации, инспекция ДЛС и МИ принимает меры.

Разработанная система повышает безопасность пациентов, улучшает контроль качества лекарств/устройств и предотвращает продажу контрафактной и фальсифицированной продукции.

Важной и полезной инициативой является предоставление населению мобильного приложения для доступа к необходимой информации о лекарствах. Его доступность на Google Play Market обеспечивает легкий доступ для пользователей Android. Приложение доступно по адресу: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.ndbNDBProductScanner&hl=en&gl=US>

Заключение

Вопросы государственного регулирования обращения ЛС и МИ являются одними из приоритетных задач в КР. Республика признает значимость государственного контроля в сфере контроля за ОБ ЛС И МИ, включая полную оценку и мониторинг их безопасности, эффективности и качества, предотвращения оборота фальсифицированной фармацевтической продукции. Государственная политика направлена на сохранение и укрепление здоровья человека на протяжении всей его жизни.

Несмотря на достигнутый прогресс в области оказания лекарственной помощи гражданам КР существует необходимость укрепления регулирующего органа, ответственного за надзор за обращением ЛС и МИ. Это должно быть сделано на основе принципов прозрачности и надлежащего управления в фармацевтическом сегменте здравоохранения. Кроме того, следует продолжать работу по регулированию цен на НПЖВЛС с целью снижения личных расходов населения, оптимизации закупок и содействия рациональному использованию ЛС.

Сведения об авторах статьи:

Ибрагимова Гузэль Ярулловна – д. фарм. н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-18. E-mail: iguzel27@yandex.ru.

Сатыбалдиев Кубатбек Жумабекович – аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-18. E-mail: satybalдиеv67@mail.ru.

Исмаилов Исабек Зайладинович – д.фарм.н., профессор, зав. отделом фармацевтической деятельности Департамента лекарственных средств и медицинских изделий Кыргызской Республики. Адрес: 720046, г. Бишкек, ул. Абдраимова, 40. E-mail: ism-isa@mail.ru.

Ахметова Элиза Апышовна – аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-18. E-mail: eliza_mirlan84@mail.ru.

Муратолieва Анарбу Джaпаровна – к.фарм.наук, доцент, зав. кафедрой фармакогнозии и химии лекарственных средств КГМА им. И.К.Ахунбаева. Адрес: 720014, г. Бишкек, ул. Логвиненко, 18. E-mail: anarbuu@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. В Кыргызстане планируют пересмотреть Национальный перечень жизненно важных ЛС и МИ // Фармацевтическое обозрение Казахстана. – 26.12.2023. [Электронный ресурс] URL: <https://pharm.reviews.ru/novosti/zarubezhnye-novosti/item/9066-v-kyrgyzstane-planiruyut-peresmotret-natsionalnyj-perechen-zhizненно-vazhnykh-ls-i-mi> (дата обращения 25.01.2024)
2. Годовая статистика международной торговли товарами (HS) TrendEconomy. [Электронный ресурс]. URL: <https://trendeconomy.ru/data/h2/KyrgyzRepublic/30> (дата обращения 25.01.2024)
3. Закон Кыргызской Республики от 11.04.2023 года № 87 «О ценообразовании» [Электронный ресурс]. URL: <https://cbd.minjust.gov.kg/112562?refId=1251929> (дата обращения 25.01.2024)
4. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.stat.kg/>. (дата обращения 21.12.2023).
5. Перечень жизненно важных лекарственных средств (ПЖВЛС) [Электронный ресурс]. URL: <https://mz.gov.kg/perechensPJVLS?locale=ru> (дата обращения 25.01.2024)
6. Постановление кабинета министров Кыргызской Республики от 31 мая 2023 года № 292 Об утверждении правил регулирования цен на лекарственные средства в Кыргызской Республике [Электронный ресурс] URL: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/160215> (дата обращения 25.01.2024)
7. Программа Правительства Кыргызской Республики по охране здоровья населения и развитию системы здравоохранения на 2019-2030 годы "Здоровый человек - процветающая страна"[Электронный ресурс]. URL: <https://60.edubish.kg/wp-content/uploads/sites/69/2023/07/programma-zdorovyy-chelovek-protsvetayuschaya-natsiya-1.pdf> (дата обращения 25.01.2024).

REFERENCES

1. V Kyrgyzstane planiruyut peresmotret' Nacional'nyj perechen' zhizненно vazhnykh LS i MI (*Kyrgyzstan plans to revise the National List of Essential Medicines and Medical Devices*). Farmaceuticheskoe obozrenie Kazahstana. 26.12.2023. [Electronic resource] URL: <https://pharm.reviews.ru/novosti/zarubezhnye-novosti/item/9066-v-kyrgyzstane-planiruyut-peresmotret-natsionalnyj-perechen-zhizненно-vazhnykh-ls-i-mi> (access date 01/25/2024) (in Russ)
2. Godovaya statistika mezhdunarodnoi trgovli tovarami (HS) TrendEconomy (*Annual statistics of international trade in goods (HS) TrendEconomy*). [Electronic resource]. URL: <https://trendeconomy.ru/data/h2/KyrgyzRepublic/30> (access date 01/25/2024) (in Russ)
3. Zakon Kyrgyzskoi Respubliki ot 11.04. 23 goda № 87 «O tsenoobrazovanii» (*Law of the Kyrgyz Republic dated April 11, 2023 No. 87 "On pricing"*) [Electronic resource]. URL: <https://cbd.minjust.gov.kg/112562?refId=1251929> (date accessed 01/25/2024) (in Russ)
4. Natsional'nyi statisticheskii komitet Kyrgyzskoi Respubliki (*National Statistical Committee of the Kyrgyz Republic*) [Electronic resource]. URL: <http://www.stat.kg/>. (access date 12/21/2023). (in Russ)
5. Perechen' zhizненно vazhnykh lekarstvennykh sredstv (PZhVLS) (*List of vitally important drugs (EDL)*) [Electronic resource]. URL: <https://mz.gov.kg/perechensPJVLS?locale=ru> (access date 01/25/2024) (in Russ)
6. Postanovlenie kabineta ministrov Kyrgyzskoi Respubliki ot 31 maya 2023 goda № 292 Ob utverzhdenii pravil regulirovaniya tsen na lekarstvennye sredstva v Kyrgyzskoi Respublike (*Resolution of the Cabinet of Ministers of the Kyrgyz Republic dated May 31, 2023 No. 292 On approval of rules for regulating prices of medicines in the Kyrgyz Republic*) [Electronic resource] URL: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/160215> (access date 01/25/2024) (in Russ)
7. Programma Pravitel'stva Kyrgyzskoi Respubliki po okhrane zdorov'ya naseleniya i razvitiyu sistemy zdravookhraneniya na 2019-2030 gody "Zdorovyi chelovek - protsvetayushchaya strana" (*Program of the Government of the Kyrgyz Republic for the protection of public health and development of the healthcare system for 2019-2030 "A healthy person is a prosperous country"*) [Electronic resource]. URL: <https://60.edubish.kg/wp-content/uploads/sites/69/2023/07/programma-zdorovyy-chelovek-protsvetayuschaya-natsiya-1.pdf> (accessed 01/25/2024). (in Russ)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.716.4
© Коллектив авторов, 2024

А.М. Сулейманов¹, М.Б. Убайдуллаев², Г.М. Агайдарова¹, Б.М. Дианов¹
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЧЕРЕПНО-КЛЮЧИЧНОГО
 ДИЗОСТОЗА, ОСЛОЖНИВШЕГОСЯ ФЛЕГМОНОЙ НИЖНЕЙ
 ЧЕЛЮСТИ, В ПРАКТИКЕ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОГО ХИРУРГА**
¹ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», г. Уфа
²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Черепно-ключичный дизостоз – это наследственное орфанное заболевание, связанное с мутацией в гене Runx2, расположенном на коротком плече 6-й хромосомы. Ключично-черепной дизостоз аутосомно-доминантная патология, проявляется задержкой окостенения черепа, большими размерами родничков и закрытием черепных швов. Ретенция и дистопия постоянных зубов связаны с наличием одного или нескольких сверхкомплектных зубов на верхней и нижней челюстях. Одним из характерных симптомов данного заболевания является гипоплазия или аплазия ключиц.

В статье приводится описание случая выявления черепно-ключичного дизостоза (ЧКД) у мужчины 42 лет с тяжелым гнойным осложнением из-за отсутствия своевременного лечения в детском возрасте. Пациент обратился в клинику челюстно-лицевой хирургии с жалобами на боли и отек в поднижнечелюстной области слева. На серии компьютерных томограмм (КТ) костей черепа выявлен дефект свода черепа, множество ретенированных зубов нижней и верхней челюстей. После обследования выставлен диагноз: одонтогенная флегмона левой поднижнечелюстной области, поджевательного, крыловидно-челюстного пространства слева, черепно-ключичный дизостоз. Причиной зубом развития гнойно-воспалительного процесса оказался ретенированный 3.8 зуб, расположенный рядом с группой дистопированных и ретенированных жевательных зубов нижней челюсти слева. Проведена операция вскрытия гнойно-воспалительного очага, удаление ретенированного 3.8 зуба. В статье представлены фотографии пациента, данные КТ черепа и грудной клетки.

Ключевые слова: гипоплазия, костно-зубная дисплазия Джексона, код черепно-ключичного дизостоза по МКБ-10: Q74.0; КТ (компьютерная томография), орфанные заболевания, ретенированный зуб, синдром Шейтхауэра-Мари-Сентона черепно-ключичный дизостоз.

A.M. Suleymanov, M.B. Ubaidullaev, G.M. Agaidarova, B.M. Dianov
**A CLINICAL CASE OF CRANIOCLAVICULAR
 DYSOSTOSIS COMPLICATED BY MANDIBULAR
 PHLEGMON IN THE PRACTICE OF A MAXILLOFACIAL SURGEON**

Cranioclavicular dysostosis is an inherited orphan disease associated with a mutation in the Runx2 gene located on the short arm of chromosome 6. Clavicular cranial dysostosis is transmitted by an autosomal dominant type and is manifested by delayed ossification of the skull, large fontanelles and closure of cranial sutures. Retention and dystopia of permanent teeth is associated with the presence of one or more super-complete teeth on the upper and lower jaws. One of the characteristic symptoms of the disease is hypoplasia or aplasia of the collarbones.

The article describes the case of cranioclavicular dysostosis (CCD) in a 42-year-old man with severe purulent complication due to lack of timely treatment in childhood. The patient went to the maxillofacial surgery clinic complaining of pain and swelling in the submandibular region on the left side. A series of CT scans of the skull bones revealed a defect in the cranial vault, a lot of retarded teeth of the lower and upper jaws. After the examination, the diagnosis was made: odontogenic phlegmon of the left submandibular region, masticatory, pterygoid-maxillary space on the left side, cranioclavicular dysostosis. The causal tooth of the development of the purulent-inflammatory process turned out to be a retinated 3.8 tooth located next to a group of dystopian and retinated chewing teeth of the lower jaw on the left side. An operation was performed to open a purulent-inflammatory focus, remove a retarded 3.8 tooth. The article presents photos of the patient, CT scans of the skull and chest.

Key words: hypoplasia, bone-dental dysplasia by Jackson type, code of clavicular-cranial dysostosis according to ICD-10: Q74.0; CT (computed tomography), orphan diseases, retentive tooth, Scheithauer-Marie-Senton syndrome, cranioclavicular dysostosis.

Орфанные заболевания – это очень редкие патологические состояния с частотой распространения не более 10 случаев на 100 тысяч населения. В практике челюстно-лицевого хирурга встречаются заболевания с распространенностью один случай на миллион человек в популяции. Одним из таких заболеваний является черепно-ключичный дизостоз, или синдром Шейтхауэра-Мари-Сентона, связанный с мутацией в гене Runx2, расположенном на коротком плече 6-й хромосомы. Наследование осуществляется по аутосомно-доминантному типу и проявляется задержкой око-

стенения черепа, большими размерами родничков и закрытием черепных швов.

Литературные данные свидетельствуют о том, что данный синдром впервые описан Martin в 1765 г. с дальнейшим подробным описанием Sainton в 1897 г. [1]. Одними из характерных симптомов заболевания являются гипоплазия или аплазия ключиц. При осмотре полости рта и изучении серии компьютерных томограмм выявляется наличие ретенированных и сверхкомплектных зубов. В специальной литературе сообщения носят описательный характер ввиду редкости че-

репно-ключичного дизостоза (в мировой практике известно о 1000 случаях данного заболевания). Несмотря на редкость моногенного наследственного заболевания черепно-ключичный дизостоз, или синдром Шейтхауэра-Мари-Сентона, имеет шесть синонимов: общий дизостоз Генеда; костно-зубная дисплазия Джексона; наследственный ключично-черепной дизостоз; ключично-черепно-тазовый дизостоз Янсена; ключично-черепно-тазовый дизостоз Крузон, костно-зубная дистрофия. Данное многообразие терминов в обозначении патологии можно объяснить недостаточной изученностью орфанного заболевания, хотя заболеваемость составляет около 0,5 случая на 100000 родившихся живыми детей в год. Авторы отмечают отсутствие гендерной предрасположенности и, несмотря на другие скелетные отклонения, диагностируется черепно-ключичный дизостоз прежде всего по изменениям в зубочелюстной системе [1-8].

Больные с такой редкой патологией нуждаются в проведении ранних реабилитационных мероприятий и командном подходе для решения выявленных проблем [8]. В клинической практике осведомленность о данной патологии поможет повысить качество оказания медицинской помощи. Представленный нами клинический случай свидетельствует о том, что своевременная специализированная стоматологическая помощь стоматолого-ортодонтос пациенту с орфанным заболеванием позволила бы снизить риск возникновения осложнений.

0	0	0	0	R	0	0	0	0	0	0	R	R	R	0	0
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Рис. 1. Зубная формула пациента И.

На серии КТ костей черепа от 11.09.2023 г. выявлены дефект свода черепа из-за незаращения сагиттального шва, множество ретенированных и дистопированных зубов на нижней и верхней челюстях слева (рис. 2,3,4,5); остеопороз перитапикальной ткани 3.8 зуба. Определяются двусторонний диастаз в области скуловых дуг.

На серии КТ органов грудной клетки определяется двусторонняя дисплазия ключиц: определяются гипоплазия обеих ключиц и гипоплазия суставных концов акромиальных отростков обеих лопаток (рис. 6). Внешний вид пациента с приведенными ключицами представлен на рис. 7.

Клинический пример. Больной И. 42 лет с орфанным заболеванием госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ №21, г. Уфа 11.09.2023 г. по экстренным показаниям.

Пациент обратился в клинику челюстно-лицевой хирургии с жалобами на боли и отек в поднижнечелюстной области слева.

Общее состояние больного на момент осмотра удовлетворительное. Сознание ясное. Положение тела активное. Кожные покровы физиологической окраски. Температура тела 37,0°C. Тоны сердца ритмичные, артериальное давление (АД) 160/100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 78 ударов в мин. Грудная клетка визуально не изменена.

Местный статус: асимметрия лица за счет отека мягких тканей поднижнечелюстной области слева. При пальпации в поднижнечелюстной и околоушно-жевательной областях определяется болезненный инфильтрат размерами 5×4 см. Кожа над воспалительным инфильтратом не гиперемирована, отечна, пастозна. В поднижнечелюстной области слева определяется линейный рубец длиной 1,5 см со свищом без выделений. Открывание рта до 2,5 см. Во фронтальном отделе верхней челюсти 5 корней зубов, скученность; в нижней челюсти слева коронковая часть 3.3 зуба разрушена на 1/3 (рис. 1).

Кожа лица физиологической окраски. Слизистая оболочка полости рта светлорозовая, влажная. Нёбные миндалины не увеличены. Язык чистый, влажный, подвижный. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

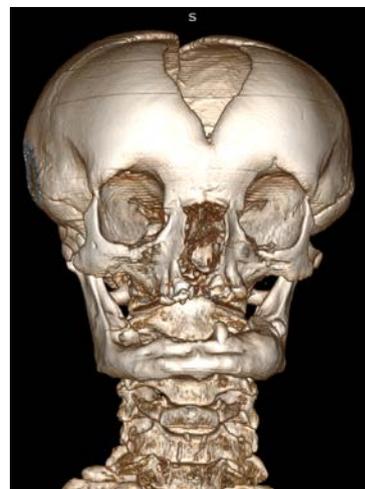


Рис. 2. 3D реконструкция компьютерной томографии черепа пациента И.

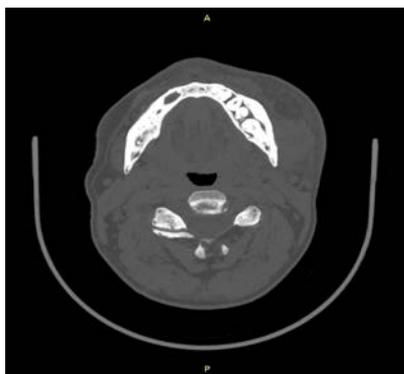


Рис. 3. Компьютерная томография нижней челюсти с ретенированными и дистопированными зубами пациента И.

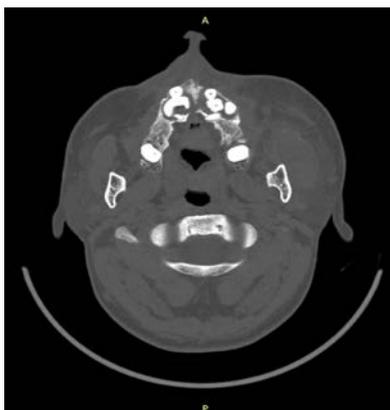


Рис. 4. Компьютерная томография верхней челюсти с ретенированными и дистопированными зубами пациента И.



Рис. 5. 3D-реконструкция компьютерной томографии черепа пациента И. Вид сверху

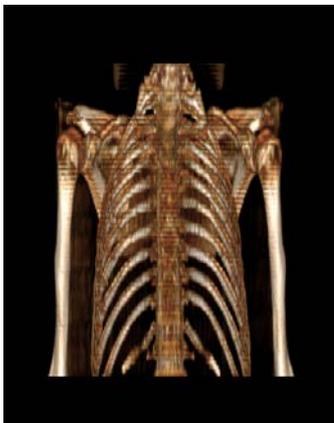


Рис. 6. 3D-реконструкция компьютерной томографии грудной клетки пациента И. с аплазией ключиц



Рис. 7. Внешний вид пациента И. со сведением плеч перед туловищем вследствие гипоплазии ключиц

Выставлен диагноз одонтогенная флегмона поднижнечелюстной области, поджевательного, крыловидно-челюстного пространств слева.

В предоперационном и послеоперационном периодах проведены клинико-лабораторные исследования.

Общий анализ крови от 11.09.2023: эритроциты – $5,09 \times 10^{12}/л$, Нв – 166 г/л, тромбоциты – $128 \times 10^9/л$; лейкоциты – $17,4 \times 10^9/л$, СОЭ – 8 мм/ч; лейкоформула: эозинофилы – 2%, сегментоядерные – 86%, лимфоциты – 8%, моноциты – 4%.

Биохимический анализ крови от 12.09.2023 г.: общий белок – 81,4 г/л; билирубин общий – 7,4 мкмоль/л, креатинин – 123 мкмоль/л; глюкоза в крови – 4,1 моль/л; С-реактивный белок – 134,3 мг/л.

Коагулограмма от 12.09.2023 г.: АЧТВ – 18,4с; МНО- 1,0; ПТИ по Квику – 100,0%; фибриноген – 4,2г/л.

Анализ мочи от 11.09.2023 г.: уд. вес – 1030; белок – отр.; реакция кислая.

ЭКГ от 11.09.2023 г.: синусовый ритм, 88 уд/мин; ЭОС горизонтальная.

11.09.2023 г. под эндотрахеальным наркозом произведено вскрытие одонтогенной флегмоны левой поднижнечелюстной области, крыловидно-челюстного пространства. Обнажена наружная ветвь нижней челюсти, выявлен дефект компактной пластины в области ретенированного 3.8 зуба, который удален. Установлены ленточные и трубчатые дренажи. Наложена асептическая повязка.

В послеоперационном периоде проведено противовоспалительное, антибактериальное лечение. Проведена интерпретация данных компьютерной томографии головы, шеи и органов грудной клетки. Выставлен сопутствующий диагноз врожденный черепно-ключичный дизостоз.

Воспалительный процесс околочелюстных тканей купировался, пациент в удовлетворительном состоянии 27.09.2023 г. был выписан.

Описанное наблюдение интересно редкостью проявления в челюстно-лицевой области и

не может не вызвать удивление тем фактом, что взрослый пациент с орфанным заболеванием оказался вне зоны внимания специалистов до момента его обращения с острым воспалительным заболеванием нижней челюсти.

Сведения об авторах статьи:

Сулейманов Азат Мудасирович – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Suleimanov_azat@mail.ru.

Убайдуллаев Мухаммадхон Бурханович – д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctorumb@yandex.ru.

Агайдарова Гульмира Мукамбеткалеевна – врач отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, проезд Лесной, 3.

Дианов Борис Михайлович – врач отделения лучевой диагностики ГБУЗ РБ ГКБ № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, проезд Лесной, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белякова, А.В. Случай черпно-ключичного дизостоза / А.В.Белякова// Травматология и ортопедия России. – СПб., 2003. – Вып.1. – С. 36.
2. Диагностические критерии черепно-ключичной дисплазии в клинической стоматологической практике/ В.Г. Галонский [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2019. –Т.15, № 4. –С. 121-130.
3. Деформации лицевого черепа / под ред. В.М. Безрукова, Н.А. Рабухиной. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 312 с.
4. Кручинский Г.В. Редкие врожденные синдромы лица и челюстей. – Минск, 1974. – 62 с.
5. Случай синдрома Шейтхауэра-Мари-Сентона /А.В. Коперчак [и др.] //Политравма. – №1. – 2007. – С.62-73.
6. Рентгенологическая картина изменений черепа при синдроме Тричер-Коллинза/ Н.А. Рабухина [и др.] // Стоматология. – 1986. – №6. – С. 71-74.
7. Чуйкин, С.В. Клинический случай синдрома черепно-ключичного дизостоза: клинические и рентгенологические проявления / С.В. Чуйкин, Н.А. Давлетшин, О.С. Чуйкин // Проблемы стоматологии. – 2023. – Т.19, №3. – С.80-84.
8. Чуйкин, С.В. Оказание ортодонтической помощи детям Республики Башкортостан / С.В. Чуйкин, С.В. Аверьянов // Ортодонтия. – 2004. – №2. – С. 46-48.

REFERENCES

1. Belyakova A.V. Sluchai cherepno-kluychichnogo disostosa (A case of cranioclavicular dysostosis). Traumatology i ortopediy Rossii. 2003;(1):36-37. (In Russ).
2. Galonskii V.G., Tarasova N.V., Gradoboev A.V., Makarchuk M.Y., Telyatnikov A.L. Diagnostic criteria of cleidocranial dysplasia in clinical dental practice. Actual problems in dentistry. 2019; 15(4): 121-130. (In Russ).
3. Devormatcii litcevoogo cherepa (Deformities of the facial skull).Pod redakciei V.M. Bezrukova, N.A. Rabuckinoi. Moskva: OOO "Medicinskoe infoermasionnoe agentstv", 2005:312 (In Russ).
4. Kruchinskii G.W. Redkie vrojdennye sindromy litsa I chelyustei (Rare congenital syndromes of the face and jaw). Minsk, 1974.:62. (In Russ).
5. Koperchak A.V., Milyukov A.Y., Gilyev Y.K., Konev S.V., Malev V.A. Sluchayni sindroma Scheuthaura-Marie-Sainton (The case of Scheithauer-Marie-Senton syndrome). Politravma, 2007;(1):62-73. (In Russ).
6. Rabukhina N.A., Besrukov V.M., Jibiskaya E.I., Florinskaya N.E. Rentgenologichaya kartina ismenenii cherepa pri sindrome Tricher-Kollinsa (X-ray picture of skull changes in Treacher-Collins syndrome). Stomatologiya.1986; (6):71-74. (In Russ).
7. Chuykin S. V., Davletshin N. A., Chuykin O. S., Makusheva N. V., Kuchuk K. N., Bilak A. G. Clinical case of cranioclavical dysostosis syndrome: clinical and x-ray manifestations. Actual problems in dentistry. 2023;3:80-84. (In Russ).
8. Chuikin S.V., Averyanov S.V. Okazanie ortodonticheskoyi pomoschi detyam Respubliki Baschkortostan (Providing orthodontic care to children of the Republic of Bashkortostan) Ortodontiya. 2004;(2):46-48. (In Russ).

УДК 618.179

© Коллектив авторов, 2024

А.В. Масленников¹, К.Н. Мингареева¹,
Р.Р. Кашапов¹, С.В. Кашапова², А.Р. Сахаутдинов¹
РЕПРОДУКТИВНЫЕ УСТАНОВКИ СТУДЕНТОВ
БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа
²ГБУЗ РБ «Дюртюлинская центральная районная больница», г. Дюртюли

Цель. Проанализировать репродуктивные установки студентов Башкирского государственного медицинского университета.

Материал и методы. Для анализа репродуктивных установок студентам было предложено пройти дистанционное анонимное онлайн-анкетирование, включающее 30 вопросов открытого и закрытого типов. Анализ данных осуществлялся с помощью пакета анализа данных Statistica 12.

Результаты исследования. Среди опрошенных было 433 девушки (75,3%) и 142 юноши (24,7%), возраст их составил 19 [18;21] лет. Из общего числа респондентов 58,09% указали, что уже имеют сексуальный опыт. Фактический возраст полового дебюта у опрошенных составил 17,5 [16;18] лет, у 57,5% респондентов он не совпал с оптимальным. Оптимальным возрастом для рождения ребёнка студенты назвали 25 [24;27] лет. Беременность в паре отмечали 3,65% опрошенных, желанными были 71,43% беременностей. 96,52% студентов считают, что к рождению ребёнка необходимо готовиться заранее.

Выводы. Репродуктивные установки студентов характеризуются возрастом полового дебюта с 16 до 18 лет, значительным разрывом (7,5 лет) между возрастом полового дебюта и предполагаемым возрастом деторождения. Большая часть респондентов предпочитает такой метод контрацепции, как барьерные контрацептивы. Наиболее компетентным источником знаний о репродуктивном поведении посчитали средства массовой информации и Интернет. Больше половины анкетированных считают медицинский аборт допустимым методом планирования семьи.

Ключевые слова: репродуктивные установки, молодежь, половая жизнь, рождение ребенка, планирование семьи.

A.V. Maslennikov, K.N. Mingareeva,
R.R. Kashapov, S.V. Kashapova, A.R. Sakhautdinov
**REPRODUCTIVE ATTITUDES OF STUDENTS
OF BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY**

The aim was to analyze the reproductive attitudes of students at Bashkir State Medical University.

Material and methods. Students were offered to undergo anonymous online survey, consisting of 30 open and closed-ended questions. Data analysis was done using Statistica 12 software.

Results. The respondents included 433 females (75.3%) and 142 males (24.7%), with an average age of 19 [18;21] years old. 58.09% of respondents reported having sexual experience. The actual age of sexual debut among the respondents was 17.5 [16;18] years old, with 57.5% of respondents reporting it not aligning with the optimal age. The students considered the optimal age for childbirth to be 25 [24;27] years old. 3.65% of respondents reported pregnancies in a couple, with 71.43% of them considering it desirable. 96.52% of students believe that preparation for childbirth is necessary.

Conclusion. Students' reproductive attitudes are characterized by a sexual debut age of 16 to 18 years old, and by a significant gap between the age of sexual debut and the assumed age of childbirth - 7.5 years. Most respondents prefer barrier contraceptives. Mass media and the Internet were considered the most competent sources of knowledge on reproductive behavior. More than half of the surveyed individuals consider medical abortion an acceptable method of family planning.

Key words: reproductive attitudes, youth, sex life, childbirth, family planning.

Репродуктивное поведение молодежи – один из основных факторов, определяющих здоровье населения страны и демографическую ситуацию в будущем [1,2]. Всемирная организация здравоохранения в Шанхайской декларации (9-я Глобальная конференция) признала медицинскую грамотность ключевым фактором по сокращению неравенства в отношении здоровья. Последнее определение относится к широкому спектру знаний, компетенций и мотиваций для доступа, понимания, оценки и применения информации, связанной со здоровьем, для формирования собственных суждений и решений в повседневной жизни относительно здравоохранения, профилактики заболеваний и укрепления здоровья. [3]. Таким образом, грамотность в области здоровья, прежде всего репродуктивного, выходит за рамки обычных медицинских знаний и включает в себя мотивацию и компетенции для доступа, понимания, оценки и применения информации, связанной с репродуктивным здоровьем и поведением. Последнее в свою очередь формирует модель репродуктивных установок.

Мониторинг репродуктивных установок молодежи Республики Башкортостан проводится на кафедре акушерства и гинекологии №2 БГМУ под руководством профессора А.Г. Ящук, начиная с 2013 года [4]. В представленной статье анализируются данные, полученные в 2023 году.

Целью проводимого исследования было проанализировать репродуктивные установки студентов Башкирского государственного медицинского университета.

Материал и методы

Было проведено дистанционное анонимное онлайн-анкетирование студентов 1- и 2-го курсов Башкирского государственного медицинского университета методом личного заполнения анкеты, включающей 30 вопросов открытого и закрытого типов. Электронная ссылка с призывом принять участие в заполнении анкеты размещалась в популярных социальных сетях. Для статистического анализа полученных данных применялся пакет анализа данных Statistica 12, описание количественных признаков производилось путём определения медианы (Me) и интерквартильного размаха, сравнение значений переменных между группами проводилось при помощи критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Всего было получено 662 анкеты, из них было отобрано и подвергнуто статистической обработке 575 пригодных для анализа анкет. Девушек среди респондентов было 433 (75,3%), юношей – 142 (24,7%) человека, их возраст – 19 [18;21] лет. На момент заполнения анкеты было установлено, что 58,09% респондентов уже имеют сексуальный опыт.

Возраст начала половой жизни респондентов в проводимом исследовании составил 17,5 [16;18] лет, при этом он не совпал с возрастом, указываемым как оптимальный для полового дебюта, – у 57,5%, из них у 27,25% фактический возраст полового дебюта был выше возраста полового дебюта, считаемого оптимальным, а у 30,25% – ниже. Оптимальным возрастом для рождения ребёнка респонденты указали возраст 25 [24;27] лет.

Разрыв между возрастом полового дебюта и предполагаемым возрастом реализации репродуктивной функции составляет 7,5 лет. Именно этот временной промежуток следует считать целевым для проведения профилактических мероприятий по профилактике нежелательных беременностей и секс-трансмиссивных заболеваний. В этом же возрастном промежутке находились все опрошенные. По этой причине представляется интересным изучение поведенческих установок респондентов, касающихся сексуального поведения. Положительным является то, что 95,3% опрошенных осведомлены о том, что беременность может наступить уже после сексуального дебюта.

Самым популярным методом контрацепции в молодёжной среде являются барьерные контрацептивы (83,65%), комбинированные оральные контрацептивы выбирают лишь 8,35% опрошенных, стерилизацию в будущем рассматривают 1,91% респондентов, столько же респондентов готовы рассмотреть внутриматочные средства контрацепции. Календарным методом пользуются 2,43% опрошенных, методом прерванного полового акта – 1,39%, 0,34% отдают предпочтение спермицидам. Таким образом, подавляющее большинство респондентов отдают предпочтение эффективным методам контрацепции, при этом 96,52% из них считают, что беспокоиться о контрацепции должны оба партнёра.

В то же время сохраняются некоторые мифы о методе комбинированной контрацепции. Так, 9,9% опрошенных считают, что комбинированные гормональные контрацептивы способны предотвратить заражение секс-трансмиссивными инфекциями, только 29,22% юношей и девушек считают, что пользоваться гормональными контрацептивами можно без перерыва.

При изучении источников формирования индивидуальных репродуктивных установок выявлено, что максимальное влияние на молодёжь оказывают такие источники, как журналы и сеть Интернет (61,21%), затем сле-

дует мнение врача (48,17%), друзей/подруг (48,17%), мнение партнёра (28,87%).

При изучении отношения к абортam среди опрошенных установлено, что 58,09% считают медицинский аборт допустимым методом планирования семьи, 15,83% не уверены в приемлемости данного метода и лишь 26,09% не считают аборт допустимым методом репродуктивного планирования. При этом 8,17% опрошенных не видят разницы между медикаментозным абортom и экстренной контрацепцией.

Беременность в паре среди опрошенных отмечалась в 3,65% случаев, при этом 71,43% беременностей были желанными (из них 57,14% завершились родами, 14,29% прервались, остальные – продолжаются на момент опроса).

Планируют беременность в будущем 79,13% респондентов, 12,7% не задумываются об этом, а 8,17% не имеют такого желания, при этом 62,43% юношей и девушек считают, что зарегистрированный брак – обязательное условие для рождения ребёнка. Важность прегравидарной подготовки осознают 96,52% опрошенных, почти столько же (96,35%) планируют это делать под контролем врача и после медицинского обследования.

Заключение

Таким образом, репродуктивные установки студентов младших курсов Башкирского государственного медицинского университета характеризуются возрастом полового дебюта преимущественно с 16 до 18 лет, длительностью периода предотвращения нежелательной беременности 7-7,5 года (до возраста предполагаемого деторождения). Предпочтительным методом контрацепции остаётся презерватив. Обращает на себя внимание, что преимущественным источником формирования знаний в области репродуктивного поведения являются средства массовой информации и сеть Интернет. Это необходимо учитывать при планировании стратегии просвещения молодёжи по вопросам здравоохранения вообще и репродуктивного здоровья в частности.

Сведения об авторах статьи:

Масленников Антон Васильевич – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: masanton@yandex.ru.

Мингареева Карина Ниловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mkn1805@mail.ru.

Кашапов Риза Ринатович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rizakashapov@mail.ru.

Кашапова Светлана Владимировна – заведующий отделением женской консультации ГБУЗ РБ Дюртюлинской ЦРБ. Адрес: 452320, г. Дюртюли, ул. Ленина, 27. E-mail: svetlana-kashapova78@yandex.ru.

Сахаутдинов Альберт Робертович – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: etoalbertik@vk.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ящук А.Г. Факторы образа жизни, влияющие на репродуктивное здоровье современных девочек-подростков в йоддефицитном регионе Республики Башкортостан / А.Г. Ящук, К.Н. Иванова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – Т. 5, № 58. – С. 10-16.
2. Лунева И.С. Демографические показатели рождаемости и медико-социальное влияние на них / И.С. Лунева, О.Ю. Иванова, А.В. Хардилов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 2. – С. 40-48.
3. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, Brand H; (HLS-EU) Consortium Health Literacy Project European. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. BMC Public Health. 2012 Jan 25;12:80. doi: 10.1186/1471-2458-12-80. PMID: 22276600; PMCID: PMC3292515.
4. Репродуктивное поведение студенческой молодежи города Уфы / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, И. Б. Фаткуллина [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 7(108). – С. 131-133. – EDN ZFCXMR.

REFERENCES

1. Yashchuk A.G. Faktory obraza zhizni, vliyayushchie na reproduktivnoe zdorov'e sovremennykh devochek-podrostkov v ioddefitsitnom regione Respubliki Bashkortostan / A.G. Yashchuk, K.N. Ivanova // Reproductivnoe zdorov'e detei i podrostkov. – 2014. – T. 5, № 58. – S. 10-16.
2. Luneva I.S. Demograficheskie pokazateli rozhdaemosti i mediko-sotsial'noe vliyaniye na nikh / I.S. Luneva, O.Yu. Ivanova, A.V. Khardikov [i dr.] // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. – 2017. – T. 66, № 2. – S. 40-48.
3. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, Brand H; (HLS-EU) Consortium Health Literacy Project European. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. BMC Public Health. 2012 Jan 25;12:80. doi: 10.1186/1471-2458-12-80. PMID: 22276600; PMCID: PMC3292515.
4. Reproductivnoe povedeniye studencheskoi molodezhi goroda Ufy / A.G. Yashchuk, A.V. Maslennikov, I. B. Fatkullina [i dr.] // Prakticheskaya meditsina. – 2017. – № 7(108). – S. 131-133. – EDN ZFCXMR.

УДК 616-01/09

© Коллектив авторов, 2024

В.Ф. Алиев, Ф.Ш. Алиев, М.А. Аксельров, Е.Н. Десятов, Р.Ю. Мышьяков
**РАЗРАБОТКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
 ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗЕРВУАРНЫХ КОЛОСТОМ**
*ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Тюмень*

Цель исследования – изучить в эксперименте возможность формирования резервуарных колостом.

Материал и методы. На 10 отрезках толстой кишки трупов взрослых людей были сформированы основная (n=5) и контрольная группы (n=5) исследования для сравнительного изучения объема и диаметра кишки после проведения серозомии и без ее проведения. Изучалась сравнительная характеристика параметров диаметра и объема каждого препарата кишки. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты. Увеличение объема вводимой бариевой взвеси в основной группе после серозомии по сравнению с контрольной группой без серозомии свидетельствует о формировании дополнительного внутрипросветного объема.

Ключевые слова: колостома, преколомический резервуар, функциональная колостома, реабилитация стомированных больных, серозомия.

V.F. Aliyev, F.Sh. Aliyev, M.A. Akselrov, E.N. Desyatov, R.Yu. Mishyakov
**DEVELOPMENT AND EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION
 OF RESERVOIR COLOSTOMY FORMATION**

The aim. To experimentally study the possibility of forming reservoir colostomies.

Material and methods. On 10 sections of the colon of adult corpses, the main (n=5) and control groups (n=5) of the study were formed for a comparative study of the volume and diameter of the colon after serosomyotomy and without it. The comparative characteristics of the parameters of the diameter and volume of each colon preparation were studied. A prognostic model characterizing the dependence of a quantitative variable on factors was developed using the linear regression method.

Results. An increase in the volume of injected barium suspension in the main group after serosomyotomy compared with the control group without serosomyotomy indicates the formation of an additional intraluminal volume.

Key words: colostomy, precolostomy reservoir, functional colostomy, rehabilitation of ostomy patients, serosomyotomy.

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа колостомированных больных, что обусловлено ростом заболеваемости толстой кишки, в том числе и колоректальным раком [1]. Помимо риска развития в послеоперационном периоде параколомических осложнений существует проблема, связанная с постоянным, неконтролируемым функционированием кишечника, что существенно ухудшает медико-социальную реабилитацию и способствует высокому уровню социальной дезинтеграции. Единственным действенным способом хирургической реабилитации признается реконструктивно-восстановительная операция. Однако она выполняется не у всех больных из-за прогрессирования заболевания, высокого риска развития осложнений, тяжелого коморбидного статуса, что обрекает пациентов на постоянное стомоносительство. Моделирование утерян-

литацию и способствует высокому уровню социальной дезинтеграции. Единственным действенным способом хирургической реабилитации признается реконструктивно-восстановительная операция. Однако она выполняется не у всех больных из-за прогрессирования заболевания, высокого риска развития осложнений, тяжелого коморбидного статуса, что обрекает пациентов на постоянное стомоносительство. Моделирование утерян-

ной резервуарной и запирающей функции прямой кишки признается актуальной и востребованной задачей в хирургии [1,2]. Известны различные способы контроля за отхождением кишечных масс: путем наружного сдавления, «сфинктеризации», обтурации, формирования резервуаров или комбинация данных методов [2]. Наиболее перспективными являются с формирование резервуарных стом. Для этого А.Л. Чарышкин и соавт. (2009) предлагают рассекать тени в продольном направлении до подслизистого слоя кишки и ушивать их в поперечном направлении. А. Farag в 2008 году была предложена техника «тениэктомии» [4]. Данная операция предполагает удаление тени вдоль кишки на протяжении 20 см. Г.К. Жерлов и соавт. в 2000 году предложили технически простое решение путем выполнения серозомиотомии в поперечном направлении на протяжении 10 см в шахматном порядке и формирования запирающей мышечной манжеты из мышечной оболочки кишки [5]. Нами предлагается технология серозомиотомии теней в преколостомическом отрезке толстой кишки и формирование запирающей заслонки в просвете кишечника из нового класса медицинских материалов на основе пористой никелид титановой пластины [6]. При разработке способа мы исходили из того, что операция должна быть технически простой и безопасной. Исследования по экспериментальному обоснованию формирования резервуарных колостом в доступной литературе не встречаются.

Цель исследования – изучить в эксперименте возможность формирования резервуарных колостом.

Материал и методы

На 10 отрезках толстой кишки трупов взрослых людей были сформированы основная (n=5) и контрольная группы (n=5) исследования. Фрагменты кишки имели одинаковые размеры по длине и ширине – 10 см и 3,5 см соответственно. Материал для эксперимента забирался с участка сигмовидной кишки в течение 24 часов после смерти у людей, не оперированных на органах брюшной полости. В основной группе испытаний выполняли серозомиотомии на протяжении теней, в контрольной группе серозомиотомию не проводили. Концы препарата ушивали и перевязывали шовным материалом с установкой в просвет кишки зонда диаметром 4,0 мм. Затем проводили заполнение просвета кишок через зонд бариевой взвесью под давлением до 50 мм рт. ст. со скоростью введения 10 мл в секунду. Изучали сравнительную характеристи-

ку параметров диаметра и объема каждого препарата кишки. Исследования проводили после получения положительного заключения этического комитета Тюменского ГМУ. Оценка количественных показателей на предмет нормального распределения показателей осуществлялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Количественные величины описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Метод линейной регрессии использовали для разработки прогностической модели зависимости количественных переменных от изучаемых факторов. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Результаты и обсуждение

Данное исследование является этапом разработки резервуарно-удерживающей колостомы. При исследовании учитывалась функциональная анатомия прямой кишки и физиологические механизмы, обеспечивающие нормальную континенцию. Выделяются два фактора, которые играют определяющую роль в физиологии континенции [7]. Первым является сопротивление на выходе, создаваемый сфинктерным аппаратом заднего прохода. Вторым авторы считают способность кишки формировать резервуар за счет растяжимости кишечной стенки. Физиологическая координация континенции основывается на сенсорном и моторном рефлексам. При выведении кишечных стом на переднюю брюшную стенку этот механизм утрачивается. Следовательно, для разработки резервуарно-удерживающих колостом мы исходили из того, что универсальным механизмом функционирования, характерным для всех сфинктерных аппаратов в организме, является возможность формирования зоны растяжения в престомальном отделе кишки и, соответственно, способности к большому накоплению кишечного содержимого. Формирование эластичной заслонки в дистальной части для удержания кишечного содержимого создает сопротивление на выходе. Соответственно, при нарастании внутрикишечного давления заслонка открывается.

В качестве способа формирования резервуара мы посчитали безопасным и технически простым проведение серозомиотомии (тениотомий) в престомальном отделе толстой

кишки. Такой подход был связан с особенностями анатомии толстокишечной стенки. Как известно, тени соответствуют продольному мышечному слою ободочной кишки, который представлен в кишечной стенке тремя лентами и отходящими от них в поперечном направлении мышечными волокнами. Они формируют полулунные складки и гаустры (Haustra coli) в виде мешкообразных выпячиваний. В прямой кишке таких анатомических образований нет. Такое строение образует каркас кишечной стенки. Поэтому рассечение теней, именно в месте расположения и отхождения полулунных складок, увеличивает диаметр кишки за счет устранения каркаса. Рассечение всех трех теней способствуют формированию зоны расширения.

Макроскопическая картина в контрольной группе испытуемого участка толстой кишки без тениотомии свидетельствует о сохранении гаустрации (рис. 1). В основной группе после заполнения просвета водной взвесью сульфата бария наблюдается сглаживание гаустр, полулунные складки не выражены (рис. 2).

Сравнительные аналитические исследования установили статистически значимое увеличения среднего диаметра и объема толстой кишки с серозомиотомией в основной группе в отличие от контрольной группой.

Так, при постоянном давлении нагнетания бариевой взвесью в просвет препаратов в сравниваемых группах были зафиксированы разные показатели среднего диаметра кишок и объемы кишечника (см. таблицу).



Рис. 1. Модель толстой кишки трупного материала без серозомиотомии



Рис. 2. Модель толстой кишки трупного материала с серозомиотомией

Таблица

Морфометрическая характеристика в сравниваемых группах

Критерии сравнения	Основная группа		Контрольная группа	
	Средний диаметр, мм	Объем резервуара, мм ³	Средний диаметр, мм	Объем резервуара, мм ³
Me	49,0	188570,0	38,0	113410,0
95% ДИ	48,0–50,0	180960,0–200352,0	36,0–40,0	100510,0–122598,0

В основной группе показатели объема кишечника составили 188570,0 мм³, а в контрольной 113410,0 мм³, что свидетельствовало об увеличении объема в кишечных отрезках с серозомиотомией в 1,6 раз.

Следовательно, наблюдается увеличение внутрипросветного объема, что демонстрирует график регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя серозомиотомии и увеличения объема толстой кишки. В ходе корреляционного анализа установлена прямая связь высокой тесноты между процедурой серозомиотомии и увеличением внутрипросветного объема толстой кишки (используемый метод: по шкале Чеддока, $r_{xy}=0,701$, $p=0,004$) (рис. 3). Сопоставление показателя «средний диаметр» отрезка толстой кишки в зависимости от показателя «наличие серозомиотомии» теней позволило установить статистически значимые различия ($p<0,001$), тем самым достоверно отмечена корреляция между выполнением серозомиотомий и увеличением в по-

следующем препарате толстой кишки (используемый метод: критерий Манна–Уитни) (рис.4).

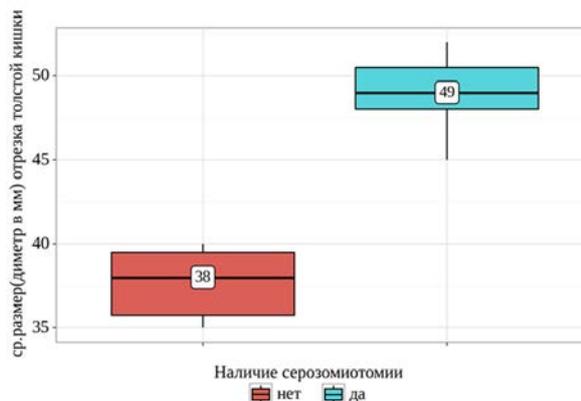


Рис. 3. Анализ показателя «средний диаметр» отрезка толстой кишки в зависимости от показателя «наличие серозомиотомии»

Как видно из рис. 4, пороговое значение показателя «средний размер диаметра» отрезка толстой кишки в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 45,0 мм.

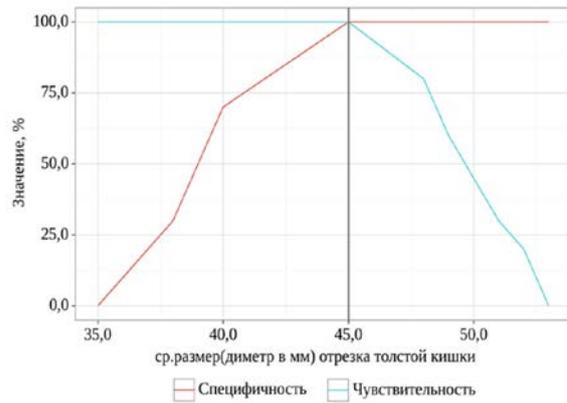


Рис. 4. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя «средний размер (диаметр)» отрезка толстой кишки

Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 100,0% соответственно. Повреждений в испытуемых отрезках кишки как в области серозомиотомии, так и со стороны слизистой оболочки кишечника при введении бариевой взвеси не отмечено.

Полученные результаты в эксперименте позволяют надеяться на целесообразность формирования неоампулы в престомальном участке колостомы. Эксперимент позволяет доказать возможность технически простого варианта моделирования резервуара. Применение данной технологии в клинической практике может значительно улучшить медико-социальную реабилитацию пациентов с кишечными стомами, особенно у постоянных стомоносителей.

Заключение

Экспериментальные исследования показали возможность моделирования в толстой кишке резервуара при выполнении серозомиотомии, о чем свидетельствует формирование дополнительного внутрисветового объема, что может быть важным ключом к созданию функциональной колостомы для эффективной хирургической реабилитации пациентов с постоянными кишечными свищами.

Сведения об авторах статьи:

Алиев Вагиф Фуад оглы – ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: vaga.vag@yandex.ru.

Алиев Фуад Шамильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

Аксельров Михаил Александрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

Десятов Евгений Николаевич – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

Мышьяков Роман Юрьевич – ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: 89129223242@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Halemani, K. An evaluative study to assess the effectiveness of a video-assisted teaching module on knowledge and practice regarding homebased colostomy care of children among primary caregivers in selected hospital Lucknow / K. Halemani, Y.N. Shashidhara, S.R.B D'Souza, Uttar Pradesh // Indian J. Surg. Oncol. – 2021. – Vol. 12, No 1. – P.146–151 <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01268-3>
- Алиев, Ф.Ш. Хирургическая реабилитация колостомированных пациентов: проблемы и перспективы (обзор литературы) / Ф.Ш. Алиев, В.Ф. Алиев, Р.Ф. Алиев // Медицинская наука и образование Урала. – 2022. – Т. 23, № 3 (111). – С. 168-172.
- Способ формирования колостомы: патент № 2359623 Рос. Федерация; заявл. 14.01. 2008; опубл. 27.06.2009. Бюл. № 18. 8 с.
- Farag, A. Taenectomy Versus Transverse Coloplasty as Neorectum After Low Rectal Resection / A. Farag, A.N. Mashhour, M.Y. Elbarmelgi // World J Surg. – 2019. – Vol. 43. – P. 1137-1145. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-04890-z>.
- Способ формирования колостомы: патент № 2175527(13) Рос. Федерация; заявл. 11.09.2000; опубл. 10.11.2001. 11 с.
- Способ хирургической реабилитации колостомированных больных: патент № 2618202 Рос. Федерация; заявл. 28.12. 2015; опубл. 02.05. 2017. Бюл. № 13. 7 с.
- Вуд Б.А., Берлей Д.Е., Д'Мелло А. Колопроктология и тазовое дно: патофизиология и лечение./ Б.А. Вуд, Д.Е. Берлей, А.Д'Мелло. – М.: Медицина, 1988. – 459с.

REFERENCES

- Halemani K, Shashidhara Y.N., D'Souza S.R.B, Uttar Pradesh. An evaluative study to assess the effectiveness of a video-assisted teaching module on knowledge and practice regarding homebased colostomy care of children among primary caregivers in selected hospital Lucknow. Indian J Surg Oncol 2021; 12(1): 146–151, <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01268-3> (In Engl)
- Aliev F.Sh., Aliev V.F., Aliev R.F. Surgical rehabilitation of colostomated patients: problems and prospects (literature review). Medical science and education of Ural.2022; 23(3 (111)):168-172. (In Russ)
- Sposob formirovaniya kolostomy (The method of forming a colostomy): patent № 2359623 Ros. Federacija; zajavl. 14.01. 2008; opubl. 27.06.2009;18:8. (In Russ)
- Farag A., Mashhour A.N., Elbarmelgi M.Y. Taenectomy Versus Transverse Coloplasty as Neorectum After Low Rectal Resection. World J Surg. 2019;43:1137–1145. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-04890-z>. (In Engl)
- Sposob formirovaniya kolostomy (The method of colostomy formation): patent № 2175527(13) Ros. Federacija; zajavl. 11.09.2000; opubl. 10.11.2001:11. (In Russ)
- Sposob hirurgicheskoy rehabilitacii kolostomirovannyh bol'nyh (Method of surgical rehabilitation of colostomated patients): patent № 2618202 Ros. Federacija; zajavl. 28.12. 2015; opubl. 02.05. 2017;13:7. (In Russ)
- Vud B.A., Berlej D.E., D'Mello A. Koloproktologiya i tazovoe dno: patofiziologiya i lechenie. / B.A. Vud, D.E. Berlej, A.D'Mello. M.: Medicina, 1988; 459. (In Russ)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.62-008.22
© Коллектив авторов, 2024

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, В.В. Перепелица, Т.А. Лелявина
**ПРОБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НЕЙРОГЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», г. Санкт-Петербург

Нейрогенный мочевой пузырь (НМП) – это дисфункция в работе мочевого пузыря, обусловленная врожденной или приобретенной патологией нервной системы, которая является распространенным патологическим состоянием и проявляется невозможностью осуществления произвольно-рефлекторного накопления и выделения мочи из-за органического и функционального поражения нервных центров и путей, что в значительной мере осложняет качество жизни пациентов. Нейрогенный мочевой пузырь часто сопровождается миофасциальным синдромом, синдромом тазового венозного застоя и инфекционными осложнениями.

Цель исследования. Оценить эффективность пробиотиков в профилактике симптоматической инфекции мочевого пузыря (ИМП) у больных с невропатией мочевого пузыря по данным, представленным в отечественной и зарубежной литературе.

Методы исследования. Проведен поиск литературных источников с 1993 по 2023 гг в базах данных CENTRAL, MEDLINE и EMBASE, материалов конференций, поискового портала Международного регистра клинических испытаний (ICTRP) рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных использованию пробиотиков для профилактики ИМП у пациентов с невропатией мочевого пузыря.

Результаты. Необходимым критериям РКИ соответствовали три исследования с участием 109 пациентов. В данных исследованиях изучалась эффективность введения пробиотиков в мочевой пузырь для создания безвредной колонии микроорганизмов в мочевыводящих путях у больных с дисфункцией мочевого пузыря.

Выводы. Показана относительная безопасность введения пробиотиков в мочевой пузырь для создания безвредной колонии микроорганизмов в мочевыводящих путях у больных с дисфункцией мочевого пузыря. Эффективность использования пробиотиков с целью предупреждения развития инфекционных осложнений у больных с нейрогенным мочевым пузырем не доказана. Необходимы дальнейшие тщательно спланированные исследования.

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь, инфекционные осложнения, пробиотики.

S.V. Popov, R.G. Huseynov, K.V. Sivak, V.V. Perepelitsa, T.A. Leliavina
**PROBIOTICS IN TREATMENT AND PREVENTION
OF NEUROGENIC BLADDER INFECTIOUS COMPLICATIONS**

Neurogenic bladder is a dysfunction of the bladder caused by congenital or acquired pathology of the nervous system, is a common pathological condition, manifests itself by the inability to carry out voluntary reflex accumulation and excretion of urine due to organic and functional damage to nerve centers and pathways, and significantly complicates the quality of life of patients. Neurogenic bladder is often accompanied by myofascial syndrome, pelvic venous congestion syndrome, and infectious complications.

Objective of the study. To evaluate the effectiveness of probiotics in the prevention of symptomatic bladder infection in patients with bladder neuropathy according to data presented in Russian and foreign literature.

Methods of the study. The search for literary sources from 1993 to 2023 was carried out in the databases CENTRAL, MEDLINE and EMBASE, conference materials, the search portal of the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) for randomized controlled trials dedicated to the use of probiotics for the prevention of bladder infection in patients with bladder neuropathy.

Results. Three studies involving 109 patients met the necessary RCT criteria. In these studies, the effectiveness of introducing probiotics into the bladder to create a harmless colony of microorganisms in the urinary tract in patients with bladder dysfunction was investigated.

Conclusions. The relative safety of introducing probiotics into the bladder to create a harmless colony of microorganisms in the urinary tract in patients with bladder dysfunction is shown. The effectiveness of using probiotics to prevent the development of infectious complications in patients with neurogenic bladder has not been proven. Further carefully planned research is needed.

Key words: neurogenic bladder, infectious complications, probiotics.

Функция мочевого пузыря может быть изменена после травмы нервной системы и чаще всего происходит при таких состояниях, как рассеянный склероз, травма спинного мозга, инсульт [1-4]. Нейрогенный мочевой пузырь (НМП) – это патология, находящаяся на стыке двух специальностей – урологии и неврологии. Дисфункция мочевого пузыря, обусловленная врожденной или приобретенной патологией нервной системы, является распространенным патологическим состоянием и проявляется невозможностью осуществления произвольно-рефлекторного накопления и выделения мочи из-за органического и функционального поражений нервных центров и

путей [1-5]. Нейрогенный мочевой пузырь часто осложняется миофасциальным синдромом, синдромом тазового венозного застоя. У трети больных диагностируют вторичные воспалительно-дистрофические изменения со стороны мочевыделительной системы [3-7].

Симптомы патологии нижних мочевыводящих путей (СНМП): недержание мочи и/или затрудненное мочеиспускание снижают качество жизни больных с нейрогенным поражением мочевого пузыря [1-8]. При неадекватном лечении НМП инфекционные осложнения, сопровождающиеся ухудшением функции почек, в большей степени снижают качество жизни пациентов.

Инфекции мочевыводящих путей являются опасными для жизни, дорогостоящими в лечении. Антибиотикотерапия, необходимая при данной патологии, сопровождается высоким риском развития побочных эффектов [8-10]. Персистирующие ИМП обещают стать серьезной проблемой медицины будущего, поскольку устойчивость пациентов к существующим антибактериальным препаратам прогрессивно повышается [9-16]. Высокая частота колонизации патогенными штаммами микроорганизмов подвергает больных с НМП высокому риску присоединения сопутствующей внутрибольничной инфекции, что способствует дальнейшему усилению устойчивости к антибиотикам [11-14].

Лечение ИМП становится все более трудным и дорогостоящим, поэтому актуален поиск путей предотвращения развития инфекционных осложнений НМП. Одним из перспективных методов в данном направлении является изучение использования пробиотиков для уменьшения колонизации патогенными штаммами микроорганизмов [5-23].

Цель исследования – оценить эффективность пробиотиков в профилактике симптоматической инфекции мочевого пузыря (ИМП) у больных с невропатией мочевого пузыря по данным, представленным в отечественной и зарубежной литературе.

Материал и методы

Проведен поиск литературных источников с 1993 по 2023 гг. в базах данных CENTRAL, MEDLINE и EMBASE, материалов конференций, поискового портала Международного регистра клинических испытаний (ICTRP) рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных использованию пробиотиков для профилактики ИМП у пациентов с невропатией мочевого пузыря.

Результаты

Всего в зарубежной и отечественной литературе выявлено 71 сообщение о применении пробиотиков с целью профилактики урологической инфекции у больных с НМП. Из них 55 сообщений были исключены из анализа записей по причине несоответствия установленным критериям отбора: данные исследования не являлись рандомизированными или рандомизация больных в исследуемые группы осуществлялась не корректно; отсутствовала группа контроля; вмешательство не ограничивалось введением штаммов непатогенных микроорганизмов в мочевой пузырь пациента, применялись другие терапевтические методики и т.д.

В обзор не включены пилотные нерандомизированные клинические исследования,

свидетельствующие о более низких показателях ИМП за год на фоне лечения пробиотиками по сравнению с годом, предшествовавшим вмешательству. Существует также одно небольшое пилотное исследование, в котором сообщалось о снижении частоты рецидивов ИМП у пациенток с невропатией мочевого пузыря при ежедневном введении вагинальных свечей с лактобациллами [5]. На сегодняшний день других исследований с использованием вагинальных свечей с пробиотиками у женщин с нейрогенным мочевым пузырем не проводилось.

Для анализа были отобраны 16 сообщений о 3-х РКИ, посвященных применению пробиотиков с целью профилактики инфекционных осложнений у больных с НМП [6-21].

Таковыми исследованиями стали работы Darouiche от 2005 года, Sunden от 2010 и Darouiche 2011 [6,7,9], в которых приняли участие 109 пациентов с нейрогенным мочевым пузырем. Все три исследования были рандомизированными, плацебоконтролируемыми, двойными слепыми РКИ, включающими внутривезикулярное введение непатогенной кишечной палочки для профилактики ИМП у больных НМП [6,7,9].

Авторы сообщали о использовании двух штаммов кишечной палочки: E.coli HU2117 в исследовании Darouiche, 2011 [7] и E. coli 83972 в исследовании Darouiche 2005 и Sunden 2010 [6,9]. Все три исследования включали введение от 10 до 30 мл жидкости, содержащей стерильный физиологический раствор, больным группы контроля или суспензию кишечной палочки непосредственно в мочевой пузырь один или два раза в день в течение трех дней подряд больным исследуемой группы. Исследования проводили в течение одного года или более.

Во всех трех исследованиях наблюдалось единообразие в определении симптоматической ИМП, которая определялась как совокупность симптомов, а также как наличие бактериурии или пиурии [6,7,9]. Симптомы, которые, по мнению всех исследований, имели отношение к диагностике ИМП, были адекватно определены, например, лихорадка, надлобковая боль, частота мочеиспусканий, у пациентов с патологией спинного мозга – вегетативная дисрефлексия и повышенная спастичность.

Симптомы нижних мочевыводящих путей и наличие инфекции мочевого пузыря оценивались у всех 109 пациентов [6,7,9]. В исследованиях Darouiche как в 2005, так и в 2011 [6,7] годах использовали аналогичные

критерии для диагностики симптоматической ИМП, которая представляла собой комбинацию симптомов патологии нижних мочевыводящих путей с результатами микробиологического посева мочи: бактериурия ≥ 100 КОЕ/мл. В исследовании Sunden от 2010 года наличие ИМП определяли только по симптомам, бактериурия не оценивалась [9].

В исследованиях анализировали нежелательные явления на фоне проводимой терапии [6,9]. Серьезных побочных эффектов, таких как, к примеру, пиелонефрит, обнаружено не было. Darouiche (2005 г.) сообщил об одном эпизоде вегетативной дисрефлексии, возникшем у одного пациента во время инстилляций мочевого пузыря, который был купирован непосредственно после изъятия катетера для инстилляции [6]. В работе Sunden (2010 г.) сообщалось о симптомах ИМП у участников, у которых была длительная колонизация кишечной палочкой 83972, симптомы были легко устранены с помощью соответствующей антибактериальной терапии [9].

Во всех трех исследованиях сообщалось об ослеплении участников [6,7,9]. Данные исследователи также исключали из анализа пациентов, у которых не удалось колонизировать мочевой пузырь кишечной палочкой, их включали в группу плацебо для анализа после рандомизации, что в некоторой степени нарушает принципы надлежащей клинической практики.

Успешная колонизация мочевого пузыря кишечной палочкой зависела от штамма. У штамма *E. coli* 83972 степень колонизации достигала, в среднем, 64% [6,9], при введении *E. coli* HU2117 аналогичный показатель не превышал 35% [7]. У пациентов с большей степенью колонизации кишечной палочкой время от введения пробиотика до появления первых симптомов ИМП было больше. В исследовании Sunden (2010 г.) данный промежуток времени составил в среднем 11 месяцев в исследуемой группе по сравнению с 5-ью с половиной месяцами в группе контроля [9].

Количество симптоматических ИМП за период наблюдения в течение одного года было ниже на фоне лечения пробиотиками. Darouiche (2005 г.) сообщил о 45% ИМП у больных исследуемой группы по сравнению с 95% ИМП в группе контроля, при использовании штамма *E. coli* 83972 [6]; при использовании штамма *E. coli* HU2117 (Darouiche 2011) аналогичные показатели составили 30% и 70% соответственно [7].

В исследованиях Darouiche (2005 г.) и Darouiche (2011 г.) был установлен микробио-

логический диагноз симптоматической ИМП, т.е. бактериурия, на основании количественного анализа мочи с содержанием более 100 000 микроорганизмов или КОЕ/мл [6,7]. Также в данных исследованиях были учтены симптомы и наличие пиурии, более 10 лейкоцитов в крови/поле высокой мощности, в качестве диагностики ИМП.

Несмотря на то, что методика введения непатогенных микроорганизмов в полость мочевого пузыря показала себя относительно безопасной, это – инвазивное вмешательство, требующее сотрудничества с пациентами. Darouiche (2011 г.) и соавт. сообщили о снижении участия пациентов по мере увеличения циклов инстилляций, поскольку для каждого цикла инстилляции требовалось три посещения клиники на полный день.

Обсуждение

Поиск эффективных методов профилактики ИМП у людей с НМП остается актуальной проблемой современной медицины [5-59]. Длительное применение антибиотиков не поощряется, поскольку это приводит к снижению эффективности этого антибиотика. Пробиотики – это бактерии, которые могут оказывать благотворное воздействие на организм.

Большинство доказательств профилактики ИМП у людей с нейропатическим поражением мочевого пузыря получены из трех исследований, оценивающих безопасность и эффективность внутривезикулярной инстилляции непатогенной кишечной палочки, в которых участвовали пациенты с нейрогенным поражением мочевого пузыря [6,7,9].

Во всех трех исследованиях (Darouiche 2005; Darouiche 2011; Sunden 2010) принимали участие пациенты с нейропатическим мочевым пузырем. Основным недостатком во всех трех исследованиях было исключение из него пациентов, которым не удалось сделать прививку, или не был проведен анализ в группе плацебо после рандомизации [6,7,9].

Неясно, снижается ли риск симптоматической ИМП при инокуляции мочевого пузыря с использованием кишечной палочки. Исходя из представленных фактических данных с разной степенью успешности и необходимостью строгого соблюдения протоколов инстилляции, а также высокого уровня исключения пациентов из подобных исследований, есть сомнение в том, что внутривезикулярная инстиляция непатогенных бактерий станет широко распространенным вмешательством. Однако благодаря инновационности терапии с дополнительной поддержкой со стороны участников, проходящих эту процедуру, она

может оказаться достойной дальнейшего изучения [6 21].

Этот обзор свидетельствует об отсутствии доказательств (несколько исследований) того, что внутривезикулярная инстилляция непатогенных бактерий у взрослых с невропатией мочевого пузыря эффективна для профилактики симптоматической ИМП. Из множества критериев исключения в этих небольших исследованиях, особенно в отношении иммуносупрессии, наличия других инфекций и других вмешательств/аномалий мочевого тракта, данные применимы только к выборочной группе взрослого населения с невропатией мочевого пузыря. Кроме того, существует неоднородность между типами

лечения мочевого пузыря, а также преобладание мужчин в исследованиях.

Выводы

1. Отсутствуют доказательства того, что внутривезикулярная инстилляция непатогенных штаммов *E. coli* эффективна в отношении уменьшения эпизодов ИМП у пациентов с невропатией мочевого пузыря.

2. О побочных эффектах внутривезикулярной инстилляции практически не сообщается, хотя это инвазивная процедура, требующая неоднократных повторений.

3. Рекомендуется провести дополнительные, соответствующим образом оснащенные, методологически правильно запланированные РКИ.

Сведения об авторах статьи:

Попов Сергей Валерьевич – д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 14. E-mail: lucaclinic@zdrav.spb.ru.

Гусейнов Руслан Гусейнович – к.м.н., доцент, зам. главного врача по науке СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 14. E-mail: lucaclinic@zdrav.spb.ru.

Сивак Константин Владимирович – д.м.н., доцент, научный сотрудник научного отдела СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 14. E-mail: lucaclinic@zdrav.spb.ru.

Перепелица Виталий Владимирович – к.м.н., доцент, руководитель научного отдела СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 14. E-mail: lucaclinic@zdrav.spb.ru.

Лелявина Татьяна Александровна – д.м.н., доцент, научный сотрудник научного отдела СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 14. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management. / J.N. Panicker// J. Semin Neurol. – 2020. – Vol.40, №5. – P.569-579.
2. Neurogenic Bladder: Assessment and Operative Management. /M.E. DeWitt-Foy [et.al]// J. Urol Clin North Am. – 2022. Vol.49, №3. – P.519-532.
3. Neurogenic Bladder Management. / J.K. Lee // J. Radiol Technol. – 2021. – Vol.92, №3. – P.281-295.
4. Time of onset and factors associated with delayed response post intradetrusor injection of onabotulinumtoxin a in patients with neurogenic and idiopathic overactive bladder syndrome. / T. Al-Shaiji [et al.]// J. Urol Ann. – 2023. Vol.15, №2. – P. 133-137.
5. Non-surgical urologic management of neurogenic bladder after spinal cord injury. /Romo PGB [et al.]// World J Urol. 2018. – Vol.36, №10.-P.1555-1568.
6. Pilot trial of bacterial interference for preventing urinary tract infection. / R.O. Darouiche [et.al.]// J. Urology. – 2001. – Vol.58, №3. – P.339-44.
7. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder / R.O. Darouiche [et. al.]// J. Urology. – 2011. Vol.78, №2. – P.341- 6.
8. Rare emergence of symptoms during long term asymptomatic Escherichia coli 83972 carriage without an altered virulence factor repertoire/ B. Köves [et al.]// Journal of Urology. – 2014. – Vol.191, №2. – P.519-28.
9. Escherichia coli 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying/ F. Sundén [et al.]// Journal of Urology. – 2010. – Vol.184, №1. – P.179-85.
10. Bacterial interference is deliberate colonization with Escherichia coli 83972 an alternative treatment for patients with recurrent urinary tract infection? / F. Sundén // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2006. – Vol.28, №1. – P.26-29.
11. Phase I trial of a Lactobacillus crispatus vaginal suppository for prevention of recurrent urinary tract infection in women/ C.A. Czaja [et.al.]// J. Infectious Diseases in Obstetrics & Gynecology. – 2007. Vol.3, №5. – P.387.
12. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women / Kontiokari T. [et al.] // BMJ. – 2001. – Vol.322, №7302. – P.1571.
13. The effect of probiotic prophylaxis for preventing recurrent urinary tract infection in children with persistent primary vesicoureteral reflux [abstract no: COD. PP 81] / S.J. Lee [et al.]// J. Pediatric Nephrology. – 2006. – Vol.21, №10. – P.1542.
14. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux/ S.J. Lee [et al.]// J. Pediatric Nephrology. – 2007. – Vol.22, №9. – P.1315-20.
15. Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children / M.J. Mohseni [et al.]// Iranian Journal of Pediatrics. – 2013. – Vol.23, №4. – P.430-8.
16. Predictive value of Escherichia coli susceptibility in strains causing asymptomatic bacteriuria for women with recurrent symptomatic urinary tract infections receiving prophylaxis / M.A. Beerepoot [et al.]// J. Geerlings SE. Clinical Microbiology & Infection. – 2012. – Vol.18, №4. – P. 84-90.
17. Research priorities for urological care following spinal cord injury: recommendations of an expert panel/ K.C. Hayes [et al.]// Canadian Journal of Urology. – 2007. – Vol.14, №1. – P.3416-23.
18. Lactobacillus rhamnosus gr-1 and L. Reuteri re-14 versus trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) in the prevention of recurrent urinary tract infections (RUTIs) in postmenopausal women: a randomized double blind non-inferiority trial [abstract no: L1 1656a]/ M.A. Beerepoot, W.M. Wal, S. Nys// 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). - 2009 Sep 12-15; San Francisco (CA). 2009. – P. 15-27.
19. Re: Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women/ E.M. Schaeffer// Journal of Urology. – 2013. – Vol.189, №4.-P.1332-3.
20. Probiotics improvement of gastrointestinal and genitourinary health in girls with spina bifida (H-23245)/ E.A. Jones// BMJ. – 2008. – P. 33-49.
21. H-23187: Probiotic prophylaxis against recurrent pediatric urinary tract infection/ D.R. Roth // JCT– 2008. – P. 117-123.
22. Measuring inconsistency in meta-analyses/ J.P. Higgins [et al.]// BMJ. – 2003, Vol.327, №7414. – P.557-60.

23. Influence of three-day antimicrobial therapy and lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections/ G. Reid [et al.]/ *J. Clinical Therapeutics*. – 1992. – Vol.14, №1. – P.11-26.
24. Probiotics [LGG-BB12 or RC14-GR1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [PROSCIUTTU]: a study protocol for a randomised controlled trial/ B. Lee [et al.]/ *BMC Urology*. – 2016. – Vol.16.-P.18.
25. Prophylaxis of spinal cord injury urinary tract infection therapeutic trial (ProSCIUTTU): protocol [abstract]. 53rd ISCoS Annual Scientific Meeting; 2014 Sep 2-4; Maastricht, Netherlands / S.L. Toh [et al.]/ – 2014. – P. 1044-1050.
26. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review / R. Barrons, D. // *J. Tassone Clinical Therapeutics*. – 2008. – Vol.30, №3. – P.453-68.
27. Cardenas, D.D. Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. / D.D. Cardenas, T.M. Hooton// *J. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. – 1995. – Vol.76, № 3. – P.272-80.
28. A study of non-antibiotic versus antibiotic prophylaxis for recurrent urinary-tract infections in women (the NAPRUTI study) [Onderzoek naar niet-antibiotische versus antibiotische profylaxe bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties (de NAPRUTI-studie)] /M.A. Beerepoot, E.E. Stobberingh, S.E. Geerlings// *J. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. – 2006. – Vol.150, №10. – P.574-5.
29. Beerepoot, M.A. Recurrent urinary tract infections. Antibiotic resistance and non-antibiotic prophylaxis [abstract no:SP34-2]/ M.A. Beerepoot// *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2013. Vol.42, № 2. – P.38.
30. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial / R.O. Darouiche [et.al.]/ *J. Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – Vol.41, №10. – P.1531.
31. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies/ Falagas M.E. [et.al.]/ *J. Drugs*. – 2006. – Vol.66, №9. – P.1253-61.
32. Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology? / J. Fioramonti [et.al.]/ *J. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2003. – Vol.17, №5. – P.711-24.
33. High prevalence of nosocomial infections in rehabilitation units accounted for by urinary tract infections in patients with spinal cord injury / R. Girard [et.al.]/ *Journal of Hospital Infection*. – 2006. – Vol.62, №4. – P.473-9.
34. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations/ G.H. Guyatt [et. al.]/ *BMJ*. – 2008. – Vol.336, №7650. – P.924-6.
35. Mark Haran, Madeleine King, Martin Stockler, Obad Marial, Bonne Lee, 2017. «Validity of the SF-36 Health Survey as an outcome measure for trials in people with spinal cord injury.»CHERE, University of Technology, Sydney. / M.J. Haran [et.al.]/ – Working Papers 2017/4. – P.1-8.
36. Health status rated with the medical outcomes study 36 item short form health survey after spinal cord injury/ M.J. Haran [et.al.]/ *J. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. – 2005. Vol.86, №12. – P.2290-5.
37. Exclusion of uropathogen adhesion to polymer surfaces by Lactobacillus acidophilus/ L.A. Hawthorn [et al.]/ *Journal of Biomedical Materials Research*. – 1990. Vol.24, №1. – P.39-46.
38. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011.
39. Urinary tract infection prophylaxis using Escherichia coli 83972 in spinal cord injured patients /R. Hull [et al.]/ *Journal of Urology*. – 2000. Vol.163, №3. –P.872-7.
40. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of Lactobacillus vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection/ Y. Kariyama [et al.]/ *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2006. – Vol.28, № 1. – P.30-4.
41. Neurogenic bladder. In: Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD editor(s)/ A.M. Kaynan [et al.]/ *J. Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation: Musculoskeletal Disorders, Pain and Rehabilitation*. 2nd Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. – 2008.
42. Paediatrics Manual: The Children's Hospital at Westmead Handbook. 2nd Edition. Sydney: McGraw-Hill / H. Kilham [et al.] // - 2009. – Handbook, 2nd Edition 2nd Edition P. 79.
43. Spinal cord pathology. In: Lin VW editor(s). *Spinal Cord Medicine: Principles and Practice*. 2nd Edition / R.C. Kim // J. New York: Demos Medical Publishing. – 2010. – P.22-34.
44. The influence of complications on rehabilitation of spinal cord injuries: economical minus effects and physical disadvantages caused by urinary tract infection and decubitus ulcer / T. Kitagawa [et al.]/ *Journal of Nippon Medical School [Nihon Ika Daigaku Zasshi]*. – 2002. – Vol.69, №3. – P.268-77.
45. Inhibition of expression of a staphylococcal superantigen-like protein by a soluble factor from Lactobacillus reuteri/ J. Laughton [et al.]/ *J. Microbiology*. – 2006. – Vol.152, №4. – P.1155-67.
46. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults.[Erratum appears in Clin Infect Dis. 2005 May 15;40(10):1556]/ L.E. Nicolle [et al.]/ *J. Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – Vol.40, №5. – P.643-54.
47. A bacterial interference strategy for prevention of UTI in persons practicing intermittent catheterization /Prasad A. [et al.]/ *J. Spinal Cord*. – 2009. – Vol.47, №7. – P.565-9.
48. Probiotic lactobacillus dose required to restore and maintain a normal vaginal flora/ G. Reid [et al.]/ *J. FEMS Immunology & Medical Microbiology*. – 2001. – Vol.32, №1. – P.37-41.
49. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence/ G. Reid [et al.]/ *World Journal of Urology*. – 2006. – Vol.24, №1.-P.28-32.
50. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus / J. Romero-Vivas [et al.]/ *J. Clinical Infectious Diseases*. –1995. – Vol.21, №6. – P.1417-23.
51. Probiotics, prebiotics, and synbiotics approaching a definition/ J. Schrezenmeir [et al.]/ *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2001. – Vol.73, №2. – P.361-4.
52. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions. In: Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. Stamm WE. Protocol for diagnosis of urinary tract infection: reconsidering the criterion for significant bacteriuria/H.J. Schünemann [et al.]/ *J. Urology*. – 1988. – Vol.32, №2. – P.6-12.
53. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables. In: Higgins JP, Green S (editors)/ H.J. Schünemann [et al.]/ *J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 – 2011*. – P. 49.
54. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children/ E.M. Schwenger [et al.]/ *J. Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015.
55. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures/ M. Stohrer [et al.]/ *International Continence Society Standardization Committee. Neurourology & Urodynamics*. – 1999. – Vol.18, №2. – P.139-58.
56. Methicillin resistant staphylococcus aureus in patients with spinal cord injury/ J.D. Thom [et al.]/ *Journal of Spinal Cord Medicine*. – 1999. – Vol.22, №2. – P.125- 31.
57. Interference in initial adhesion of uropathogenic bacteria and yeasts to silicone rubber by a Lactobacillus acidophilus biosurfactant / M.M. Velraeds [et al.]/ *Journal of Medical Microbiology*. – 1998. – Vol.47, №12. – P.1081-5.
58. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury/ K.B. Waites [et al.]/ *J. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. – 1993. – Vol.74, №7. – P.691-5.
59. Antimicrobial resistance in gram-negative bacteria isolated from the urinary tract in community-residing persons with spinal cord injury/ K.B. Waites [et al.]/ *J. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. – 2000. – Vol.8, №6. – P.764-9.

REFERENCES

1. Panicker JN. Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Semin Neurol*. 2020 Oct;40(5):569-579. doi: 10.1055/s-0040-1713876. Epub 2020 Oct 16. (in Engl)
2. DeWitt-Foy ME, Elliott SP. Neurogenic Bladder: Assessment and Operative Management. *Urol Clin North Am*. 2022 Aug;49(3):519-532. doi: 10.1016/j.ucl.2022.04.010. Epub 2022 Jun 30. (in Engl)
3. Lee JK. Neurogenic Bladder Management. *Radiol Technol*. 2021 Jan;92(3):281-295. (in Engl)
4. Al-Shaiji TF, Al-Yousef RJ, El-Nahas AR, Awad AT, Almutairi MF, Al-Terki AE. Time of onset and factors associated with delayed response post intradetrusor injection of onabotulinumtoxin A in patients with neurogenic and idiopathic overactive bladder syndrome. *Urol Ann*. 2023 Apr-Jun;15(2):133-137. (in Engl)
5. Romo PGB, Smith CP, Cox A, Averbek MA, Dowling C, Beckford C, Manohar P, Duran S, Cameron AP. Non-surgical urologic management of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World J Urol*. 2018 Oct;36(10):1555-1568. (in Engl)
6. Darouiche RO, Thornby JI, Cerra-Stewart C, Donovan WH, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41(10):1531. (in Engl)
7. Darouiche RO, Green BG, Donovan WH, Chen D, Schwartz M, Merritt J, et al. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology* 2011;78(2):341-6. (in Engl)
8. Köves B, Salvador E, Grönberg-Hernández J, Zdziarski J, Wullt B, Svanborg C, et al. Rare emergence of symptoms during long-term asymptomatic *Escherichia coli* 83972 carriage without an altered virulence factor repertoire. *Journal of Urology* 2014;191(2):519-28. (in Engl)
9. Sundén F, Hakansson L, Ljunggren E, Wullt B. *Escherichia coli* 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *Journal of Urology* 2010;184(1):179-85. (in Engl)
10. Sundén F, Hakansson L, Ljunggren E, Wullt B. Bacterial interference is deliberate colonization with *Escherichia coli* 83972 an alternative treatment for patients with recurrent urinary tract infection?. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2006;28 Suppl 1:S26-9. (in Engl)
11. Czaja CA, Stapleton AE, Yarova Yarovaya Y, Stamm WE. Phase I trial of a *Lactobacillus crispatus* vaginal suppository for prevention of recurrent urinary tract infection in women. *Infectious Diseases in Obstetrics & Gynecology* 2007;35387. (in Engl)
12. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001;322(7302):1571. (in Engl)
13. Lee SJ, Kim HJ, Shim YH, Lee JW. The effect of probiotic prophylaxis for preventing recurrent urinary tract infection in children with persistent primary vesicoureteral reflux [abstract no: COD. PP 81]. *Pediatric Nephrology* 2006;21(10):1542. (in Engl)
14. Lee SJ, Shim YH, Cho SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatric Nephrology* 2007;22(9):1315-20. (in Engl)
15. Mohseni MJ, Aryan Z, Emamzadeh-Fard S, Paydary K, Mofid V, Joudaki H, et al. Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Iranian Journal of Pediatrics* 2013;23(4):430-8. (in Engl)
16. Beerepoot MA, Heijer CD, Penders J, Prins JM, Stobberingh EE, Geerlings SE. Predictive value of *Escherichia coli* susceptibility in strains causing asymptomatic bacteriuria for women with recurrent symptomatic urinary tract infections receiving prophylaxis. *Clinical Microbiology & Infection* 2012;18(4):E84-90. (in Engl)
17. Mark Haran, Madeleine King, Martin Stockler, Obad Marial, Bonne Lee. 2017. «Validity of the SF-36 Health Survey as an outcome measure for trials in people with spinal cord injury.» CHERE, University of Technology, Sydney. Working Papers. 2017;4:1-8. (in Engl)
18. Beerepoot MA, Wal WM, Nys S. *Lactobacillus rhamnosus* gr-1 and l. Reuteri rc-14 versus trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) in the prevention of recurrent urinary tract infections (RUTIs) in postmenopausal women: a randomized double-blind non-inferiority trial [abstract no: L1-1656a]. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2009 Sep 12-15; San Francisco (CA). 2009: 15-27. (in Engl)
19. Schaeffer EM. Re: *Lactobacilli* vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Journal of Urology* 2013;189(4):1332-3. (in Engl)
20. Jones EA. Probiotics improvement of gastrointestinal and genitourinary health in girls with spina bifida (H-23245). clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00767988 (first received 8 October 2008). (in Engl)
21. Roth DR. H-23187: Probiotic prophylaxis against recurrent pediatric urinary tract infection. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789464 (first received 10 November 2008):33-49. (in Engl)
22. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60. (in Engl)
23. Reid G, Bruce AW, Taylor M. Influence of three-day antimicrobial therapy and *Lactobacillus* vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections. *Clinical Therapeutics* 1992;14(1):11-16. (in Engl)
24. Lee BB, Toh SL, Ryan S, Simpson JM, Clezy K, Bossa L, et al. Probiotics [LGG-BB12 or RC14-GR1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [ProSCIUTTU]: a study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Urology* 2016;16:18. (in Engl)
25. Toh SL, Lee BS, Ryan S, Simpson J. Prophylaxis of spinal cord injury urinary tract infection therapeutic trial (ProSCIUTTU): protocol [abstract]. 53rd ISCoS Annual Scientific Meeting; 2014 Sep 2-4; Maastricht, Netherlands. 2014. (in Engl)
26. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clinical Therapeutics* 2008;30(3):453-68. (in Engl)
27. Paediatrics Manual: The Children's Hospital at Westmead Handbook. 2nd Edition. Sydney: McGraw-Hill / H. Kilham [et al.] // - 2009. – Handbook, 2nd Edition 2nd Edition P. 79. (in Engl)
28. Darouiche RO, Donovan WH, Terzo M, Thornby JI, Rudy DC, Hull RA. Pilot trial of bacterial interference for preventing urinary tract infection. *Urology* 2001;58(3):339-344. (in Engl)
29. Beerepoot MA. Recurrent urinary tract infections. Antibiotic resistance and non-antibiotic prophylaxis [abstract no:SP34-2]. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2013;42(Suppl 2):S38. (in Engl)
30. Reid G, Beuerman D, Heinemann C, Bruce AW. Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2001;32(1):37-41. (in Engl)
31. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs* 2006;66(9):1253-61. (in Engl)
32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6. (in Engl)
33. Haran MJ, Lee BB, King MT, Marial O, Stockler MR. Health status rated with the medical outcomes study 36-item short-form health survey after spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2005;86(12):2290-5. (in Engl)
34. Waites KB, Chen Y, DeVivo MJ, Canupp KC, Moser SA. Antimicrobial resistance in gram-negative bacteria isolated from the urinary tract in community-residing persons with spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2000;81(6):764-9. (in Engl)
35. Prasad A, Cevallos ME, Riosa S, Darouiche RO, Trautner BW. A bacterial interference strategy for prevention of UTI in persons practicing intermittent catheterization. *Spinal Cord* 2009;47(7):565-9. (in Engl)
36. Beerepoot MA, Stobberingh EE, Geerlings SE. A study of non-antibiotic versus antibiotic prophylaxis for recurrent urinary-tract infections in women (the NAPRUTI study) [Onderzoek naar niet-antibiotische versus antibiotische profylaxe bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties (de NAPRUTI-studie)]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2006;150(10):574-5. (in Engl)

37. Haran MJ, King MT, Stockler MR, Marial O, Lee BB. Validity of the SF-36 Health Survey as an outcome measure for trials in people with spinal injury. www.uts.edu.au/sites/default/files/wp2007_4.pdf (accessed 3 July 2017). (in Engl)
38. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1993;74(7):691-5. (in Engl)
39. Hull R, Rudy D, Donovan W, Svanborg C, Wieser I, Stewart C, et al. Urinary tract infection prophylaxis using *Escherichia coli* 83972 in spinal cord injured patients. *Journal of Urology* 2000;163(3):872-7. (in Engl)
40. Thom JD, Wolfe V, Perkasch I, Lin VW. Methicillin-resistant staphylococcus aureus in patients with spinal cord injury. *Journal of Spinal Cord Medicine* 1999;22(2):125-31. (in Engl)
41. Kaynan AM, Perkasch I. Neurogenic bladder. In: Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD editor(s). *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation: Musculoskeletal Disorders, Pain and Rehabilitation*. 2nd Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. (in Engl)
42. Stohrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R, et al. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures. *International Continence Society Standardization Committee. Neurourology & Urodynamics* 1999;18(2):139-58. (in Engl)
43. Kilham H, Alexander S, Woods N, Isaacs D. *Paediatrics Manual: The Children's Hospital at Westmead Handbook*. 2nd Edition. Sydney: McGraw-Hill, 2009. (in Engl)
44. Hawthorn LA, Reid G. Exclusion of uropathogen adhesion to polymer surfaces by *Lactobacillus acidophilus*. *Journal of Biomedical Materials Research* 1990;24(1):39-46. (in Engl)
45. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. [Erratum appears in *Clin Infect Dis*. 2005 May 15;40(10):1556]. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40(5):643-54. (in Engl)
46. Kim RC. Spinal cord pathology. In: Lin VW editor(s). *Spinal Cord Medicine: Principles and Practice*. 2nd Edition. New York: Demos Medical Publishing, 2010:22-34. (in Engl)
47. Laughton J, Devillard E, Heinrichs DE, Reid G, McCormick JK. Inhibition of expression of a staphylococcal superantigen-like protein by a soluble factor from *Lactobacillus reuteri*. *Microbiology* 2006;152(Pt 4):1155-67. (in Engl)
48. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. (in Engl)
49. Kitagawa T, Kimura T. The influence of complications on rehabilitation of spinal cord injuries: economical minus effects and physical disadvantages caused by urinary tract infection and decubitus ulcer. *Journal of Nippon Medical School [Nihon Ika Daigaku Zasshi]* 2002;69(3):268-77. (in Engl)
50. Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World Journal of Urology* 2006;24(1):28-32. (in Engl)
51. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. [DOI: 10.1002/14651858.CD008772.pub2] (in Engl)
52. Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JP, Deeks JJ, Glasziou P, Guyatt GH. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions. In: Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. Stamm WE. Protocol for diagnosis of urinary tract infection: reconsidering the criterion for significant bacteriuria. *Urology* 1988;32(2 Suppl):6-12. (in Engl)
53. Kariyama Y, R, Kumon H. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of *Lactobacillus* vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2006;28 Suppl 1:S30-4. (in Engl)
54. Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JP, Vist GE, Glasziou P, Guyatt GH. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables. In: Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011] (in Engl)
55. Velraeds MM, Belt-Gritter B, Mei HC, Reid G, Busscher HJ. Interference in initial adhesion of uropathogenic bacteria and yeasts to silicone rubber by a *Lactobacillus acidophilus* biosurfactant. *Journal of Medical Microbiology* 1998;47(12):1081-5. (in Engl)
56. Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology?. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2003;17(5):711-24. (in Engl)
57. Schrezenmeir J, Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics approaching a definition. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001;73(2 Suppl):361-4. (in Engl)
58. Girard R, Mazoyer MA, Plauchu MM, Rode G. High prevalence of nosocomial infections in rehabilitation units accounted for by urinary tract infections in patients with spinal cord injury. *Journal of Hospital Infection* 2006;62(4):473-9. (in Engl)
59. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo JJ. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases* 1995;21(6):1417-23. (in Engl)

УДК 617-089

© Коллектив авторов, 2024

А.А. Ибатуллин¹, М.В. Прокопьев¹, Р.Р. Эйбов¹,
А.Р. Кашапова¹, И. Холназарода¹, Д.И. Байтуллин²
**ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ
НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Белокатайская центральная районная больница», с. Новобелокатай

Цель обзора - представить литературные данные о хирургических аспектах, влияющих на риск развития несостоятельности колоректальных анастомозов (НКРА).

Частота НКРА колеблется в пределах 7-25%. В данном обзоре акцент сделан на технических аспектах выполнения хирургического вмешательства, которые могут влиять на риск развития НКРА. Авторами публикаций получены данные зависимости риска НКРА от опыта хирурга, особенностей мобилизации кишки перед резекцией, выбора вида и высоты колоректального анастомоза, методики формирования аппаратного шва, его укрепления и защиты превентивной стомой с применением тазового и трансанального дренажей. Ряд авторов предлагают различные варианты профилактики НКРА.

Заключение. Частота развития НКРА наряду с другими факторами, такими как возраст, пол пациента, сопутствующая патология, вредные привычки, основное заболевание, антибиотикопрофилактика и др., зависит от технических аспектов выполнения хирургического вмешательства.

Ключевые слова: несостоятельность анастомоза, колоректальный анастомоз, кишечный шов, кишечная стома.

A.A. Ibatullin, M.V. Prokopyev, R.R. Eibov,
A.R. Kashapova, I. Kholnazarzoda, D.I. Baitullin
**SURGICAL ASPECTS OF PREVENTION
OF COLORECTAL ANASTOMOSIC FAILURE**

Purpose of the study is to provide literature review on surgical aspects affecting the risk of developing colorectal anastomotic failure (CAF).

CAF frequency ranges from 7 to 25%. This review focuses on the technical aspects of surgical intervention that may influence the risk of CAF. The authors of the publications obtained data on the dependence of the risk of CAF on the experience of the surgeon, the features of mobilization of the intestine before resection, the choice of the type and height of colorectal anastomosis, the technique of suture formation, its strengthening and protection with a preventive stoma using pelvic and transanal drainages.

Conclusion. The frequency of CAF, along with other factors such as age, gender of the patient, concomitant pathology, bad habits, underlying disease, antibiotic prophylaxis, etc., depends on the technical aspects of surgical intervention.

Key words: anastomotic failure, colorectal anastomosis, intestinal suture, intestinal stoma.

Несостоятельность колоректального анастомоза (НКРА) согласно определению международной исследовательской группы по лечению рака прямой кишки (2010) представляет собой дефект кишечной стенки в месте анастомоза (включая швы и скобочные линии аппаратного шва), который приводит к сообщению между просветом кишки и внутренними полостями или внешней средой. Выделяют три степени тяжести НКРА: А, В, С. При несостоятельности колоректального анастомоза степени А тактика ведения пациентов не меняется. При НКРА степени В необходима активная хирургическая тактика без повторной лапаротомии, а при НКРА степени С проводят повторную лапаротомию [1]. В 2019 году состоялся дельфийский консенсус по изучению НКРА, который решил использовать у данных пациентов классификацию Clavien-Dindo [2,3]. В 2020 году модифицированный дельфийский консенсус утвердил 16 пунктов, включающих все факторы, связанные с развитием НКРА, в том числе меры профилактики, диагностики и лечения НКРА с целью сопоставимости исследований [4]. Ряд авторов выделяют раннюю (6,7% случаев) и позднюю НКРА (7% случаев) (спустя 30 суток после операции), подчеркивая разницу в подходе лечения и исходе НА [5].

Основные факторы, влияющие на увеличение риска возникновения НКРА делятся на нехирургические и хирургические. К первым из них относятся: мужской пол, возраст, образ жизни, анамнез заболевания (химиолучевая терапия), индекс массы тела (>25), сопутствующая патология, приём лекарственных средств, размер опухоли более 5 см, состав кишечной микробиоты, анемия, интраоперационная гемотрансфузия, длительность операции более 180 минут, гипергликемия, применение вазопрессоров [6,7,8,9,10,11,12]. Кроме этого, есть сведения о том, что предоперационная механическая подготовка кишечника не влияет на частоту НКРА [13], в то же время есть данные, что пероральная анти-

биотикопрфилактика, которая проводится в сочетании с механической подготовкой кишечника снижает частоту НА с 15 до 8% [14,15].

Ряд авторов с целью определения вероятности риска НКРА используют графические изображения в виде номограмм с описанием уровня опухоли в прямой кишке [16].

В данном литературном обзоре представлены литературные источники по влиянию на частоту НКРА технических аспектов выполнения хирургического вмешательства, зависящие от оперирующего хирурга.

Согласно проведенным исследованиям в базах данных Medline, Web of Science и CENTRAL до октября 2022 года и мета-анализа, включающего 29 рандомизированных контролируемых исследований с участием 6237 пациентов, где сравнивались открытая, лапароскопическая, роботизированная и трансанальная мезоректальная эксцизии, существенных различий между видами лечения НКРА не выявили [17,18].

Согласно мета-анализа четырнадцати исследований, включающего пациентов 42221, мобилизация селезеночного изгиба ободочной кишки как этап хирургического вмешательства необходима для предварительного формирования анастомоза. Она статистически не влияла на частоту НКРА. Однако авторы подчеркивают сложность выполнения данного этапа и большее количество интраоперационных осложнений, обуславливающих увеличение продолжительности операции. В связи с этим исследователи рекомендуют выполнять мобилизацию селезеночного изгиба по необходимости [19].

Сохранение левой ободочной артерии, не приводит к снижению риска НКРА [20], но ухудшает кровоснабжение в зоне анастомоза при высокой перевязке нижней брыжеечной артерии, что зависит от диаметра [21] и архитектоники сосудистого русла [22]. Частота НКРА в 3,8 раза выше в группе с высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии в связи с полным отсутствием артерии Драммонда у

5% пациентов или с ее незначительным диаметром в точке Гриффита у 43% больных [23].

Высота формирования анастомоза продиктована локализацией опухоли, соблюдением онкологических принципов и выбором хирурга дистальной границы пересечения прямой кишки. При расположении анастомоза на 10 см от края ануса возможность развития НКРА увеличивается в 2 раза ($p=0,01$), при 7 см и менее риск НКРА возрастает в 3 раза ($p=0,01$), а при 5 см и ниже – в 5 раз ($p=0,01$) [24].

Необходимым условием определения уровня пересечения кишки является адекватное кровоснабжение, оценить которое можно разными способами. Среди известных способов наиболее изученными являются: ультразвуковая доплерография, лазерная спекл-контрастная визуализация, флуоресцентная ангиография, боковая темнопольная микроскопия, оптическая когерентная томография и др. [25].

Наиболее распространенное применение флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым позволяет оценить кровоток и таким образом выполнить резекцию на уровне адекватного кровоснабжения. Систематический обзор, включавший 27 исследований с участием 8786 (48,5% мужчин) пациентов показал значимое снижение частоты НКРА (ОШ 0,452; 95% ДИ 0,366–0,558) и других послеоперационных осложнений (ОШ 0,747; 95% ДИ 0,592–0,943). Средневзвешенная частота изменения хирургического плана на основе флуоресцентной ангиографии составила 9,6% (95% ДИ 7,3–11,8) и варьировала от 0,64 до 28,75%. Изменение хирургического плана было связано со значительно более высокими шансами НКРА (ОШ 2,73; 95% ДИ 1,54–4,82) [11].

Дистальное пересечение кишки (более 3-х прошиваний) без предварительной компрессии перед срабатыванием степлера является независимым фактором риска НКРА (ОШ 4,58; ДИ 1,22–17,20; $p = 0,024$), кроме этого, авторы выявили повышенную частоту НКРА при перекрестье скобочных швов [26,27].

Способ формирования анастомоза, безусловно, является ключевым моментом при выполнении операции. Колоректальный анастомоз после низкой передней резекции по поводу рака прямой кишки можно выполнить как с применением циркулярного сшивающего аппарата, так и вручную трансанальным доступом. Техника сшивания циркулярным степлером требует более короткого времени формирования анастомоза. Операция не имеет существенных преимуществ в отношении интра- или послеоперационных осложнений, в

том числе НКРА [28]. Авторы изучали частоту осложнения в зависимости от диаметра циркулярного степлера (25 и 28/29 мм). Предикторы стриктур анастомозов исследовали с помощью многопараметрической логистической регрессии. Общие анастомотические осложнения (11,8% против 13,7%, $p = 0,51$), стриктуры (5,9% против 3,3%, $p = 0,11$), НКРА (2,7% против 3,8%, $p = 0,47$) и кровотечение (4,8% против 7,6%, $p = 0,47$). $p = 0,19$ не зависели от диаметра степлера (25 и 28/29 мм). Авторы пришли к выводу, что использование 25 мм циркулярных степлеров для наложения анастомоза не увеличивает риск стриктур анастомоза и других анастомотических осложнений по сравнению со степлерами диаметра 28/29 мм [29].

Наряду со степлерным видом анастомоза с целью улучшения регенерации тканей в зоне анастомоза и воссоздания максимального футлярного строения кишечной стенки были предложены проволочные устройства из никелида титана, который совместим с тканями организма, многократного использования, низкой массы и памятью формы [30].

Ряд авторов предлагают укреплять степлерный шов узловыми интракорпоральными швами для снижения риска развития НКРА [31,32].

Одним из важных факторов, влияющим на исход операции и приводящим к развитию НКРА, является тип формирования анастомоза. Статистические данные свидетельствуют, что формирование анастомоза конец в бок приводит к значимому снижению риска НКРА ($p=0,03$) и как следствие к снижению количества послеоперационных осложнений, сокращению сроков госпитализации по сравнению с анастомозами конец в конец. При этом предоперационная лучевая терапия не влияет на частоту возникновения послеоперационных осложнений у этих пациентов [33].

Однако не было обнаружено статистически значимых различий между группой пациентов с J-образным резервуаром толстой кишки и группой пациентов с прямым колоректальным анастомозом. Авторы пришли к выводу, что реконструкция толстокишечного J-образного анастомоза не снижает частоту НКРА и послеоперационных осложнений по сравнению с обычным прямым колоректальным анастомозом [34,35].

В настоящее время в литературе активно обсуждается вопрос о снижении частоты возникновения осложнений у пациентов с низкими колоректальными анастомозами или J-образным резервуаром путем формирования

превентивной илеостомы. Несмотря на широкие дискуссии, пока нет единого мнения относительно показаний для формирования превентивной илеостомы.

В многоцентровом проспективном исследовании пациенты с раком прямой кишки с анастомозами менее 8 см были разделены на две группы: с петлевой илеостомой или без илеостомии. В исследование вошли 166 пациентов. Частота НКРА в группе пациентов с петлевой илеостомой составила 5,8% и в группе без стомы – 16,3% ($P = 0,0441$). При проведении анализа, основанного на статистических данных, было обнаружено значимое влияние на развитие НКРА у лиц мужского пола ($P = 0,0267$) и отсутствия стомы ($P = 0,0092$). Наличие статистически значимой корреляции указывает на то, что мужчины более подвержены риску возникновения проблем с анастомозом при отсутствии стомы. Эти результаты демонстрируют важность формирования стомы у пациентов мужского пола с низкими (менее 6 см) анастомозами [36].

Одним из вариантов защиты анастомозов, описываемых некоторыми авторами, является формирование илеостомы-«призрака» (фантомной илеостомы). Илеостома-«призрак» – это условное формирование илеостомы, при котором петля подвздошной кишки не выводится на переднюю брюшную стенку. Эта техническая вариация – оптимальное решение вопросов минимизации клинических последствий НКРА. При этом данная методика не обеспечивает отключение пассажа кишечного содержимого по толстой кишке, однако в случае возникновения НКРА и необходимости устранить задержку пассажа кишечного содержимого возможно формирование отключающей илеостомы под местной анестезией. Это позволяет избежать необходимости выполнения релапаротомии и вместо этого использовать фантомную илеостому. Такой подход оказался довольно эффективным и безопасным для пациентов, перенесших переднюю резекцию прямой кишки. При отсутствии осложнений со стороны анастомоза её наложение позволяет избежать ненужной илеостомии и уменьшить связанный с ней нежелательный исход – послеоперационные осложнения, повторная госпитализация и увеличение общих затрат [37].

Внутрипросветный трансанальный дренаж может быть способом минимизации клинических последствий НКРА. Эта методика снижает внутрипросветное давление на сформированный анастомоз, тем самым уменьшая риски возможной НКРА [38]. Однако, по мнению дру-

гих авторов, использование трансанальных дренажных систем не имеет никаких значительных преимуществ в профилактике НКРА, которые была диагностирована у 37 из 560 (6,6%) пациентов, в том числе у 25 пациентов со степенью В и у 12 пациентов со степенью С. Частота НКРА составила 6,4% ($n = 18$) в группе пациентов с трансанальной дренажной трубкой и 6,8% ($n = 19$) в группе без трансанального дренажа. В ходе данного исследования не удалось достичь статистически значимых результатов, подтверждающих положительное влияние данной процедуры. В то же время следует отметить, что у пациентов с трансанальным дренажем возникали дополнительные неприятные ощущения, включая анальную боль, и прочие побочные эффекты [39].

Ряд гнойно-септических осложнений, в том числе с развитием тазового сепсиса, обусловлен инфицированием полости малого таза после резекций прямой кишки. В период с 2011 по 2014 годы проведено обширное многоцентровое рандомизированное исследование, целью которого была оценка эффективности дренирования полости таза после операции по поводу рака прямой кишки. Были проанализированы результаты лечения 236 пациентов с дренированием и 233 больных без дренирования. Частота тазового сепсиса оставалась практически неизменной в обеих группах: 16,1% при использовании дренажа против 18% без его применения. Статистически значимых различий между этими двумя группами не было выявлено ($p = 0,58$). Не существовало значительных отличий в количестве хирургических осложнений между двумя группами пациентов. Частота осложнений составила 18,7% в первой и 25,3% во второй группе ($p = 0,83$). Также не было выявлено статистически значимых различий в обеих группах по частоте повторных операций – 16,6% и 21,0%, соответственно ($p = 0,22$). Продолжительность пребывания пациентов в стационаре оставалась одинаковой в обеих группах и составила 12,2 дня ($p = 0,99$). Кроме того, не было существенных различий по частоте повторных операций в исследуемых группах (80,1% и 77,3% соответственно) ($p = 0,53$). Эти данные свидетельствуют о том, что оба подхода в исследовании имеют схожие результаты и не оказывают значительного влияния на оцениваемые параметры [40].

Однако в опубликованном мета-анализе 2015 года [41], в который вошли четырнадцать исследований (семь проспективных и семь ретроспективных) с участием 4580 пациентов, соответствовавших окончательным

критериям включения, было обнаружено, что тазовый дренаж был достоверно связан с более низкой частотой НКРА (ОШ 0,43, 95% ДИ 0,19–0,94, $P = 0,04$).

С целью снижения риска НКРА ряд авторов предлагают использовать фибриновый герметик. Результаты исследования показали, что его применение существенно снижает частоту НКРА и приводит к экономии ресурсов, сокращая количество дней госпитализации, а также позволяет уменьшить потребность в повторных операциях, лабораторных и инструментальных методах исследования, направленных на диагностику и лечение НКРА [42].

Интересна методика применения цианокрилатных клеев для герметизации колоноанастомозов, которые являются отличной альтернативой фибриновым герметикам. Основное преимущество заключается в их способности эффективно работать во влажной среде, помимо этого, они обладают антибактериальными свойствами, что делает их полезными в условиях высокой контаминации. Авторы рекомендуют использовать цианоакрилаты при свищах с небольшим диаметром отверстия и отмечают, что может потребоваться повторное его использование для обеспечения облитерации свища. Важно отметить, что при средних и крупных абсцессах или длинных свищевых ходах не рекомендуется полностью заполнять полость цианоакрилатами, чтобы избежать хронического течения заболевания. Вместо этого рекомендуется пломбировать только внутреннее устье свища или использовать комбинированные методы облитерации с применением фибриновых герметиков [43].

В литературе имеется большое число исследований, направленных на оценку влияния интраоперационной колоноскопии как метода исключения НКРА при низкой перед-

ней резекции по поводу рака прямой кишки. В ходе ретроспективного анализа пациенты были разделены на две группы: 215 пациентов, которым выполнена интраоперационная колоноскопия, и 215 пациентов, которым вводили воздух клизмой объемом 250 мл. Эндоскоп заводили за анастомоз, чтобы провести визуальную оценку линии анастомоза и оценить его герметичность. Дефекты анастомоза, обнаруженные интраоперационно, устраняли либо первичным восстановлением дефекта анастомоза, если это возможно, либо выведением превентивной илеостомы. При этом результаты хирургического лечения, количество осложнений и вид выбранного хирургического вмешательства не показали существенной разницы между группами. Однако, при сравнении частоты НКРА была выявлена значительная разница между группами: 4,3% против 11,7%, где колоноскопия не применялась ($P = 0,007$). Также было замечено, что частота формирования превентивной илеостомы ввиду положительного теста была значительно выше в группе, в которой проводилась интраоперационная колоноскопия, по сравнению с группой без нее (10 случаев против 2 случаев, $P = 0,036$).

Таким образом, интраоперационная колоноскопия может быть ценным методом для оценки целостности анастомоза после операции и имеет дополнительное преимущество в виде прямой визуализации линии анастомоза [44].

Заключение

Таким образом, НКРА зависит не только от факторов, связанных с самим пациентом и особенностями заболевания (высота расположения опухоли и др.), но и во многом от технических аспектов формирования анастомоза (вид анастомоза, способы его защиты, дренирование зоны анастомоза и др.) и архитектоники сосудистого русла после резекции в зоне анастомоза.

Сведения об авторах статьи:

Ибатуллин Артур Альберович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и новых технологий, руководитель центра колопроктологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: art-ibatullin@yandex.ru.

Прокопьев Максим Владимирович – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Эйбов Равшан Рамазанович – врач-хирург отделения общей хирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Кашапова Алина Радиковна – врач-колопроктолог Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Холназарзода Исмоил – ординатор кафедры хирургических болезней и новых технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Байтуллин Денис Ильдарович – зав. медицинской частью, зав. хирургическим отделением ГБУЗ РБ «Белокатайская центральная районная больница». Адрес: 452580, с. Новобелокатай, ул. Якова Кустикова, 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer / N.N. Rahbari, J. Weitz, W. Hohenberger [et al.] // Surgery. – 2010. – Vol. 147, № 3. – P. 339-51.

2. Consensus on the definition of colorectal anastomotic leakage: A modified Delphi study / C.P. van Helsingen, A.C. Jongen, W.J. de Jonge [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26, № 23. – P. 3293-3303.
3. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira [et al.] // *Ann. Surg.* – 2009. – Vol. 250, № 2. – P. 187-96.
4. Italian multi-society modified Delphi consensus on the definition and management of anastomotic leakage in colorectal surgery / A. Spinelli, G. Anania, A. Arezzo [et al.] // *Updates Surg.* – 2020. – Vol. 72, № 3. – P. 781-792.
5. Late anastomotic leakage after anal sphincter saving surgery for rectal cancer: is it different from early anastomotic leakage? / S.Y. Yang, Y.D. Han, M.S. Cho [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2020. – Vol. 35. – P. 1321-1330.
6. An, V. Anastomotic failure in colorectal surgery: where are we at? / V. An, R. Chandra, M. Lawrence // *Indian J. Surg.* – 2018. – Vol. 80, № 2. – P. 163-170.
7. Qu, H. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / H. Qu, Y. Liu, D.S. Bi // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29, № 12. – P. 3608-17.
8. Тарасов, М.А. Факторы риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов / М.А. Тарасов, Д.Ю. Пикунов, И.В. Зароднюк [и др.] // *Клиническая и экспериментальная хирургия.* – 2016. – № 2 (12). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-nesostoyatelnosti-nizkih-kolorektalnyh-anastomozov> (дата обращения: 28.11.2022).
9. Risk factors of anastomotic leakage after robotic surgery for low and mid rectal cancer / J.W. Chen, W.J. Chang, Z.Y. Zhang [et al.] // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2020. – Vol. 23, № 4. – P. 364-369.
10. LekCheck: a prospective study to identify perioperative modifiable risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery / D.E. Huisman, M. Reudink, S.J. van Rooijen [et al.] // *Ann. Surg.* – 2022. – Vol. 275, № 1. – P. e189-e197.
11. Emile, S.H. Impact of change in the surgical plan based on indocyanine green fluorescence angiography on the rates of colorectal anastomotic leak: a systematic review and meta-analysis / S.H. Emile, S.M. Khan, S.D. Wexner // *Surg. Endosc.* – 2022. – Vol. 36. – P. 2245-2257.
12. Хасанов, А.Г. Несостоятельность швов толстокишечных анастомозов / А.Г. Хасанов [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2020. – Т. 15. – №. 1 (85). – С. 75-79.
13. Does mechanical bowel preparations really prevent infective complications after colorectal surgery? Is a myth or fact? Mechanic bowel preparations: is a myth or fact? / S. Benli, D. Tikici, C. Baysan [et al.] // *Turk. J. Surg.* – 2023. – Vol. 39, № 3. – P. 222-230.
14. Шельгин, Ю.А. Пероральная антибиотикопрофилактика в колоректальной хирургии (систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ) / Ю.А. Шельгин, М.А. Нагудов, А.А. Пономаренко, Е.Г. Рыбаков // *Колопроктология.* – 2018. – № 3. – С. 103-114.
15. The role of antibiotic prophylaxis in anastomotic leak prevention during elective colorectal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L. Castagneto-Gissey, M.F. Russo, J. Casella-Mariolo [et al.] // *Antibiotics (Basel).* – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 397.
16. Алексеев, М.В. Диагностическая ценность применения номограмм в прогнозировании возникновения несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы) / М.В. Алексеев, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // *Тазовая хирургия и онкология.* – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 27-33.
17. Open versus laparoscopic versus robotic versus transanal mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review and network meta-analysis / C. Simillis, N. Lal, S.N. Thoukididou [et al.] // *Ann. Surg.* – 2019. – Vol. 270, № 1. – P. 59-68.
18. Outcomes of robot-assisted surgery in rectal cancer compared with open and laparoscopic surgery / E. Khajeh, E. Aminizadeh, A. Dooghaie Moghadam [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 839.
19. Is routine splenic flexure mobilization always necessary in laparotomic or laparoscopic anterior rectal resection? A systematic review and comprehensive meta-analysis / F. Rondelli, A. Pasculli, De M. Rosa [et al.] // *Updates Surg.* – 2021. – Vol. 73. – P. 1643-1661.
20. Meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials comparing high and low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery / S. Hajibandeh, S. Hajibandeh, A. Maw // *Dis. Colon Rectum.* – 2020. – Vol. 63, № 7. – P. 988-999.
21. Left colic artery diameter is an important factor affecting anastomotic blood supply in sigmoid colon cancer or rectal cancer surgery: a pilot study / B. Li, J. Wang, S. Yang [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 313.
22. Marginal artery stump pressure in left colic artery-preserving rectal cancer surgery: a clinical trial / Y. Guo, D. Wang, L. He [et al.] // *ANZ J. Surg.* – 2017. – Vol. 87, № 7-8. – P. 576-581.
23. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients / K. Trencheva, K.P. Morrissey, M. Wells [et al.] // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 257, № 1. – P. 108-13.
24. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors / C.A. Bertelsen, A.H. Andreasen, T. Jørgensen [et al.] // *Colorect. Dis.* – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 37-43.
25. Интраоперационная оценка жизнеспособности стенки кишки (обзор литературы) / А.А. Захаренко, М.А. Беляев, А.А. Трушин [и др.] // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* – 2020. – № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/intraoperatsionnaya-otsenka-zhiznesposobnosti-stenki-kishki-obzor-literatury> (дата обращения: 12.03.2023).
26. Lee, S. The relationship between the number of intersections of staple lines and anastomotic leakage after the use of a double stapling technique in laparoscopic colorectal surgery / S. Lee, B. Ahn, S. Lee // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 273-281.
27. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis / K. Kawada, S. Hasegawa, K. Hida [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2014. – Vol. 28, № 10. – P. 2988-95.
28. Власов, А. А. [и др.] Сравнительная оценка эффективности методов формирования толстокишечных анастомозов // *Креативная хирургия и онкология.* – 2014. – №. 4. – С. 19-25.
29. Safety of small circular staplers in double stapling technique anastomosis for sigmoid colon and rectal cancer / T. Nagaoka, T. Yamaguchi, T. Nagasaki [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2021. – Vol. 64, № 8. – P. 937-945.
30. Алиев, Ф.Ш. Компрессионный способ анастомозирования толстой кишки имплантатами с памятью формы – альтернатива традиционному швам / Ф.Ш. Алиев, О.А. Молокова, В.Э. Гюнтер [и др.] // *Онкологическая колопроктология.* – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 14-16.
31. Laparoscopic right hemicolectomy with intracorporeal anastomosis: short- and long-term benefits in comparison with extracorporeal anastomosis / R. Shapiro, U. Keler, L. Segev [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, № 9. – P. 3823-9.
32. Intracorporeal reinforcing sutures reduce anastomotic leakage in double-stapling anastomosis for laparoscopic rectal surgery / H. Hashida, R. Mizuno, K. Iwaki [et al.] // *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne.* – 2022. – Vol. 17, № 3. – P. 491-497.
33. Morbidity following coloanal anastomosis: a comparison of colonic j-pouch vs straight anastomosis / S. Brown, D.A. Margolin, L.K. Altom [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2018. – Vol. 61, № 2. – P. 156-161.
34. Multicentre randomized clinical trial of colonic J pouch or straight stapled colorectal reconstruction after low anterior resection for rectal cancer / S. Pucciarelli, P. Del Bianco, U. Pace [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2019. – Vol. 106, № 9. – P. 1147-1155.
35. Better function with a colonic j-pouch or a side-to-end anastomosis?: a randomized controlled trial to compare the complications, functional outcome, and quality of life in patients with low rectal cancer after a j-pouch or a side-to-end anastomosis / Y. Parc, R. Ruppert, A. Fuerst [et al.] // *Ann. Surg.* – 2019. – Vol. 269, № 5. – P. 815-826.
36. Diverting ileostomy versus no diversion after low anterior resection for rectal cancer: A prospective, randomized, multicenter trial / K. Mrak, S. Uranitsch, F. Pedross [et al.] // *Surgery.* – 2016. – Vol. 159, № 4. – P. 1129-39.
37. Comparative study between ghost ileostomy and defunctioning ileostomy in terms of morbidity and cost-effectiveness in low anterior resection for rectal cancer / S. Zenger, B. Gurbuz, U. Can [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2021. – Bd. 406, № 2. – P. 339-347.
38. Usefulness of transanal tube placement for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection / T. Ito, K. Obama, T. Sato [et al.] // *Asian J. Endosc. Surg.* – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 17-22.

39. Transanal drainage tube use for preventing anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection in patients with rectal cancer: a randomized clinical trial / S. Zhao, L. Zhang, F. Gao [et al.] // JAMA Surg. – 2021. – Vol. 156, № 12. – P. 1151-1158.
40. To drain or not to drain infraperitoneal anastomosis after rectal excision for cancer: the greccar 5 randomized trial / Q. Denost, P. Rouanet, J.L. Faucheron [et al.] // Ann. Surg. – 2017. – Vol. 265, № 3. – P. 474-480.
41. Qu, H. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / H. Qu, Y. Liu, D. Bi // Surg. Endosc. – 2015. – Vol. 29. – P. 3608-3617.
42. Costs analysis of fibrin sealant for prevention of anastomotic leakage in lower colorectal surgery / S. Panda, M.P. Connolly, M.G. Ramirez, J.B. de Heredia // Risk Manag. Healthc Policy. – 2020. – Vol. 13. – P. 5-11.
43. Endoscopic management of acute anastomotic leakage after low colorectal anastomosis with cyanoacrylate bioglue (Glubran 2) / D. Ramos, E. Vázquez-Sequeiros, P. Abadía [et al.] // Endoscopy. – 2021. – Vol. 53, № 04. – P. E136-E137.
44. Intraoperative colonoscopy for the assessment and prevention of anastomotic leakage in low anterior resection for rectal cancer / S.Y. Yang, J. Han, Y.D. Han [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. – 2017. – Vol. 32, № 5. – P. 709-714.

REFERENCES

1. Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W. [et al.] Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. Surgery. 2010;147(3):339-51. (in Engl) doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012.
2. van Helmsdingen C.P., Jongen A.C., de Jonge W.J. [et al.] Consensus on the definition of colorectal anastomotic leakage: A modified Delphi study. World J. Gastroenterol. 2020;26(23):3293-3303. (in Engl) doi: 10.3748/wjg.v26.i23.3293.
3. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. [et al.] The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann. Surg. 2009;250(2):187-96. (in Engl) doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
4. Spinelli A., Anania G., Arezzo A. [et al.] Italian multi-society modified Delphi consensus on the definition and management of anastomotic leakage in colorectal surgery. Updates Surg. 2020;72(3):781-792. (in Engl) doi: 10.1007/s13304-020-00837-z.
5. Yang S.Y., Han Y.D., Cho M.S. [et al.] Late anastomotic leakage after anal sphincter saving surgery for rectal cancer: is it different from early anastomotic leakage? Int. J. Colorectal Dis. 2020;35:1321-1330. (in Engl) https://doi.org/10.1007/s00384-020-03608-9
6. An V., Chandra R., Lawrence M. Anastomotic failure in colorectal surgery: where are we at? Indian J Surg. 2018;80(2):163-170. (in Engl) doi: 10.1007/s12262-018-1745-0.
7. Qu H., Liu Y., Bi D.S. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg. Endosc. 2015;29(12):3608-17. (in Engl) doi: 10.1007/s00464-015-4117-x.
8. Tarasov M.A., Pikunov D.Yu., Zardnyuk I.V. [et al.] Faktory riska nesostoyatel'nosti nizkih kolorektal'nyh anastomozov (Risk factors for failure of low colorectal anastomoses). Clinical and experimental surgery. 2016;2(12). (in Russ.) URL: https://cyberleninka.ru/article/n/faktory-riska-nesostoyatel'nosti-nizkih-kolorektal'nyh-anastomozov (date of access: November 28, 2022).
9. Chen J.W., Chang W.J., Zhang Z.Y. [et al.] Risk factors of anastomotic leakage after robotic surgery for low and mid rectal cancer. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2020;23(4):364-369. (in Engl) doi: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200212-00052.
10. Huisman D.E., Reudink M., van Rooijen S.J. [et al.] LekCheck. a prospective study to identify perioperative modifiable risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. Ann. Surg. 2022;275(1):e189-e197. (in Engl) doi: 10.1097/SLA.0000000000003853.
11. Emile S.H., Khan S.M., Wexner S.D. Impact of change in the surgical plan based on indocyanine green fluorescence angiography on the rates of colorectal anastomotic leak: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2022;36:2245-2257. (in Engl) doi.org/10.1007/s00464-021-08973-2
12. Khasanov A.G., Sufiyarov I.F., Bakirov E.R., Yamalova G.R. Colonic anastomoses leakage. Bashkortostan Medical Journal. 2020;15(1):75-79. (In Russ.)
13. Benli S., Tikici D., Baysan C. [et al.] Does mechanical bowel preparations really prevent infective complications after colorectal surgery? Is a myth or fact? Mechanic bowel preparations: is a myth or fact? Turk. J. Surg. 2023; 39(3):222-230. (in Engl) doi.org/10.21203/rs.3.rs-2013809/v1
14. Shelygin Yu.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G. Peroral'naja antibiotikoprofilaktika v kolorektal'noj hirurgii (sistemicheskiy obzor literatury i setevoy metaanaliz) (*Oral antibiotic prophylaxis in colorectal surgery (systematic review of the literature and network meta-analysis)*). Coloproctology. 2018;3:103-114. (in Russ.)
15. Castagneto-Gissey L., Russo M.F., Casella-Mariolo J. [et al.] The role of antibiotic prophylaxis in anastomotic leak prevention during elective colorectal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Antibiotics (Basel). 2023;12(2):397. (in Engl) doi: 10.3390/antibiotics12020397.
16. Alekseev M.V., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G. Diagnosticheskaya cennost' primeneniya nomogramm v prognozirovanii vozniknoveniya nesostoyatel'nosti kolorektal'nogo anastomozoza (obzor literatury) (*Diagnostic value of using nomograms in predicting the occurrence of colorectal anastomotic leakage (literature review)*). Pelvic surgery and oncology. 2019;9(3):27-33. (in Russ.)
17. Simillis C., Lal N., Thoukaididou S.N. [et al.] Open versus laparoscopic versus robotic versus transanal mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. Ann. Surg. 2019;270(1):59-68. (in Engl) doi: 10.1097/SLA.0000000000003227.
18. Khajeh E., Aminzadeh E., Dooghaie Moghadam A. [et al.] Outcomes of robot-assisted surgery in rectal cancer compared with open and laparoscopic surgery. Cancers (Basel). 2023;15(3):839. (in Engl) doi: 10.3390/cancers15030839.
19. Rondelli F., Pasculli A., De Rosa M. [et al.] Is routine splenic flexure mobilization always necessary in laparotomic or laparoscopic anterior rectal resection? A systematic review and comprehensive meta-analysis. Updates Surg. 2021;73:1643-1661. (in Engl) doi.org/10.1007/s13304-021-01135-y
20. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Maw A. Meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials comparing high and low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery. Dis. Colon Rectum. 2020;63(7):988-999. (in Engl) doi: 10.1097/DCR.0000000000001693
21. Li B., Wang J., Yang S. [et al.] Left colic artery diameter is an important factor affecting anastomotic blood supply in sigmoid colon cancer or rectal cancer surgery: a pilot study. World J. Surg. Oncol. 2022;20(1):313. (in Engl) doi: 10.1186/s12957-022-02774-0.
22. Guo Y., Wang D., He L. [et al.] Marginal artery stump pressure in left colic artery-preserving rectal cancer surgery: a clinical trial. ANZ J. Surg. 2017;87(7-8):576-581. (in Engl) doi: 10.1111/ans.13032.
23. Trencheva K., Morrissey K.P., Wells M. [et al.] Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. Ann. Surg. 2013;257(1):108-13. (in Engl) doi: 10.1097/SLA.0b013e318262a6cd.
24. Bertelsen C.A., Andreassen A.H., Jørgensen T., Harling H. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. Colorect. Dis. 2010;12(1):37-43. (in Engl) doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01711.x.
25. Zakharenko A.A., Belyaev M.A., Trushin A.A. [et al.] Intraoperatsionnaya ocenka zhiznesposobnosti stenki kishki (obzor literatury) (*Bowel viability assessment during surgery (review of the literature)*). Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2020;(1). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/intraoperatsionnaya-otsenka-zhiznesposobnosti-stenki-kishki-obzor-literatury (date of access: 03/12/2023). (in Russ.)
26. Lee S., Ahn B., Lee S. The relationship between the number of intersections of staple lines and anastomotic leakage after the use of a double stapling technique in laparoscopic colorectal surgery. Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech. 2017;27(4):273-281. (in Engl) doi: 10.1097/SLE.0000000000000422.

27. Kawada K., Hasegawa S., Hida K. [et al.] Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis. *Surg. Endosc.* 2014;28(10):2988-95. (in Engl) doi: 10.1007/s00464-014-3564-0.
28. Vlasov A. A. et al. Comparative assessment of the effectiveness of methods for forming colonic anastomoses // *Creative surgery and oncology.* – 2014. – No. 4. – pp. 19-25. (in Russ.) doi.org/10.24060/2076-3093-2014-0-4-19-25
29. Nagaoka T., Yamaguchi T., Nagasaki T. [et al.] Safety of small circular staplers in double stapling technique anastomosis for sigmoid colon and rectal cancer. *Dis. Colon Rectum.* 2021;64(8):937-945. (in Engl) doi: 10.1097/DCR.0000000000001889.
30. Alev F.Sh., Molokova O.A., Gunter V.E. [et al.] Компрессионный способ анастомозирования толстой кишки имплантатами с памятью формы - альтернатива традиционному швам (Compression method of anastomosis of large intestines by implants with memory of shape: alternative to traditional sutures). *Онкологическая колопроктология.* 2015;5(2):14-16. (in Russ.)
31. Shapiro R., Keler U., Segev L. [et al.] Laparoscopic right hemicolectomy with intracorporeal anastomosis: short- and long-term benefits in comparison with extracorporeal anastomosis. *Surg. Endosc.* 2016;30(9):3823-9. (in Engl) doi: 10.1007/s00464-015-4684-x.
32. Hashida H., Mizuno R., Iwaki K. [et al.] Intracorporeal reinforcing sutures reduce anastomotic leakage in double-stapling anastomosis for laparoscopic rectal surgery. *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne.* 2022;17(3):491-497. (in Engl) doi: 10.5114/wiitm.2022.115168.
33. Brown S., Margolin D.A., Altom L.K. [et al.] Morbidity following coloanal anastomosis: a comparison of colonic j-pouch vs straight anastomosis. *Dis. Colon Rectum.* 2018;61(2):156-161. (in Engl) doi: 10.1097/DCR.0000000000000960.
34. Pucciarelli S., Del Bianco P., Pace U. [et al.] Multicentre randomized clinical trial of colonic J pouch or straight stapled colorectal reconstruction after low anterior resection for rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2019;106(9):1147-1155. (in Engl) doi: 10.1002/bjs.11222.
35. Parc Y., Ruppert R., Fuerst A. [et al.] Better function with a colonic j-pouch or a side-to-end anastomosis?: A randomized controlled trial to compare the complications, functional outcome, and quality of life in patients with low rectal cancer after a j-pouch or a side-to-end anastomosis. *Ann. Surg.* 2019;269(5):815-826. (in Engl) doi: 10.1097/SLA.0000000000003249.
36. Mrak K., Uranitsch S., Pedross F. [et al.] Diverting ileostomy versus no diversion after low anterior resection for rectal cancer: A prospective, randomized, multicenter trial. *Surgery.* 2016;159(4):1129-39. (in Engl) doi: 10.1016/j.surg.2015.11.006.
37. Zenger S., Gurbuz B., Can U. [et al.] Comparative study between ghost ileostomy and defunctioning ileostomy in terms of morbidity and cost-effectiveness in low anterior resection for rectal cancer. *Langenbecks Arch. Surg.* 2021;406(2):339-347. (in Engl) doi: 10.1007/s00423-021-02089-w.
38. Ito T., Obama K., Sato T. [et al.] Usefulness of transanal tube placement for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection. *Asian J. Endosc. Surg.* 2017;10(1):17-22. (in Engl) doi: 10.1111/ases.12310.
39. Zhao S., Zhang L., Gao F. [et al.] Transanal drainage tube use for preventing anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection in patients with rectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2021;156(12):1151-1158. (in Engl) doi: 10.1001/jamasurg.2021.4568.
40. Denost Q., Rouanet P., Faucheron J.L. [et al.] To drain or not to drain infraperitoneal anastomosis after rectal excision for cancer: the GRECCAR 5 randomized trial. *Ann. Surg.* 2017;265(3):474-480. (in Engl) doi: 10.1097/SLA.0000000000001991.
41. Qu H., Liu Y., Bi D. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Endosc.* 2015;29: 3608-3617. (in Engl)
42. Panda S., Connolly M.P., Ramirez M.G., Beltrán de Heredia J. Costs analysis of fibrin sealant for prevention of anastomotic leakage in lower colorectal surgery. *Risk Manag. Healthc Policy.* 2020;13:5-11. (in Engl) doi: 10.2147/RMHP.S221008.
43. Ramos D., Vázquez-Sequeiros E., Abadía P. [et al.] Endoscopic management of acute anastomotic leakage after low colorectal anastomosis with cyanoacrylate bioglue (Glubran 2). *Endoscopy.* 2021;53(4):E136-E137. (in Engl) doi: 10.1055/a-1216-0861.
44. Yang S.Y., Han J., Han Y.D. [et al.] Intraoperative colonoscopy for the assessment and prevention of anastomotic leakage in low anterior resection for rectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 2017;32(5):709-714. (in Engl) doi: 10.1007/s00384-017-2767-y.

УДК 616.381-002-031.81

© М.Р. Гараев, М.А. Нартайлаков, 2024

М.Р. Гараев^{1,2}, М.А. Нартайлаков^{1,2}

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ

ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

Цель. Обобщение отечественного опыта лечения распространённого гнойного перитонита.

Материал и методы. Проведён анализ результатов отечественных диссертационных исследований и научных работ последних лет (с 2012 по 2023 гг.), посвященных различным аспектам диагностики и лечения распространенных гнойных перитонитов.

Результаты. Оценена эффективность методов ранней диагностики, установления тяжести воспалительного процесса, прогноза течения, показаний к оперативному и дополнительным видам лечения распространенного перитонита по данным отечественных авторов.

Выводы. На сегодняшний день отсутствует метод, воздействующий на все аспекты патогенеза перитонита и занимающий лидирующие позиции в ведении пациентов с распространённым гнойным процессом. Отсутствует единый подход в тактике ведения пациентов с третичным перитонитом. Требуют дальнейшего изучения вопросы ранней диагностики перитонита для повышения результатов лечения воспалительного процесса в брюшной полости.

Ключевые слова: гнойный перитонит, прогнозирование течения перитонита, лечение гнойного перитонита, третичный перитонит.

M.R. Garaev, M.A. Nartailakov

DOMESTIC EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED PERITONITIS

Aim. Generalization of the domestic experience of advanced purulent peritonitis treatment.

Material and methods. The analysis of the results of domestic research works and scientific studies of recent years (from 2012 to 2023) devoted to various aspects of the diagnosis and treatment of advanced purulent peritonitis has been carried out.

Results. The study evaluates the effectiveness of methods of early diagnosis, determination of the severity of the inflammatory process, prognosis of the course, indications for management tactics, surgical and additional methods of treatment of advanced peritonitis according to domestic authors.

Conclusions. In our opinion, there are no methods that affect all aspects of the pathogenesis of peritonitis and have an absolute advantage over other methods today. There are no unified approaches to the management of patients with the most complex form of peritonitis, tertiary peritonitis. The issues of early diagnosis and improvement of the results of treatment of the inflammatory process in the abdominal cavity require further study.

Key words: purulent peritonitis, prognosis of the course of peritonitis, treatment of purulent peritonitis, tertiary peritonitis.

Перитонит – это относительно часто встречающийся в практике хирурга тяжёлый патологический процесс, лечение которого требует значительных затрат ресурсов системы здравоохранения, а результаты зачастую не удовлетворяют хирургов, что обуславливает актуальность его изучения. Клиническое течение перитонита изучается много лет, однако результаты лечения пациентов по-прежнему далеки от желаемых. Летальность при тяжелых формах перитонита и в настоящее время составляет от 15% до 65-70% и мало отличается от показателей 20-го века [1,2]. Исследования, демонстрирующие лучшие практики ведения больных с данной нозологией по среднестатистическим показателям, как правило проводят выборку пациентов с учетом определенных критериев, что не позволяет экстраполировать результаты подобных работ на всю совокупность пациентов с перитонитом [3,4,5]. Методы ранней диагностики перитонита, прогноза его развития с оценкой вероятного уровня летальности, выбор доступа при хирургическом вмешательстве являются достаточно сложными для воспроизведения в условиях общехирургических стационаров и требуют наличия в штате медицинской организации хирурга высокой квалификации при хорошем уровне оснащения медицинского учреждения [6,7,8,9]. Однако следует помнить, что перитонит является ургентной патологией, требующей быстрого и эффективного лечения непосредственно в том учреждении, куда пациент госпитализирован [1,10,11].

Материал и методы

Проведен анализ материалов отечественных диссертационных исследований и публикаций, находящихся в открытом доступе и отражающих основные результаты научных работ за период с 2012 по 2023 гг.

Результаты и обсуждение

Этиология перитонитов. Воспалительные заболевания органов брюшной полости с развитием осложнений по-прежнему лидируют в этиологии перитонитов. При этом самые тяжёлые формы гнойного перитонита являются результатом перфорации различных отделов желудочно-кишечного тракта. Выбор тактики лечения между ушиванием перфорационного отверстия полого органа и другими

вариантами оперативного лечения продолжают активно обсуждаться [9].

Среди причин гнойного перитонита ведущие позиции занимают следующие нозологии:

1. Перфорация язв желудка и двенадцатиперстной кишки – от 23,3 до 42% [2,4,11,12].
2. Деструктивные формы аппендицита – от 5 до 39,9% [2,4,11,12,13].
3. Спаечная кишечная непроходимость – от 6 до 22% [4,13].
4. Деструктивные формы холецистита – от 5 до 14% [4,11,12].
5. Перфорация и воспалительные заболевания толстой кишки – от 7 до 27,4% [2,11,12,14,15].
6. Перфорация тонкого кишечника – от 6% до 7% [4,11].
7. Новообразования – до 17% [11].

В отдельную категорию выделяют перитониты, возникающие как осложнение хирургических вмешательств на органах брюшной полости и забрюшинного пространства, на них приходится 6-16% [16]. Так, частота инфекционных осложнений после резекции толстой кишки составляет 13,7% [17], среди пациентов с онкологическими заболеваниями послеоперационные воспалительные осложнения, в том числе перитонит, достигают 36,2% [18]. К послеоперационному перитониту нередко приводят: острая спаечная кишечная непроходимость (до 30,3%), тромбоз мезентеральных сосудов (до 19,4%), повреждение органов брюшной полости (до 14,7%), острые язвы тонкой кишки (до 27,4%) [19,20].

До 10% от всех форм перитонита могут составлять мочевые перитониты, развивающиеся чаще всего в результате бытовых травм и ятрогенных повреждений [21].

Длительность экспозиции инфицированного материала в брюшной полости и перфорация дистальных отделов кишечника увеличивают вероятность развития тяжёлых форм перитонита [22]. Большое внимание исследователей связано с изменениями микроциркуляции и сократимости желудка и кишечника при перитоните [23,24,25], с изучением регенераторного потенциала органов для его коррекции [19,26]. Изучение перитонита тесно связано с формированием концеп-

ции абдоминального сепсиса, которому посвящены многочисленные работы [11,27, 28,29]. В рамках данного направления изучаются методы медикаментозного воздействия с целью нормализации гемодинамики желудочно-кишечного тракта при перитоните [30]. Одна из работ посвящена генетическим факторам, обуславливающим вероятность развития перитонита [31].

Классификация перитонитов. Многочисленные классификации по данной нозологии во многом отражают изменения представлений хирургов о этиологии и патогенезе перитонита. В нашей стране использовались классификации В.И. Стручкова с соавт. (1967 г), А.М. Карякина (1968 г), К.С. Симоняна (1971 г), В.Д. Федорова (1974 г), Б.Д. Савчука (1979 г), В.К. Гостищева (1992 г), Е.Г. Григорьева (1996 и 2008 гг.), В.Д. Федорова и В.С. Савельева с соавт. (2000 г). В настоящее время общепринятой для хирургов России является классификация перитонитов под редакцией В.С. Савельева, утвержденная в 2011 году, которая вобрала в себя положительный опыт ранее использованных классификаций и данные, полученные в последние десятилетия [12,32]. В соответствии с ней перитониты классифицируются по нескольким факторам:

1. По основному диагнозу (при вторичных перитонитах).
 2. По характеру развития:
 - 2.1. первичный;
 - 2.1.1. спонтанный перитонит у детей;
 - 2.1.2. спонтанный перитонит у взрослых;
 - 2.1.3. перитонит, связанный с определенными заболеваниями, специфический перитонит (туберкулез, сифилис, гонорея).
 - 2.2. Вторичный;
 - 2.3. Третичный;
 3. По распространенности (при условном разделении брюшной полости на 9 анатомических областей):
 - 3.1. Местный (занимающий одну-две анатомические области):
 - 3.1.1. Отграниченный (инфильтрат, абсцесс);
 - 3.1.2. Неотграниченный;
 - 3.2. Распространенный:
 - 3.2.1. Диффузный (от трех до пяти анатомических областей или в пределах одного этажа брюшной полости);
 - 3.2.2. Разлитой (более пяти анатомических областей или два этажа брюшной полости)
4. По характеру экссудата и его примесям:
 - 4.1. Характер экссудата: серозный, фибринозный, гнойный, геморрагический (и их сочетания).

4.2. Примеси: кишечное содержимое, желчь, моча, кровь;

5. По тяжести состояния в зависимости от выраженности системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции (при возможности определяется в баллах на основании шкал APACHE II, SAPS, MODS, SOFA) (см. таблицу).

Таблица

Показатели тяжести состояния пациента согласно прогностическим шкалам, баллы

	Состояние	APACHE II	SAPS	MODS	SOFA
5.1	Отсутствие сепсиса	<10	0 – 4	<8	<8
5.2	Сепсис	10 – 15	5 – 8	9 – 12	9 – 12
5.3	Тяжелый сепсис	16 – 25	9 – 12	13 – 16	13 – 16
5.4	Септический шок	>26	> 13	>17	>17

6. По осложнениям:

6.1. Интраабдоминальные: несформированные кишечные свищи, оментит, абсцессы, стресс-язвы желудочно-кишечного тракта и др.;

6.2. Со стороны передней брюшной стенки и забрюшинной клетчатки: нагноение операционных ран, флегмоны брюшной стенки и смежных клетчаточных пространств, эвентрация и др.;

6.3. Экстраабдоминальные: тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, пневмония, плеврит, медиастинит и др.

Отдельные авторы выделяют периоды в развитии перитонита у больных с острой кишечной непроходимостью по классификации В.И. Чернова и Б.М. Белика (2002 г), в соответствии с которой перитонит подразделяют на стадии: реактивный, энтеральной недостаточности, бактериально-токсического шока и полиорганной недостаточности [33].

Макроскопические изменения в брюшной полости в зависимости от стадии перитонита описывают по Л.Б. Гинзбургу (2009), дополняя данную классификацию балльной оценкой тяжести по шкале Мангеймского индекса перитонита согласно Национальным клиническим рекомендациям (2017) [1].

В зарубежной литературе до последнего времени наиболее распространенной была классификация D. Whittmann (1990 г.) [1]. В настоящее время за рубежом существует классификация внутрибрюшной инфекции, предложенная в 2009 г. F. Menichetti, G. Sganga. На основании происхождения и распространенности внутрибрюшные инфекции подразделяются на:

A1 внебольничную;

A2 внутрибольничную: послеоперационная, непоследовательная;

В1 осложненный: локализованная форма (абсцессы брюшной полости); диффузная форма (перитонит): первичный, вторичный, третичный;

В2 неосложненную [1].

Диагностика и клиническая картина перитонита. Диагностика резвившегося перитонита, вызванного банальной флорой желудочно-кишечного тракта, базируется на результатах физикального обследования, дополненного методами лабораторной и лучевой диагностики, позволяющим в большинстве случаев с высокой степенью достоверности подтвердить явления воспаления в брюшной полости и определить первичную причину перитонита [13,34,35].

Большинство авторов для оценки динамики воспалительного процесса в брюшной полости кроме лучевых методов и клинической картины применяют дополнительные лабораторные методы. Среди имеющих значение в качестве маркера воспаления биологически активных веществ чаще других оцениваются С-реактивный белок [11], интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , интерлейкин-8, уровень которых при развитии перитонита повышается, и противовоспалительные интерлейкины (интерлейкин-10), уровень которых, наоборот, снижается [36]. Изменение уровня таких биомаркеров, как С-реактивный белок, пресепсин, прокальцитонин, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, индекс CD64-нейтрофилов и HLA-DR моноцитов применяется в полостной хирургии для ранней диагностики инфекционных осложнений и несостоятельности межкишечных анастомозов [37,38]. Изменение уровня лактоферрина в динамике после первичной операции позволяет оценить вектор развития процесса и при необходимости провести релапаротомию [39]. В результате исследований системы гемостаза (индекс АЧТВ, активность фактора VIII и фактора Виллебранда, протромбиновый тест, активность антитромбина, тромбиновое время, концентрация фибриногена, время Хагеманзависимого лизиса, активность фактора V) было показано, что у всех пациентов с развившимся перитонитом имеются изменения. Мониторинг показателей коагулограммы позволяет раньше развития клинических проявлений выделить пациентов с возможным продолжением перитонита после первичной операции [5,19].

При диагностических сложных случаях после использования всех возможных методов лабораторной и инструментальной диагностики, в большинстве клиник, имеющих

необходимое оборудование, проводится диагностическая лапароскопия [40]. Лапароскопия является популярным методом для оценки состояния органов брюшной полости в динамике после малоинвазивных и эндоваскулярных вмешательств [41].

Опыт применения компьютерной электрогастроэнтерографии до и после операции при хирургических заболеваниях органов брюшной полости, осложненных распространенным перитонитом с выраженным парезом желудка и кишечника, позволяет ускорить получение данных о функциональном состоянии желудочно-кишечного тракта при перитоните [42].

Исследования последних лет выявили глубокие изменения метаболических процессов, происходящих в брюшной полости на фоне воспаления. Так, выявлено, что при воспалении развиваются изменения фосфолипидного биослоя мембран клеток пораженных органов вследствие оксидантных и фосфолипазинуцированных процессов, приводящих к развитию функциональной недостаточности [43]. При остром перитоните происходят активация процессов перекисного окисления липидов и повышение активности фосфолипазы A2, более выраженные при тяжелой форме данного заболевания [3].

Существенную роль в развитии эндотоксикоза играет развитие стойкого паралича желудочно-кишечного тракта, приводящего к так называемому синдрому кишечной или энтеральной недостаточности на фоне динамической и/или механической непроходимости [24,44].

Диагностика и дифференциальная диагностика специфических форм перитонита сложна и чревата ошибками, но её надёжность увеличивается при сочетанном применении всего комплекса современных методов обследования [45]. Так, при подозрении на перитонит, вызванный микобактериями туберкулёза, рекомендовано оперативное вмешательство дополнять биопсией брюшины с бактериоскопическим и гистологическим исследованиями биоптата, которые наиболее надёжны для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий и эпителиоидно-клеточных гранулем [46].

Для дифференциации уремического характера «воспаления» в брюшной полости наряду с рутинным определением уровней креатинина и мочевины интерес представляет определение органоспецифического белка почечной патологии β 2-микроглобулина [47].

Сложность представляет своевременная диагностика послеоперационного перитонита

[48] у пациентов, находящихся на лечении политравмы [20] и перитонита, обусловленных попаданием мочи в брюшную полость [21,49].

Также стало рутинным в практике хирурга применение шкал разной степени сложности для оценки тяжести и прогнозирования течения перитонита [3,13,50,51].

Лечение перитонитов. Большинство исследований хирургических работ посвящено совершенствованию технических аспектов классической схемы лечения перитонитов: устранению источника, санации и дренированию брюшной полости с декомпрессией желудочно-кишечного тракта [1,52,53]. Продолжается обсуждение необходимости дренирования брюшной полости и методов декомпрессии желудочно-кишечного тракта [54].

Сегодня считается доказанным, что степень повышения внутрибрюшного давления коррелирует со степенью нарушения питания и дисфункции органов брюшной полости, что приводит к нарушению гомеостаза и развитию патологических изменений [55]. При этом для оценки степени внутрибрюшной гипертензии общепризнанной является классификация J.M. Burch et al. (1996), которая после модификации M.L. Cheatham в 2006 году имеет следующую градацию: I степень 12-15 мм рт. ст.; II степень 16-20 мм рт. ст.; III степень 21-25 мм рт. ст.; IV степень >25 мм рт. ст. [1,56].

В последние годы накоплен значительный опыт изучения изменений во внутренних органах и в передней брюшной стенке при заболеваниях, способных вызвать развитие повышенного внутрибрюшного давления и абдоминального компартмент-синдрома [57]. При этом выявлена взаимосвязь между уровнем интраабдоминальной гипертензии и причиной перитонита: при перфорации полых органов, осложненных перитонитом, преимущественно выявляется I, II и III степени интраабдоминальной гипертензии, при перитонитах, развившихся на фоне острой кишечной непроходимости, преобладают III и IV степени интраабдоминальной гипертензии. В случаях перитонита, вызванного воспалительно-деструктивными изменениями внутренних органов, статистически значимая закономерность в распределении пациентов по степени интраабдоминальной гипертензии не определяется [58]. Установлена значимая корреляционная связь между уровнем интраабдоминальной гипертензии и степенью выраженности эндогенной интоксикации [6,55], между более высокими значениями внутри-

брюшного давления и степенью тяжести перитонита по шкалам SOFA и APACHE II [58].

Сегодня есть определённый положительный как отечественный, так и зарубежный опыт лапароскопического лечения перитонитов [59,60]. Однако при этом в наиболее тяжёлых случаях, сопровождающихся высоким внутрибрюшным давлением и несостоятельностью швов лапаротомной раны, противопоказана лапароскопическая санация брюшной полости. Отдельные состояния, осложненные перитонитом, например, острая сосудистая недостаточность кишечника, также ограничивают применение лапароскопии для оценки состояния органов брюшной полости в динамике [61]. Также большинством авторов признаётся необходимость в широкой лапаротомии при развитии распространённого гнойного перитонита [2,60,62]. С другой стороны, травмирование брюшной стенки (при лапаротомии) на фоне снижения энзимного потенциала в большей степени активизирует процессы перекисного окисления липидов, повышает активность фосфолипазы А2, которые играют существенную роль в развитии катаболических мембрано-деструктивных явлений и ухудшают течение перитонита. Отсюда исходит стремление хирургов при отсутствии явных противопоказаний проводить первичную лечебно-диагностическую операцию лапароскопическим доступом [6,60,63]. При отдельных заболеваниях, в частности при аппендиците, осложненном распространённым перитонитом, по мнению отдельных авторов, лапароскопическая первичная операция и повторные лапароскопические санации брюшной полости имеют даже лучшие результаты, чем при лапаротомном доступе [60].

Во время проведения оперативного вмешательства большинство хирургов проводят механическое очищение брюшной полости путём промывания её стерильными жидкостями. При этом более эффективным является промывание брюшной полости полиионными солевыми растворами [64,65]. Есть работы с положительным опытом применения мазевых композиций, вводимых в брюшную полость [66].

Отношение к формирующимся фибринозным наложениям, склеивающим париетальную брюшину и петли кишечника, противоречиво: с одной стороны, они являются фактором риска развития ранних послеоперационных осложнений (спаечная непроходимость, формирование кишечных свищей, абсцессов брюшной полости и т. п.), с другой – они способствуют отграничению зоны гной-

ного воспаления в брюшной полости и в конечном счёте к переходу в репаративную фазу [65].

Отношение к интубации тонкой кишки также неоднозначное: часть исследователей считают интубацию кишечника обязательным элементом лечения распространенного перитонита при «программных» релапаротомиях и отдают предпочтение при этом проксимальной (назогастроинтестинальной) интубации [67], другие исследователи предлагают подход более избирательный с применением метода интубации только пациентам со стойким парезом желудочно-кишечного тракта и высоким уровнем внутрибрюшного давления [56,68,69].

Сочетание перитонита в реактивной фазе и кишечной непроходимости допускает наложение первичного межкишечного анастомоза при резекции кишечника. В более поздних фазах перитонита большинством авторов рекомендуется наложение разгрузочного кишечного свища (стомы) [33]. При вынужденном наложении «высоких» тонкокишечных свищей рекомендовано их закрытие в течение недели после выведения свища, при сформировании дистального отдела тонкой кишки – в сроки от третьей недели и позднее после выведения. Есть исследования с рекомендацией закрывать тонкокишечные свищи в ранние сроки после частичной регрессии воспалительных изменений в брюшной полости с достижением индекса перитонита менее 12 баллов и снижением признаков токсемии по шкале APACHE II менее 15 баллов [53]. По возможности место выведения свища на переднюю брюшную стенку следует выбирать, исходя из особенностей анатомии с сохранением возможности малоинвазивной операции для восстановления непрерывности кишечника [70].

По данным отдельных авторов имеет значение укрепление швов на стенках полых органов, наложенных в условиях перитонита биологическими материалами [71], местное применение криопреципитата плазмы крови [72], фотодинамической терапии с предварительной аппликационной фотосенсибилизацией линии анастомоза метиленовой синью [73]. Отдельные авторы при наложении анастомозов применяют оригинальные технические приёмы, например пересечение тонкой кишки под определённым углом, что позволяет улучшить кровоснабжение тканей вдоль линии анастомоза [74].

Борьба с парезом кишечника, обусловленным как собственно перитонитом, так и проведенным хирургическим вмешательством включает комплексные подходы с сочетанием

энтеросорбции [56], пролонгированных новокаиновых блокад и медикаментозной стимуляции перистальтики через установленные внутрибрюшечно микроирригаторы, чрескожной электростимуляцией кишечника и ранним энтеральным питанием сбалансированными смесями через установленный интраоперационно двухпросветный интубационный кишечный зонд с увеличением скорости введения питающей смеси по мере восстановления моторики желудочно-кишечного тракта [4,75].

В послеоперационном периоде, наряду с традиционным дренированием отложившихся мест брюшной полости, применяются различные авторские методы с промыванием живота растворами антисептиков [76].

Прогнозирование течения перитонита и выбор тактики лечения после первичной операции. После проведения первичной операции существуют 2 основные хирургические тактики. Первая тактика заключается в релапаротомии «по требованию», то есть проведении повторных операций только при выявлении симптомов, свидетельствующих о развитии вторичных осложнений или отрицательной динамике в состоянии пациента. Вторая – подразумевает проведение «программных» релапаротомий – повторных saniрующих операций каждые 48-72 часа до получения положительной динамики со стороны брюшной полости и общего состояния пациента [77,78,79]. Также при ситуациях, когда нужно оценить состояние брюшной полости после первичной операции при отсутствии уверенности в результатах первично выполненной операции, выполняются релапаротомии типа «second-look» [61]. В последние годы наметился консенсус с дифференцированным подходом к выбору тактики ведения пациентов с перитонитом в зависимости от индивидуальных особенностей случая. При этом одним из ключевых аспектов для определения тактики ведения является определение независимых показаний к проведению (при тактике «по требованию») или прекращению проведения (при тактике «программных» операций) релапаротомий [11,51,80,81]. Также часть исследователей считают, что проведение более трёх релапаротомий нерационально и уже не улучшает результаты лечения [64,67].

Стратификация рисков неблагоприятного развития и летального исхода при перитоните много лет привлекает внимание исследователей [24,82,83]. Многие из применяемых в настоящее время шкал обладают низкой эф-

фективностью в случаях послеоперационного и/или продолжающегося перитонита [28,64] и не позволяют выставить показания к адекватному по срокам повторному вмешательству, что в свою очередь увеличивает процент тяжёлых вторичных осложнений и летального исхода. Так, Мангеймский индекс перитонита (МИП), доказавший свою эффективность множеством исследований, направлен на определение рисков летального исхода среди пациентов с различными формами перитонита [1,27,28,84]. Шкала SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) является основой для постановки диагноза сепсис, однако не учитывает особенности состояния брюшной полости и применяется чаще реаниматологами, чем хирургами [27]. Индекс брюшной полости В.С. Савельева полноценно отражает изменения в брюшной полости, но не полностью, по мнению отдельных авторов, отражает состояние макроорганизма, что имеет значение при генерализованных инфекционных процессах, частным проявлением которых и является распространённый гнойный перитонит [1].

Действующие клинические рекомендации для оценки вероятности летального исхода при перитоните позволяют использовать шкалы APACHE II и МИП [1]. Имеется и оригинальная отечественная комбинированная система прогноза перитонита, чувствительность, специфичность и точность которой, анализируемые по ROC-кривой, составили 93,3, 99,7 и 98,9 % соответственно, что превышает аналогичные показатели МИП и APACHE II [85]. Для повышения прогностической ценности имеющихся шкал применяют дополнительные методы и совместное использование шкал [86].

Также высокоинформативными критериями определения благоприятного или неблагоприятного течений абдоминального сепсиса как проявления гнойного перитонита считаются сочетание повышения таких показателей, как С-реактивный белок, фибриноген, альбумин и фактор некроза опухоли, определенные в артериальной крови [27]. Большую популярность в последние годы приобрело измерение уровня прокальцитонина крови [87]. Имеются оригинальные методы прогнозирования уровня эндогенной интоксикации при перитоните путём оценки активности перекисного окисления мембранных липидов [88].

Резистентное к лечению повышение давления в брюшной полости после перенесенного оперативного вмешательства в соче-

тании со снижением перфузионного давления свидетельствуют о вероятном развитии послеоперационных осложнений. А нормализация внутрибрюшного давления, соответственно, отражает положительную динамику [24]. В то же время высокие, но стабильные цифры внутрибрюшного давления, без явлений органной недостаточности сами по себе не являются однозначным свидетельством катастрофы в брюшной полости и требуют для решения вопроса о релапаротомии учитывать клинических данных и других методов дообследования [89].

В статье, посвященной изучению уровня кишечного эндотоксина, что позволяет при его повышении и сохранении на уровне выше 1,0 ЕД/мл к третьим суткам после первичной операции выставить показания к релапаротомии [20]. Имеются оригинальные работы, посвященные оценке степени энтеральной недостаточности как одного из основных звеньев патогенеза при перитоните. Выбранная в зависимости от степени кишечной недостаточности лечебная тактика включает весь набор традиционных хирургических приёмов, а также такие методы, как проведение энтеросорбента при назогастроинтестинальной интубации и интестинальной зондовой оксигенотерапии [90]. В другой работе выявлена корреляция между высокой частотой полиморфизма генов антиоксидантной системы с одной стороны, и со степенью и длительностью нарушения гомеостаза – с другой в тех случаях, когда больному была проведена лапаротомная хирургическая операция в связи с перитонитом, что позволило применить разработанную методику для прогнозирования исхода перитонита [5,91].

Имеется опыт дополнения существующих и уже имеющих значительный опыт применения прогностических шкал измерением величины коэффициента поверхностного натяжения перитонеального экссудата и его плотности, что позволяет аргументировать продолжение или прекращение санирующих релапаротомий [92]. Определенное значение имеет уровень pH экссудата, позволяющий определиться с выбором тактики между «программной» и «по требованию» [81].

Спектр возбудителей перитонита, возможности местной и системной антимикробной терапии при гнойном перитоните.

В подавляющем большинстве случаев (до 76%) воспаление брюшины вызывается сочетанием аэробной и анаэробной микрофлоры, в 15% – анаэробной монофлорой, аэробная монофлора обнаруживается в 8,75%.

Среди анаэробов доминирующую позицию занимают бактероиды – до 63,4%, среди аэробов – кишечная палочка – от 60 до 81% [93,94].

Результаты другого исследования перитонеального экссудата у пациентов со вторичными и третичными перитонитами показали, что наиболее частыми возбудителями перитонита были *Escherichia coli* (36,5%), *Klebsiella pneumoniae* (14,8-23,4%), *Acinetobacter baumannii* (4,7-7%), *Proteus mirabilis* (22,22%) [7,95,96]. Далее следует *Candida species pluralis* [95]. При этом частота обнаружения резистентных к бета-лактамам антибактериальным препаратам штаммов у *Klebsiella spp.* достигает 40%, а у *Pseudomonas aeruginosa* – до 50% [95].

Стартовая антимикробная терапия носит эмпирический характер с воздействием на спектр наиболее вероятных возбудителей и корректируется по результатам бактериологического исследования [93,94]. Если имеются основания подозревать наличие процесса, вызванного антибиотикорезистентными штаммами (при третичном перитоните, например), то стартовая антимикробная терапия должна включать препараты, активные в отношении продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (карбапенемы, ингибиторзащищенные цефалоспорины) [97].

Применение системы терапии отрицательным давлением для временного закрытия брюшной полости между saniрующими операциями позволяет снизить количество применяемых комбинаций антибактериальных препаратов [7,95]. При лечении пациентов с вторичными и третичными перитонитами следует учитывать результаты мониторинга микробного пейзажа отделения больницы, где проходит лечение пациента [95].

Для ускорения получения результатов бактериологического исследования разработан ряд тест-систем, ускоряющих идентификацию конкретного патогена [98]. Имеется положительный опыт применения газовой хроматографии – масс-спектрометрии – для ранней идентификации возбудителей при распространённом перитоните [8,96].

Для ранней дифференциальной диагностики стрептококковой, стафилококковой и анаэробной грамотрицательной флоры как возбудителя перитонита разработан диагностический коэффициент соотношения концентраций лактоферрина, продуктов деградации фибриногена и общего белка в биологических жидкостях у больных перитонитом, в зависимости от уровня которого делается вы-

вод о возбудителе развития абдоминальной инфекции, что позволяет ускорить назначение обоснованной антимикробной терапии [99].

Значение pH экссудата из брюшной полости также позволяет определить примерный характер флоры в брюшной полости. Так, наличие в выпоте бациллярной микрофлоры и микстов возбудителей, а также увеличение количества микроорганизмов приводят к статистически значимому снижению значения pH экссудата [100].

При лечении мочевых перитонитов отмечается положительный эффект лимфотропного введения антибиотика в сочетании с лечением монооксидом азота [101]. Имеются наблюдения о местном применении в брюшной полости мази с противогрибковым компонентом с определённым положительным эффектом [66].

В ряде работ показаны положительные возможности применения комбинации противоспаечного коллагенового барьера (КолГАР) после его предварительной экспозиции в растворе хлоргексидина биглюконата или полигексанида в лечении пациентов с перитонитом. Исследование показало, что данная методика обуславливает ингибирование роста бактерии *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *St. aureus*, хотя и не действует на *Pseudomonas aeruginosa*. В той же работе указывается, что гемостатический препарат «Гемоблок»ТМ в концентрации 0,062% и выше по полиакрилату подавляет рост *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *St. aureus*, а также снижает биомассу сформированной биопленки и жизнеспособность входящих в нее клеток [8].

Изучение бактериофагов при лечении отдельных форм перитонита у экспериментальных животных указывает на большую эффективность применения бактериофагов при сравнении с антибиотиками [102].

При оценке результатов комплексного лечения пациентов с перитонитом отмечается положительный эффект применения препаратов, воздействующих на иммунитет пациента [103,104] и поддерживающих физиологичное течение биоэнергетических клеточных процессов в организме [3,105,106]. Так, например, применение этилметилгидроксипиридина сукцината повышает активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты, а применение глутамин восполняет дефицит энергетических резервов, что обуславливает в конечном счёте снижение летальности [106]. Применение препарата «Ремаксол» у пациентов с перитонитом способствует восстановле-

нию кислородтранспортной функции крови [13]. Описан положительный опыт применения таких препаратов, как «Цитофлавин», 0,15 в/в 2 раза в сутки, внутривенно, и омега-3-жирных кислот внутривенно [107].

По данным других исследователей применение иммунокорректоров на исход вторичных и третичных перитонитов влияния не имеет [97].

Дополнительные методы для улучшения результатов лечения пациентов с гнойным перитонитом. Длительное время в различных модификациях применяется метод лапаростомии [57,77,108,109]. В последние годы значительное распространение получила вакуумасистированная лапаростомия, имеющая ряд положительных эффектов [57,77]. В то же время накопленный опыт выявил ряд недостатков этого метода: риск повреждения петель тонкой кишки с увеличением шансов на возникновение кишечных свищей, значительная стоимость расходных материалов [108].

Сочетание интубации проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта в сочетании с энтеросорбцией в ряде случаев улучшает результаты лечения пациентов с перитонитами [20,110]. Лабораторно контролируемая терапия антикоагулянтами также позволяет улучшить результаты лечения пациентов этой категории [5]. Воздействие чрезкожного лазерного облучения крови позволяет ускорить купирование воспалительного процесса при относительно легких формах перитонита [111]. Внутривенное применение низкоинтенсивного лазерного облучения в сочетании с электростимуляцией проксимальных отделов кишечника ускоряет купирование воспаления в брюшной полости [105]. Воздействие на брюшину во время и после опе-

рации газовых смесей с закисью азота позволяет улучшить результаты комплексного лечения пациентов с мочевыми перитонитами [112]. Экстракорпоральные методы детоксикации улучшают результаты лечения пациентов с развившимся септическим шоком [113]. Использование элементов концепции так называемой FAST-TRACK SURGERY безусловно признана большинством практикующих хирургов, однако по данным самих же исследователей, имеет значение лишь в лечении пациентов с перитонитом, соответствующим I-II степеням по МИП [114].

Летальность. Летальность при распространенном гнойном перитоните высока и составляет от 15 до 70%, а частота вторичных послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при перитонитах составляет от 12 до 17,2% [22,52,86].

В структуре летального исхода лидирующие позиции занимают: сепсис с полиорганной недостаточностью – до 87,9% и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы – от 5,2 до 26,48%.

Основная причина летального исхода – нарастающая эндогенная интоксикация, обусловленная генерализацией инфекционного процесса и повреждением жизненно важных систем организма с их декомпенсацией [3,12,33,77,93].

Заключение

Анализ литературных данных, посвященных диагностике и лечению перитонитов, не позволяет говорить о наличии общепризнанного и имеющего явные преимущества лечебно-диагностического алгоритма. Это обуславливает актуальность дальнейшего поиска путей улучшения результатов лечения пациентов с данной патологией.

Сведения об авторах статьи:

Гараев Марат Раилевич – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-хирург хирургического отделения №2 (отделение гнойной хирургии) ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: doktormr@rambler.ru.

Нартайлаков Мажит Ахметович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-хирург хирургического отделения №1 ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. Тел./факс: 8(347)228-79-94. E-mail: nart-m@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Острый перитонит: клинические рекомендации / Е.Г. Григорьев, Г.А. Кривцов, Л.Л. Плоткин, О.В. Прибыткова, С.А. Совцов (сост.) – М. – 2017. [Электронный ресурс] URL: https://общество-хирургов.рф/upload/nkr_peritonit_ispr_1-3.pdf (дата обращения 01.01.24)
2. Выбор оперативного доступа и варианта завершения лапаротомии при распространенном перитоните. / Н.В. Лебедев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 10. – С. 41-46. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202310141>
3. Синдром эндогенной интоксикации при остром пельвиоперитоните в зависимости от характера оперативного вмешательства / А.П. Власов, Е.М. Чаматкина, С.В. Абрамова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 208.
4. Михайличенко, В.Ю. Роль применения элементов "fast-track" хирургии в лечении больных с острой хирургической патологией, осложненной распространенным перитонитом / В.Ю. Михайличенко, У.И. Баснаев, Н.Э. Каракурсаков // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 85-88.
5. Использование теста генерации тромбина для оценки коагуляционной и антикоагулянтной активности системы гемостаза у больных с абдоминальным сепсисом / Х.А. Гамзатов, Д.В. Гуржий, С.М. Лазарев [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – Т. 172, № 5. – С. 66-70.
6. Возможности эндовидеохирургических вмешательств в лечении перитонита (обзор литературы) / Е.А. Ярцева, А.И. Шугаев, А.Л. Луговой [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2014. – № 2. – С. 93-102.

7. Использование системы терапии отрицательным давлением Vivano в лечении тяжелого перитонита / С.А. Шляпников, И.М. Батыршин, А.Е. Демко [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 15-18.
8. Experimental Grounds for Using Collagen-Based Anti-Adhesion Barrier Coated with Biocides for Prevention of Abdominal Surgical Infection / M. V. Kuznetsova, M. P. Kuznetsova, E. V. Afanasyevskaya, V. A. Samartsev // Modern Technologies in Medicine. – 2018. – Vol. 10, No. 2. – P. 66-75. <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.2.07>.
9. Почему следует отказаться от операции простого ушивания язвы двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией? / А.Н. Вачев, В.К. Корытцев, И.В. Антропов, А.А. Козлов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 9. – С. 42-45. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018090142>.
10. Влияние поздней госпитализации на летальность при острых абдоминальных заболеваниях в ЦФО Российской Федерации / В.П. Сажин, С.И. Панин, И.В. Сажин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 8. – С. 5-12. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20230815>
11. Прогнозирование и дифференцированный подход в лечении больных с вторичным перитонитом и абдоминальным сепсисом / И.М. Батыршин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 5. – С. 27-33. – DOI 10.17116/hirurgia202005127.
12. Лебедев, Н.В. Сравнительная оценка систем прогноза исхода вторичного перитонита / Н.В. Лебедев, В.С. Попов, А.Е. Климов, Г.Т. Сванадзе // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 2. – С. 27-31. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202102127>
13. Пути коррекции энтерального дистресс-синдрома при распространенном перитоните / А.П. Власов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 2. – С. 50-56. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202202150>
14. Диагностика и хирургическое лечение осложненных форм дивертикулярной болезни ободочной кишки / Д.Р. Мушарапов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 5(83). – С. 5-11.
15. Тимербулатов, М.В. Диагностическая тактика при ведении больных с дивертикулярной болезнью, осложненной перфоративным дивертикулитом, за 15 лет / М.В. Тимербулатов, А.В. Куляпин, Д.В. Лопатин, Л.Р. Аитова // Колопроктология. – 2018. – № 2(64). – С. 85-88. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-2-85-88>
16. Тимербулатов, В.М. Классификация хирургических осложнений (с комментарием редколлегии) / В.М. Тимербулатов, Ш. В. Тимербулатов, М. В. Тимербулатов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 9. – С. 62-67. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018090162>
17. Роль индекса CD64-нейтрофилов в диагностике инфекционных осложнений после резекций толстой кишки / С.И. Ачкасов, М.А. Сухина, О.И. Сушков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 10. – С. 29-35. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202010129>
18. Анализ осложнений после гетеротопической илеоцистопластики / Р.Р. Погосян, М.И. Васильченко, М.В. Забелин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 1(67). – С. 68-71.
19. Лубянский, В.Г. Основные патогенетические механизмы развития острых перфораций кишечника у больных с послеоперационным перитонитом / В.Г. Лубянский, А.Н. Жариков // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 4-1(86). – С. 51-55.
20. Степанян, А.Т. Периоперационная коррекция синдрома кишечной недостаточности в профилактике развития послеоперационного перитонита / А.Т. Степанян, С.Е. Урядов, Н.Ю. Стекольников, Ю.С. Однокозова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 171.
21. Есипов, А.В. Травматические повреждения верхних мочевых путей в общехирургической практике / А.В. Есипов, В.В. Бояринцев, В.А. Мусайлов // Хирургическая практика. – 2016. – № 1. – С. 5-10.
22. Основы дифференцированного подхода к лечению перитонита толстокишечного генеза / С.С. Маскин, А.М. Карсанов, Т.В. Дербенцева [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2017. – № 1. – С. 17-23.
23. Федорин, А.И. Морфологические изменения в стенке резецированной тонкой кишки у пациентов с непроходимостью кишечника и разной стадией энтеральной недостаточности / А.И. Федорин, Т.А. Федорина // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 5-3. – С. 920-924.
24. Корымасов, Е.А. Алгоритм диагностики и лечения синдрома энтеральной недостаточности при перитоните / Е.А. Корымасов, С.А. Иванов, М.В. Кенарская // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2021. – Т. 180, № 2. – С. 28-36. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-2-28-36>.
25. Сингаевский, А. Б. Морфологическая характеристика острых перфоративных язв тонкой кишки послеоперационного периода / А.Б. Сингаевский, С.А. Винничук, Е.М. Несвит // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – № 2(66). – С. 97-100.
26. Власов, А.П. Репаративный потенциал тканей кишечника при острой кишечной непроходимости / А.П. Власов, О.В. Маркин, В.В. Щапов [и др.] // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2022. – Т. 6, № 4. – С. 5-9. <https://doi.org/10.17116/operhirurg202260415>.
27. Назаретян, В.В. Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом / В.В. Назаретян, В.Н. Лукач, А.В. Куликов // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 209-214. <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-3-209-214>.
28. Алиев, С. А. Абдоминальный сепсис: состояние проблемы, интегральные системы оценки тяжести течения и критерии прогнозирования исхода / С.А. Алиев, Э.С. Алиев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 5. – С. 108-112. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-5-108-112>
29. Маскин, С.С. Распространенный гнойный перитонит: поиски точек опоры для повышения безопасности лечения / С.С. Маскин, А.М. Карсанов, Т.В. Дербенцева [и др.] // Клиническая больница. – 2022. – № 2(34). – С. 35-41. https://doi.org/10.56547/22263071_2022_2_35
30. Баймаханов, Б.Б. Проблема перитонита в свете мезентериальной циркуляции и регионарного метаболизма / Б.Б. Баймаханов, М.У. Жуловчинов // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2014. – № 4. – С. 199-203.
31. Власова, Т.И. Оценка полиморфизма генов антиоксидантной системы больных острым перитонитом / Т.И. Власова, Ш.С. Аль-Кубайси, В.Е. Рязанцев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 173. <https://doi.org/10.17513/spno.30415>
32. Сигуа, Б.В. Методика оценки тяжести распространенного перитонита и вероятности релапаротомии / Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, С.В. Петров [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2021. – Т. 180, № 2. – С. 21-27. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-2-21-27>
33. Белоконов, В.И. Определение показаний к наложению анастомозов и выведению кишечных стом у больных с перитонитом и острой кишечной непроходимостью / В.И. Белоконов, А.И. Федорин // Вестник Авиценны. – 2012. – № 3(52). – С. 30-33.
34. Тимербулатов, М.В. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика и лечение воспалительных осложнений / М.В. Тимербулатов, А.В. Куляпин, Д.В. Лопатин // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1-2. – С. 36.
35. Земляной, В.П. Особенности клинической картины и возможности диагностики острых перфоративных язв тонкой кишки послеоперационного периода / В.П. Земляной, А.Б. Сингаевский, Е.М. Несвит [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 43-46. <https://doi.org/10.25881/ВРNMSC.2019.98.79.008>
36. Гостищев, В.К. Иммунологические аспекты экспериментального распространенного гнойного перитонита / В.К. Гостищев, В.А. Косинец, Е.А. Матусевич, Г.П. Адаменко // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 3-8.
37. Ачкасов, С.А. Роль биологических маркеров в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений в колоректальной хирургии (обзор литературы) / С.А. Ачкасов, М.А. Сухина, А.И. Москалев, Э.Н. Набиев // Колопроктология. – 2019. – Т. 18, № 3(69). – С. 105-118. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-105-118>

38. Шельгин, Ю.А. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, как биомаркер инфекционных осложнений в колоректальной хирургии (собственные данные, систематический обзор и метаанализ) / Ю.А. Шельгин, М.А. Сухина, Э.Н. Набиев [и др.] // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 4(74). – С. 71-92. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-71-92>
39. Михайличенко, В.Ю. Оценка динамики уровня лактоферрина сыворотки крови в послеоперационном мониторинге больных, прооперированных по поводу распространенного перитонита / В.Ю. Михайличенко, П.С. Трофимов, Э.А. Кчибеков [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 98-103.
40. Сажин, А.В. Выбор лапароскопического доступа и результаты лечения распространенного аппендикулярного перитонита / А.В. Сажин, Г.Б. Ивахов, С.М. Титкова [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 5-12. <https://doi.org/10.17116/endoskop2020260215>
41. Хрипун, А.И. Острая артериальная мезентериальная ишемия – 15-летний опыт хирургического лечения в многопрофильном стационаре / А.И. Хрипун, А.Д. Прямыков, А.Б. Миронков, А.Н. Алимов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 6. – С. 6-12. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20230616>
42. Трофимов, П.С. Дифференциальная диагностика пареза кишечника и ранней спаечной кишечной непроходимости у хирургических больных в раннем послеоперационном периоде / П.С. Трофимов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 104-107.
43. Власов, А.П. Системный мембраностабилизирующий дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика / А.П. Власов, В.А. Трофимов, Т.И. Власова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 5. – С. 25-30. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201905125>
44. Власов, А.П. Коррекция энтерального дистресс-синдрома при острой кишечной непроходимости / А.П. Власов, О.В. Маркин, Д.А. Романов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 9. – С. 85-90. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202209185>
45. Плоткин, Д.В. Распространенный перитонит и сплениит, вызванные MAC-инфекцией, у пациента с иммуносупрессией / Д.В. Плоткин, М.Н. Решетников, М.В. Сеницын, Ю.Р. Зюзя // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 135-142. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-3-135-142>
46. Плоткин, Д.В. Туберкулезный перитонит. Трудности идентификации / Д.В. Плоткин, М.Н. Решетников, И.А. Соколова [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 108-115. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190343>
47. Зурнаджянц, В.А. Дифференциальная диагностика уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, Г.Д. Одишелашвили, К.Г. Гасанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 1. – С. 50-53. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202201150>
48. Земляной, В.П. Острые перфоративные язвы тонкой кишки послеоперационного периода как актуальная проблема современной хирургии / В.П. Земляной, А.Б. Сингаевский, Д.В. Гладышев [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 2. – С. 33-37. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-2-33-37>
49. Мусаилов, В.А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных перитонитом, вызванным заболеваниями и травмами верхних мочевыводящих путей / В.А. Мусаилов, О.Э. Луцевич, П.Е. Крайников [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 4(62). – С. 39-44. <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2018.4.39-44>
50. Крылов, Н.Н. Мангеймский индекс перитонита - критерий выбора оперативного вмешательства при перфоративной дуоденальной язве / Н.Н. Крылов, О.В. Бабкин, Д.О. Бабкин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 7. – С. 18-22. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016718-22>
51. Земляной Б.В. Хирургические подходы к лечению пациентов с третичным перитонитом / В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, С.В. Петров [и др.] // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27, № 4. – С. 453-460. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.4.453>
52. Ибадильдин, А.С. Современный алгоритм диагностики и лечения острого перитонита / А.С. Ибадильдин, Б.М. Нокербекова, М.А. Нартайлаков // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – Т. III, № 3(11). – С. 26-29.
53. Жариков, А.Н. Повторные резекции тонкой кишки и применение новых тонкокишечных анастомозов в условиях послеоперационного перитонита / А.Н. Жариков, В.Г. Лубянский, А.Р. Алиев // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2020. – Т. 8, № 1(27). – С. 22-28. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-1-22-28>
54. Земляной, В.П. Еще раз к вопросу о дренировании брюшной полости / В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, Б.П. Филенко [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 4. – С. 86-88. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-4-86-88>
55. Забелин М.В. Интраабдоминальная гипертензия: причины, диагностика, лечение / М.В. Забелин, Е.Е. Ачкасов, А.С. Сафонов. – М.: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2022. – 168 с. – ISBN 978-5-9704-7273-6. – <https://doi.org/10.33029/9704-7273-6-PLD-2022-1-168>.
56. Шугаев, А.И. Тотальный ортоградный сорбционный лаваж кишечника в комплексном лечении распространенного перитонита / А.И. Шугаев, В.П. Земляной, А.Л. Луговой [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 20-25.
57. Гольбрайх, В.А. История изучения синдрома повышенного внутрибрюшного давления и современные подходы к его коррекции / В.А. Гольбрайх, Д.С. Земляков, И.А. Дубровин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 71.
58. Шугаев, А.И. Диагностическая значимость повышения внутрибрюшного давления при распространенном перитоните / А.И. Шугаев, В.П. Земляной, А.Л. Луговой, Ю.В. Гребцов // Скорая медицинская помощь. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 73-76. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2017-18-1-73-76>
59. Арутюнян, А.С. Распространенный аппендикулярный перитонит: лапароскопический или открытый доступ – критический анализ / А.С. Арутюнян, Д.А. Благовестнов, В. Д. Левитский, П.А. Ярцев // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 137-146. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-1-137-146>
60. Сажин, А.В. Сравнительная оценка результатов лапароскопического и открытого ушивания перфоративных гастродуоденальных язв, осложненных распространенным перитонитом / А.В. Сажин, Г.Б. Ивахов, Е.А. Страдымов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 3. – С. 13-21. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202003113>
61. Коровин, А.Я. Комплексное лечение пациентов с острым артериальным мезентериальным тромбозом и перитонитом / А.Я. Коровин, М.Б. Андреева, Д.В. Туркин, Н.А. Трифанов // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 179-187. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.2.179>
62. Коровин, А.Я. Проявления абдоминального сепсиса у больных с распространенным перитонитом / А.Я. Коровин, С.Б. Базлов, М.Б. Андреева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т.24, №6. – С. 78-83. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.2.179>
63. Власов, А.П. Гомеостазкорректирующая терапия в оптимизации раннего послеоперационного периода больных перитонитом / А.П. Власов, О.В. Маркин, В.В. Шапов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №11. – С. 69-75. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201911169>
64. Савельев, В.В. Выбор хирургической лечебной тактики и результаты лечения при распространенном гнойном перитоните в многопрофильном хирургическом стационаре / В.В. Савельев, М.М. Винокуров, В.В. Попов, В.В. Бадагуева // Якутский медицинский журнал. – 2022. – №1(77). – С. 53-57. <https://doi.org/10.25789/УМЖ.2022.77.14>
65. Самарцев, В.А. Клинический случай лечения послеоперационного пареза кишечника при вторичном распространенном перитоните / В.А. Самарцев, В.А. Гаврилов, М.П. Кузнецова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 4. – С. 120-126. <https://doi.org/10.17816/pmj404120-126>

66. Михайличенко, В.Ю. Лечение тяжелых форм распространенного гнойного перитонита / В.Ю. Михайличенко, Д.Е. Воронков, В.В. Кисляков, А.А. Цап // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т.25, №1. – С. 20-26. <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2022-25-1-20-26>
67. Попов В.В. Анализ применения проксимальной и тотальной интубации тонкой кишки в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита / В.В. Попов, В.В. Савельев, М.М. Винокуров, В.В. Бадагуева: сборник трудов Общероссийской межведомственной научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению хирургических заболеваний, травм и их осложнений». – М., 2022. – С. 166-168.
68. Земляной, В.П. Зонд Эбботта–Миллера. Ставить или нет? / В.П. Земляной, Б. В. Сигуа, А. В. Вовк [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176, № 4. – С. 100-103. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-4-100-103>
69. Алиев, С.А. Назоинтестинальная интубация в хирургии острой кишечной непроходимости и перитонита: прошлое, настоящее и будущее / С.А. Алиев, Э.С. Алиев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №10. – С. 92-99. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202110192>
70. Федорин, А.И. Особенности формирования стомы при ограниченной подвижности выводимой кишечной петли / А.И. Федорин // Аспирантский вестник Поволжья. – 2013. – №5-6. – С. 129-131. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2013.0.5-6.129-131>
71. Атаманов, К.В. Оценка способов профилактики третичного перитонита путем оментизации и экстраперитонизации стенки тонкой кишки со швами при фибринозно-гнойном перитоните в эксперименте / К.В. Атаманов, О.Ю. Левкин, Е.М. Перунов // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – №1(67). – С. 89-91.
72. Лубянский, В.Г. Экспериментальная технология герметизации тонкокишечного анастомоза при послеоперационном перитоните препаратами крови, образующими фибрин / В.Г. Лубянский, А.Н. Жариков, А.П. Момот, Г.А. Арутюнян // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – №1. – С. 11.
73. Вайнер, Ю.С. Профилактика несостоятельности тонкокишечного анастомоза в условиях перитонита (экспериментальное исследование) / Ю.С. Вайнер, К.В. Атаманов, Е.В. Шидловская // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2017. – Т.2, №6(118). – С. 198-203. https://doi.org/10.12737/article_5a0a914de3d843.40366804
74. Вайнер, Ю.С. Особенности ангиоархитектоники тонкой кишки при различных пересечениях ее стенки / Ю.С. Вайнер, К.В. Атаманов, Я.А. Верятин // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – №3(105). – С. 56-60. <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-3-56-60>
75. Трофимов, П.С. Сравнительная оценка различных методов лечения пареза желудочнокишечного тракта при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости / П.С. Трофимов, В.Ю. Михайличенко, С.А. Самарин // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 11. – С. 107-112.
76. Суковатых, Б.С. Оптимизация технологии видеоэндоскопических санаций брюшной полости при распространенном гнойном перитоните / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, П.А. Иванов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 7. – С. 53-57.
77. Щеголев, А.А. Третичный перитонит: состояние проблемы и возможные перспективы / А.А. Щеголев, Р.С. Товмасын, А.Ю. Чевокин [и др.] // Лечебное дело. – 2018. – № 4. – С. 32-35.
78. Авакимян, В.А. Программированная лапаротомия в лечении разлитого гнойного перитонита / В.А. Авакимян, Г.К. Карипиди, С.В. Авакимян [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 6. – С. 12-16. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-12-16>
79. Сигуа, Б.В. Сравнение эффективности плановых релапаротомий и релапаротомий "по требованию" у больных распространенным вторичным перитонитом (обзор литературы) / Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, П.А. Котков, В.А. Игнатенко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2021. – Т. 180, № 6. – С. 96-104. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-6-96-104>
80. Савельев, В.В. Десятилетний опыт успешного использования интегральной шкалы «Индекс брюшной полости» при выборе тактики хирургического лечения при распространенном гнойном перитоните / В.В. Савельев, М.М. Винокуров, В.В. Попов, В.В. Бадагуева // Сборник тезисов Национального хирургического конгресса (XIV Съезд хирургов России). – Москва, 2022. – С. 8-9.
81. Вачев, А.Н. Показания к программированным санационным релапаротомиям при распространенном перитоните / А.Н. Вачев, В.К. Корытцев, В.Ю. Щербатенко [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 5. – С. 89-94. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-5-89-94>
82. Гольбрайх, В.А. Стратификация тяжести течения разлитого перитонита для определения показаний к программной релапаротомии / В.А. Гольбрайх, С.С. Маскин, В.В. Матюхин [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2(54). – С. 34-36.
83. Карсанов, А.М. Распространенный гнойный перитонит: актуальные вопросы трактовки тяжести состояния пациентов и выбора хирургической тактики / А.М. Карсанов, С.С. Маскин, Т.В. Дербенцева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 8. – С. 173-178. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2020.08.17>
84. Битюков, С. Л. Эффективность использования Мангеймского индекса перитонита в прогнозировании осложнений и летальности при разлитом перитоните / С.Л. Битюков, В.В. Демиденко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 14-18.
85. Лебедев, Н.В. Комбинированная система прогнозирования исхода перитонита / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, С.Б. Агрба, Е.К. Гайдукевич // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 9. – С. 33-37. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017933-37>
86. Остроумова, Ю.С. Шкальные системы прогнозирования течения и исхода перитонита и абдоминального сепсиса / Ю.С. Остроумова, И.М. Батыршин, Н.Р. Насер [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – № 4(33). – С. 64-71.
87. Михельсон, Е.П. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в абдоминальной хирургии / Е.П. Михельсон, С.А. Шляпников, Н.Р. Насер [и др.] // Журнал МедиАль. – 2019. – № 1(23). – С. 25-27. <https://doi.org/10.21145/2225-0026-2019-1-25-27>
88. Власов, А.П. Новый способ прогнозирования эндогенной интоксикации у больных с перитонитом / А.П. Власов, П.П. Зайцев, П.А. Власов [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176, № 6. – С. 55-59. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-55-59>
89. Гребцов, Ю.В. Патогенетические аспекты распространённого перитонита, определяющие лечебную тактику / Ю.В. Гребцов, А.И. Шугаев, В.П. Земляной [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 59-65.
90. Салахов, Е.К. Энтеропротекция в повышении эффективности лечения пациентов с распространенным перитонитом / Е.К. Салахов, А.П. Власов, О.В. Маркин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 6. – С. 21-26. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202306121>
91. Смирнова, О.А. Прогностическое значение теста генерации тромбина у больных с распространенным перитонитом / О.А. Смирнова, О.Ю. Матвиенко, Ю.А. Наместников [и др.] // Вестник гематологии. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 41-43.
92. Савельев, В.В. Изменения физико-химических свойств и жирнокислотного состава сыворотки крови у больных распространенным гнойным перитонитом как один из критериев оценки тяжести течения инфекционно-воспалительного процесса / В.В. Савельев, В.В. Попов, М.М. Винокуров // Якутский медицинский журнал. – 2023. – № 1(81). – С. 40-43. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2023.81.10>
93. Косинец, В.А. Влияние новой патогенетически обоснованной схемы комплексного лечения распространенного гнойного перитонита на течение воспалительного процесса / В.А. Косинец // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 8. – С. 69-73.

94. Маркосьян, С.А. Антибактериальная терапия при вторичном перитоните в различном возрасте / С.А. Маркосьян, А.П. Власов, С.А. Чарышкин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 12. – С. 85-91. – DOI 10.17116/hirurgia202212185
95. Шляпников, С.А. Третичный перитонит и антибактериальная терапия: пути решения (аналитический обзор) / С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, И.М. Батыршин // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2013. – № 1(1). – С. 47-53.
96. Самарцев, В.А. Сравнительные результаты бактериального исследования перитонеального экссудата при вторичном распространенном перитоните / В.А. Самарцев, М.П. Кузнецова, В.А. Гаврилов [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9, № 4(34). – С. 111-117. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-4-111-117>
97. Агеев, В.А. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп / В.А. Агеев, О.С. Суляя, А.А. Авдеева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 1-2. – С. 9-15. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15>
98. Косинец, В. А. Идентификация и определение чувствительности к антимикробным препаратам основных возбудителей распространенного гнойного перитонита / В.А. Косинец // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 5. – С. 62-69.
99. Зурнаджянц, В.А. Тест на термостабильный альбумин в оценке детоксикационных свойств энтеросорбентов при экспериментальном перитоните / В.А. Зурнаджянц, Ж.У. Ерижепова, Г.Д. Одишелашвили [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 84-91. – <https://doi.org/10.17021/2018.13.4.84.91>
100. Вачев, А.Н. Определение агрессивности течения перитонита (пилотное исследование) / А.Н. Вачев, В.К. Корытцев, В.Ю. Щербатенко, С.В. Скупченко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 11. – С. 31-34. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201811131>
101. Мусайлов, В.А. Клинико-экономическое обоснование применения комплексной антибактериальной лимфотропной и монооксидом азота терапии при перитонитах, вызванных заболеваниями и травмами верхних мочевыводящих путей / В.А. Мусайлов, П.Е. Крайнюков, А.В. Есипов, Е.Е. Ачкасов // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340, № 2. – С. 11-17.
102. Мохов, Е.М. О месте бактериофагов в комплексном лечении перитонита аппендикулярного происхождения / Е.М. Мохов, А.М. Морозов, В.А. Кадьков [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 265-268. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-4-265-268>
103. Есипов, А.В. Влияние экзогенного оксида азота на фагоциты периферической крови при перитоните / А.В. Есипов, В.А. Мусайлов, В.К. Шишло, Д.В. Вторенко // Московский хирургический журнал. – 2015. – № 1(41). – С. 5-9.
104. Лесовик, В. С. Профилактика развития гнойно-септических осложнений при перитонитах различной этиологии с учетом сниженной реактивности организма / В.С. Лесовик // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 6. – С. 27-33. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202306127>
105. Салахов, Е.К. Оптимизация раннего послеоперационного периода больных острым перитонитом / Е.К. Салахов, А.П. Власов, О.В. Маркин [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 5. – С. 57-62. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-5-57-62>
106. Назаретян, В.В. Метаболическая терапия абдоминального сепсиса / В.В. Назаретян, В.Н. Лукач, А.В. Куликов // Омский научный вестник. – 2015. – № 2(144). – С. 110-112.
107. Гостищев, В.К. Коррекция изменений липид-транспортной системы при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В.К. Гостищев, В.А. Косинец // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 245-251. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2012-5-2-247-252>
108. Баранов, А.И. Лапаростомия: история развития и технические аспекты выполнения / А.И. Баранов, Я.М. Лещинин, К.В. Атаманов [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 3(111). – С. 34-42. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-34-42>
109. Жариков, А.Н. Оценка и хирургическая коррекция внутрибрюшной гипертензии у больных с послеоперационным перитонитом / А.Н. Жариков, В.Г. Лубянский, А.Р. Алиев // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2022. – Т. 10, № 1(35). – С. 98-107. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-1-98-107>
110. Корымасов, Е.А. Выбор хирургического доступа в лечении гнойных осложнений панкреонекроза / Е.А. Корымасов, С.А. Иванов, М.В. Кенарская, Н.И. Анорьев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 6. – С. 10-18. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202106110>
111. Власов, А.П. Влияние квантовой терапии на выраженность процесса липопероксидации при хирургическом эндотоксикозе / А.П. Власов, М.А. Спирина, М.В. Волкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-3. – С. 206.
112. Ачкасов, Е.Е. Использование аппарата генерации экзогенного монооксида азота в лечении перитонитов / Е.Е. Ачкасов, А.В. Есипов, А.В. Пекшев, В.А. Мусайлов // Медицинская техника. – 2018. – № 1(307). – С. 47-50. <https://doi.org/10.1007/s10527-018-9783-2>
113. Громов, М.И. Применение гемосорбционной колонки, удаляющей эндотоксин и цитокины, в комплексной терапии распространенного перитонита, осложненного септическим шоком / М.И. Громов, Л.П. Пивоварова, И.В. Осипова [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2022. – Т. 181, № 2. – С. 76-81. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-2-76-81>
114. Баснаев, У.И. Опыт применения программы "fast-track" хирургии в лечении больных с острым аппендицитом / У.И. Баснаев, В.Ю. Михайличенко, Н.Э. Каракурсаков, В.В. Кисляков // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3-1. – С. 6-10.

REFERENCES

- Grigor'ev E.G., Krivtsov G.A., Plotkin L.L. [et al.]. Ostryi peritonit. Klinicheskie rekomendatsii (Acute peritonitis: clinical recommendations). Moscow, 2017. [Electronic resource] URL: https://общество-хирургов.рф/upload/nkr_peritonit_ispr_1-3.pdf (дата обращения 01.01.24) Accessed 01.01.24. (In Russ.)
- Lebedev N.V., Klimov A.E., Shadrina V.S. [et al.] Choice of surgical approach and option for completing laparotomy in widespread peritonitis. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2023;(10):41-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202310141>
- Vlasov A.P., Chamatkina E.M., Abramova S.V. [et al.] Endogenous intoxication syndrome in acute pelvioperitonit depending on the nature of surgical intervention. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia (Modern Problems of Science and Education). 2015;(5):208. (In Russ.)
- Mikhailichenko, V.Yu., Basnaev U.I., Karakursakov N.E. Rol' primeneniya elementov «fast-track» khirurgii v lechenii bol'nykh s ostroi khirurgicheskoi patologii, oslozhnennoi rasprostranennym peritonitom (*The role of the use of "fast-track" elements of surgery in the treatment of patients with acute surgical pathology complicated by widespread peritonitis*). Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik (Tauride Medical and Biological Bulletin). 2016;19(3):85-88. (In Russ.)
- Gamzatov H.A., Gurchiy D.V., Lazarev S.M. [et al.] Use of thrombin generation assay for the evaluation of coagulation and anticoagulant activity of hemostasis system in patients with abdominal sepsis. Grekov's Bulletin of Surgery. 2013;172(5):66-07. (In Russ.)
- Yartseva E.A., Shugaev A.I., Lugovoy A.L. [et al.] Possibilities of endovideosurgical interventions in the treatment of peritonitis (literature review). Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2014;(2):93-102. (In Russ.)
- Shlyapnikov S.A., Batyrsin I.M., Demko A.Ye. Use of negative pressure therapy system Vivano in the treatment of the severe peritonitis. Infektsii v khirurgii (Infections in surgery). 2014;12(1):15-18. (In Russ.)

8. Kuznetsova M.V., Kuznetsova M.P., Afanasyevskaya E.V., Samartsev V.A. Experimental Grounds for Using Collagen-Based Anti-Adhesion Barrier Coated with Biocides for Prevention of Abdominal Surgical Infection. *Modern Technologies in Medicine*. 2018;10(2):66-75. (in Engl) <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.2.07>
9. Vachev A.N., Korytsev V.K., Antropov I.V., Kozlov A.A. Why should we refuse simple suturing of duodenal ulcer complicated by perforation? *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(9):42-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018090142>
10. Sazhin V.P., Panin S.I., Sazhin I.V. [et al.] Impact of late admission on mortality from acute abdominal diseases in the Central Federal District of the Russian Federation. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2023;(8):5-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia20230815>
11. Batyrshin I.M., Shlyapnikov S.A., Demko A.E. [et al.] Prediction and differentiated approach in the treatment of patients with secondary peritonitis and abdominal sepsis. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(5):27-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202005127>
12. Lebedev N.V., Popov V.S., Klimov A.E., Svanadze G.T. Comparative assessment of prognostic systems for secondary peritonitis outcome. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2021;(2):27-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202102127>
13. Vlasov A.P., Salakhov E.K., Markin O.V. [et al.] The variants of enteral distress syndrome correction with peritonitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2022;(2):50-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202202150>
14. Musharapov D.R., Nartaylakov M.A., Khasanov S.R. Diagnostics and surgical treatment of complicated forms of diverticular disease of the colon. *Bashkortostan Medical Journal*. 2019;14(5):5-11. (In Russ.)
15. Timerbulatov M.V., Kulyapin A.V., Lopatin D.V., Aitova L.R. Diagnostic tactics in the management of patients with diverticular disease complicated by a perforated diverticulitis in 15 years. *Koloproktologia*. 2018;(2):85-88. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-2-85-88>
16. Timerbulatov V.M., Timerbulatov Sh.V., Timerbulatov M.V. Classification of surgical complications. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(9):62-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018090162>
17. Achkasov S.I., Sukhina M.A., Sushkov O.I. [et al.] The role of neutrophil CD64 index in the diagnosis of infectious complications after colorectal resection. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(10):29-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202010129>
18. Pogosyan R.R., Vasilchenko M.I., Zabelin M.V. Analysis of complications of heterotopic ileocystoplasty. *Bashkortostan Medical Journal*. 2017;12(1):68-71. (In Russ.)
19. Lubyanskii V.G., Zharikov A.N. Basic pathogenetic mechanisms of acute intestinal perforation in patients with postoperative peritonitis. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk (Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences)*. 2012;4-1(86):51-55. (In Russ.)
20. Stepanyan A.T., Uryadov S.E., Stekol'nikov N.Yu., Odnokozova Yu.S. Perioperative correction of intestinal insufficiency syndrome in the prevention of postoperative peritonitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia (Modern Problems of Science and Education)*. 2015;5:171.
21. Esipov A.V., Boyarintsev V.V., Musailov V.A. *Travmaticheskie povrezhdeniya verkhnikh mochevykh putei v obshekhirurgicheskoi praktike (Traumatic injuries of the upper urinary tract in general surgical practice)*. Surgical practice (Russia). 2016;(1):5-10. (In Russ.)
22. Maskin S.S., Karsanov A.M., Derbentseva T.V. [et al.] Osnovy differentsirovannogo podkhoda k lecheniyu peritonita tolstokishchnogo gena (The basics of a differentiated approach to the treatment of colonic peritonitis). *Vestnik khirurgicheskoi gastroenterologii (Bulletin of surgical Gastroenterology)*. 2017;(1):17-23. (In Russ.)
23. Fedorin A.I., Fedorina T.A. Morphological changes in the resected wall of the small intestine in patients with intestinal obstruction and different stage of intestinal insufficiency. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk (Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences)*. 2015;1(5-3):920-924. (In Russ.)
24. Korymasov E.A., Ivanov S.A., Kenarskaya M.V. Algorithm of the diagnosis and treatment of enteral insufficiency syndrome in peritonitis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(2):28-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-2-28-36>
25. Singaevskiy A.B., Vinnichuk S.A., Nesvit E.M. Morphological characteristics of postoperative acute perforated ulcers of the small bowel. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019; 21(2):97-100. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma25927>
26. Vlasov A.P., Markin O.V., Shchapov V.V., [et al.] The intestine tissues healing properties in acute intestinal obstruction. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2022;6(4):5-9. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/operhirurg202260415>
27. Nazaretyan V.V., Lukach V.N., Kulikov A.V. Predictors of unfavorable outcome in patients with abdominal sepsis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2016;61(3):209-214 <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-3-209-214>.
28. Aliev S.A., Aliev E.S. Abdominal sepsis: the state of the problem, integral system for assessing the severity of sepsis and criteria for predicting the result. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(5):108-112. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-5-108-112>
29. Maskin S.S., Karsanov A.M., Derbentseva T.V. [et al.] Diffuse purulent peritonitis: searching for focus to improve the safety of treatment. *Clinical hospital*. 2022;2(34):35-41. (In Russ.) https://doi.org/10.56547/22263071_2022_2_35
30. Baimakhanov B.B., Zhulovchinov M.U. The problem of peritonitis in the light of mesenteric circulation and regional metabolism. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta (Bulletin of the Kazakh National Medical University)*. 2014;(4):199-203. (In Russ.)
31. Vlasova T.I., Al'-Kubaisi Sh.S., Ryazantsev V.E. [et al.] Assessment of gene polymorphism of antioxidant system in patients with acute peritonitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia (Modern problems of science and education)*. 2020;(6):173 (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.30415>
32. Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Petrov S.V. [et al.] Methodology for assessing the severity of diffuse peritonitis and prognosis of relaparotomy. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(2):21-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-2-21-27>
33. Belokonev V.I. Indications for anastomosis and intestinal stoma formation in patients with peritonitis and acute intestinal obstruction. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2012;3(52):30-33. (In Russ.)
34. Timerbulatov M.V., Kulyapin A.V., Lopatin D.V. Divertikul'yarnaya bolezni' tolstoi kishki: diagnostika i lechenie vospalitel'nykh oslozhnenii. (*Diverticular colon disease: diagnosis and treatment of inflammatory complications*). *Infektsii v khirurgii (Infections in surgery)*. 2018;16(1-2):36. (In Russ.)
35. Zemlyanoy V.P., Singaevskiy A.B., Nesvit E.M., Vrublevskiy N.M. Clinical features and possibilities of diagnosis of acute postoperative perforative ulcers of the small bowel. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2019;14(3):43-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2019.98.79.008>
36. Gostishchev V.K., Kosinets V.A., Matusevich E.A., Adamenko G.P. Immunologicheskie aspekty eksperimental'nogo rasprostranennogo gnoinogo peritonita (*Immunological aspects of experimental widespread purulent peritonitis*). *Novosti khirurgii (Surgery news)*. 2011;19(5):3-8. (In Russ.)
37. Achkasov S.I., Sukhina M.A., Moskalev A.I., Nabiev E.N. The role of biological markers in the diagnosis of postoperative infections in colorectal cancer surgery (review). *Koloproktologia*. 2019;18(3(69)):105-118. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-105-118>
38. Shelygin Yu.A., Sukhina M.A., Nabiev E.N., Ponomarenko A.A. [et al.] Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an infectious complications biomarker in colorectal surgery (own data, systematic review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2020;19(4):71-92. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-71-92>

39. Mikhailichenko V.Yu., Trofimov P.S., Khibekov E.A., Samarin S.A. [et al.] Assessment of the lactoferrin level in blood serum in the postoperative monitoring of patients operated on diffused peritonitis. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik (Tauride Medical and Biological Bulletin)*. 2018;21(1):98-103. (In Russ.)
40. Sazhin A.V., Ivakhov G.B., Titkova S.M., Ermakov I.V. [et al.] Choice of laparoscopic approach and treatment results for diffuse appendicular peritonitis. *Endoscopic Surgery*. 2020;26(2):5-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/endoskop2020260215>
41. Khripun A.I., Pryamikov A.D., Mironkov A.B., Alimov A.N. Acute mesenteric ischemia — a 15-year experience of surgical treatment in a multi-field hospital. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2023;(6):6-12. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia20230616>
42. Trofimov P.S. Differential diagnosis of intestinal paresis and adhesive ileus in early postoperative period. *Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoy mediciny (Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine)*. 2017;7(2):104-107. (In Russ.)
43. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Vlasova T.I., Vlasov P.A., Myshkina N.A. Systemic membrane-destabilizing distress syndrome in surgery: concept, pathogenesis, diagnosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;(5):25-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia201905125>
44. Vlasov A.P., Markin O.V., Romanov D.A., Shukshin A.N. [et al.] Correction of enteral distress syndrome in acute intestinal obstruction. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2022;(9):85-90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202209185>
45. Plotkin D.V., Reshetnikov M.N., Sinityn M.V., Zyuzya Yu.R. Peritonitis and splenitis caused by MAC-infection in an immunosuppressed patient. *Journal Infectology*. 2021;13(3):135-142. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-3-135-142>
46. Plotkin D.V., Reshetnikov M.N., Sokolina I.A., Ziuzia I.R. [et al.] Tuberculous peritonitis. Identification difficulties. *Consilium Medicum*. 2019;21(8): 108-115. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190343>
47. Zurnadzhlyants V.A., Khibekov E.A., Odishelashvili G.D., Gasanov K.G. Differential diagnosis of uremic pseudoperitonitis and peritonitis in patients on renal replacement therapy. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2022;(1):50-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202201150>
48. Zemlyanoy V.P., Singaevskiy A.B., Gladyshev D.V., Vryblevskiy N.M. [et al.] Acute postoperative perforated ulcers of the small bowel as a topical problem of modern surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(2):33-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-2-33-37>
49. Musailov V.A., Lutsevich O.E., Krajnjukov P.E., Esipov A.V., Shishlo V.K. The cellular and humoral immunity in patients with peritonitis due to diseases and injuries of the upper urinary tract. *Moscow Surgical Journal*. 2018;(4):39-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2018.4.39-44>
50. Krylov N.N., Babkin O.V., Babkin D.O. Mannheim peritonitis index as a surgical criterion for perforative duodenal ulcer. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(7):18-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016718-22>
51. Zemlyanoy V.P., Sigua B.V., Petrov S.V., Ignatenko V.A., Kotkov P.A. Surgical treatment of patients with tertiary peritonitis. *Novosti Khirurgii (News of surgery)*. 2019;27(4):453-460. (In Russ.) <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.4.453>
52. Ibadildin A.C., Nokerbekova B.M., Nartailakov M.A. Modern algorithm of diagnosis and treatment of acute peritonitis. *Orenburg Medical Bulletin*. 2015;3(11):26-29. (In Russ.)
53. Zharikov A.N., Lubyansky V.G., Aliyev A.R. Repeated resections of the small bowel and placement of new small-bowel anastomoses in the case of postoperative peritonitis. *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J*. 2020;8(1):22-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-1-22-28>
54. Zemlyanoy V.P., Sigua B.V., Filenko B.P., Glushkov N.I. [et al.] Once again on the issue of abdominal drainage. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(4):86-88. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-4-86-88>
55. Zabelin M.V., Akchasov E.E., Safonov A.S. *Intraabdominal'naya gipertenziya: prichiny, diagnostika, lechenie (Intraabdominal hypertension: causes, diagnosis, treatment)*. Moscow: Limited Liability Company Publishing Group GEOTAR-Media, 2022:168. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/9704-7273-6-PLD-2022-1-168>
56. Shugaev A.I., Zemlyanoy V.P., Lugovoy A.L., Grebtsov Y.V., Yarceva E.A. Total orthograde sorption intestinal lavage in the complex treatment of a widespread peritonitis. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2013;5(3):20-25. (In Russ.)
57. Golbraykh V.A., Zemlyakov D.S., Dubrovin I.A. Historical background of abdominal compartment syndrome and modern approaches to its correction. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia (Modern Problems of Science and Education)*. 2015;(3):71. (In Russ.)
58. Shugaev A.I., Zemlyanoy V.P., Lugovoy A.L., Grebtsov Y.V. Diagnostic value of increased intra-abdominal pressure in diffuse peritonitis. *Emergency medical care*. 2017;18(1):73-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2017-18-1-73-76>
59. Arutyunyan A.S., Blagovestnov D.A., Levitsky V.D., Yartsev P.A. Diffuse appendicular peritonitis: laparoscopic vs open access — viewpoint from aside. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2022;11(1):137-146. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-1-137-146>
60. Sazhin A.V., Ivakhov G.B., Stradymov E.A., Petukhov V.A., Titkova S.M. Comparison of laparoscopic and open suturing of perforated peptic ulcer complicated by advanced peritonitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(3):13-21. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202003113>
61. Korovin A.Ya., Andreeva M.B., Turkin D.V., Trifanov N.A. Complex treatment of patients with acute arterial mesenteric ischemia and peritonitis. *Novosti khirurgii (News of surgery)*. 2018;26(2):179-187. (In Russ.) <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.2.179>
62. Korovin A.Ya., Bazlov S.B., Andreeva M.B., Narsia V.V., Trifanov N.A. Manifestations of abdominal sepsis in patients with diffuse peritonitis. *Kuban scientific medical Bulletin*. 2017;24(6):78-83. (In Russ.) <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.2.179>
63. Vlasov A.P., Markin O.V., Shchapov V.V., Salahov E.K. [et al.] Homeostasis correcting therapy in optimizing the early postoperative period of patients with peritonitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;(11):69-75. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia201911169>
64. Saveliev V.V., Vinokurov M.M., Popov V.V., Badagueva V.V. Analysis of surgical treatment tactics and treatment results for common purulent peritonitis in a multidisciplinary surgical hospital. *Yakut Medical Journal*. 2022;1(77):53-57. (In Russ.) <https://doi.org/10.25789/YMJ.2022.77.14>
65. Samartsev V.A., Gavrilov V.A., Kuznetsova M.P., Domrachev A.A., Pushkarev B.S. Clinical case of treatment of postoperative intestinal paresis in case of secondary diffuse peritonitis. *Perm Medical Journal*. 2023;40(4):120-126. <https://doi.org/10.17816/pmj404120-126>
66. Mikhaylichenko V.Y., Voronkov D.E., Kislyakov V.V., Tsap A.A. Treatment of severe forms of extended purulent peritonitis. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik (Tauride Medical and Biological Bulletin)*. 2022;25(1):20-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2022-25-1-20-26>
67. Popov V.V., Savelyev V.V., Vinokurov M.M., Badagueva V.V. Analiz primeneniya proksimal'noi i total'noi intubatsii tonkoi kishki v kompleksnom lechenii rasprostranennogo gnoynogo peritonita (*Analysis of the use of proximal and total intubation of the small intestine in the complex treatment of widespread purulent peritonitis*). *Sbornik trudov Obshcherossiiskoi mezhdvdomstvennoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu khirurgicheskikh zabolevaniy, travm i ikh oslozhneniy» (Proceedings of the All-Russian interdepartmental scientific and practical conference "Modern approaches to the diagnosis and treatment of surgical diseases, injuries and their complications")*. Moscow, 2022:166-168. (In Russ.)
68. Zemlyanoy V.P., Sigua B.V., Vovk A.V., Kurkov A.A., Ignatenko V.A. Ebbott - Miller tube: intubate or not? *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(4):100-103. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-4-100-103>

69. Aliev S.A., Aliev E.S. Nasointestinal intubation in surgery of acute intestinal obstruction and peritonitis: past, present and future. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2021;(10):92-99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202110192>
70. Fedorin A.I. Peculiarities of stoma formation in limit mobility of intestinal loop // Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya. 2013;13(5-6):129-131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2013.0.5-6.129-131>
71. Atamanov K.V., Levkin O.Yu., Perunov E.M. Methods to prevent tertiary peritonitis by omentization and extraperitonisation of the small intestine wall with sutures in experimental fibroses purulent peritonitis. Siberian Medical Review. 2011;(1):89-91. (In Russ.)
72. Lubyanskiy V.G., Zharikov A.N., Momot A.P., Arutyunyan H.A. Experimental technology of sealing enteric anastomosis at postoperative peritonitis the blood preparations forming fibrin. Journal of Siberian Medical Sciences. 2013;(1):11. (In Russ.)
73. Vayner Y.S., Atamanov K.V., Shidlovskaya E.V. Prevention of intestinal anastomotic leakage in case of peritonitis (experimental research). Acta Biomedica Scientifica. 2017;2(6):198-203. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5a0a914de3d843.40366804
74. Weiner Yu.S., Atamanov K.V., Vertyatin Ya.A. Peculiarities of angioarchitectonics of the small intestine at various methods of cut its wall. Siberian Medical Review. 2017;(3):56-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-3-56-60>
75. Trofimov P.S., Mykhaylichenko V.Yu., Samarina S.A. Comparative evaluation of various methods of treatment of paresis of gastrointestinal tract in acute surgical diseases of organs of abdominal cavity. The journal of Scientific articles "Health & education millennium". 2017;19(11):107-112. (In Russ.)
76. Sukovatykh B.S., Blinkov Iu.Iu., Ivanov P.A. The videoendoscopic sanation of the abdominal cavity by the diffuse septic peritonitis. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2012;(7):53-57. (In Russ.)
77. Schegolev A.A., Tovmasyan R.S., Chevokin A.Yu., Muradyan T.G., Plotnikov V.V. Tertiary peritonitis: state of the problem and possible perspectives. Lechebnoe delo (General medicine). 2018;(4):32-35. (In Russ.)
78. Avakimyan V.A., Karipidi G.K., Avakimyan S.V., Aluhanyan O.A. [et al.] Programmed relaparotomy in the treatment of general purulent peritonitis. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2017;(6):12-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-12-16>
79. Sigua B.V., Zemlyanov V.P., Kotkov P.A., Ignatenko V.A. Comparison of the effectiveness of planned and «on-demand» relaparotomies in patients with secondary diffuse peritonitis (review of literature). Grekov's Bulletin of Surgery. 2021;180(6):96-104. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-6-96-104>
80. Saveliev V.V., Vinokurov M.M., Popov V.V., Badageva V.V. Desyatiletniy opyt uspehnogo ispol'zovaniya integral'noi shkaly «Indeks bryuzhnoi polosti» pri vybere taktiki khirurgicheskogo lecheniya pri rasprostranennom gnoinom peritonite (*Ten-year experience of successful use of the integral scale "Index of the abdominal cavity" when choosing surgical treatment tactics for widespread purulent peritonitis*). Sbornik tezisov Natsional'nogo khirurgicheskogo kongressa (XIV S'ezd khirurgov Rossii). (Collection of abstracts of the National Surgical Congress (XIV Congress of Surgeons of Russia)). Moscow, 2022: 8-9. (In Russ.)
81. Vachev A.N., Korytsev V.K., Sherbatenko V.Yu., Skupchenko S.S., Krasnoslobodtsev A.M. Indications for the programmed remedial relaparotomies in diffuse peritonitis. Grekov's Bulletin of Surgery. 2019;178(5):89-94. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-5-89-94>
82. Golbrach V.A., Maskin S.S., Mathuhin V.V., Zemlyakov D.S., Derbentseva T.V. Severity stratification of generalized purulent peritonitis and indications for elective relaparotomy. Journal of the Volgograd State Medical University. 2015;2(54):34-36. (In Russ.)
83. Karsanov A.M., Maskin S.S., Derbentseva T.V. Disseminated purulent peritonitis: topical issues of transporting the severity of patients and the selection of surgical tactics. Modern Science: actual problems of theory and practice. Series of "Natural And Technical Sciences". 2020;(8):173-178. (In Russ.) <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2020.08.17>
84. Bityukov S.L., Demydenko V.V. Efficiency of using the Mannheim peritonitis index in predicting complications and mortality in case of diffuse peritonitis. Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova (Morphological almanac named after V.G. Koveshnikov). 2019;17(3):14-18. (In Russ.)
85. Lebedev N.V., Klimov A.E., Agrba S.B., Gaidukevich E.K. Combined forecasting system of peritonitis outcome. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2017;(9):33-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017933-37>
86. Ostroumova Y.S., Batyrshin I.M., Naser N.R., Sklizkov D.S. [et al.] Programmed scoring system for predicting the course and outcome of peritonitis and abdominal sepsis. Bulletin of Dagestan State Medical Academy. 2019;4(33):64-71.
87. Mikhelson E.P., Shlyapnikov S.A., Naser N.R., Batyrshin I.M. [et al.] The diagnostic value of determining the level of procalcitonin in abdominal surgery. Zhurnal Medial (Medial). 2019;1(23):25-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21145/2225-0026-2019-1-25-27>
88. Vlasov A.P., Zaitsev P.P., Vlasov P.A., Polozova E.I. [et al.] New method for predicting endogenous intoxication in patients with peritonitis. Grekov's Bulletin of Surgery. 2017;176(6):55-59. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-55-59>
89. Grebtsov Y.V., Shugaev A.I., Zemlyanov V.P., Lugovoy A.L., Yartseva E.A. Pathogenic aspects of widespread peritonitis, determining treatment policy. HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2013;5(4):59-65. (In Russ.)
90. Salakhov E.K., Vlasov A.P., Markin O.V., Vlasova T.I. [et al.] Enteral protection in patients with diffuse peritonitis. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2023;(6):21-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202306121>
91. Smirnova O.A., Matvienko O.Yu., Namestnikov Yu.A., Golovina O.G. [et al.] Prognosticheskoe znachenie testa generatsii trombina u bol'nykh s rasprostranennym peritonitom. (*Prognostic value of the thrombin generation test in patients with advanced peritonitis*). The Bulletin of gematology. 2013;9(3):41-43. (In Russ.)
92. Saveliev V.V., Popov V.V., Vinokurov M.M. Changes in the physical and chemical properties and fatty acid composition of blood serum in patients with widespread purulent peritonitis as one of the criteria for assessing the severity of the infectious and inflammatory process. Yakut Medical Journal. 2023;1(81):40-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.25789/YMJ.2023.81.10>
93. Kosinets V.A. Influence of new pathogenetic reasonable scheme of complex treatment of widespread purulent peritonitis on the course of inflammatory process. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2012;(8):69-73. (In Russ.)
94. Markosyan S.A., Vlasov A.P., Charyshkin S.A. Antibacterial therapy for secondary peritonitis at different ages. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2022;(12):85-91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202212185>
95. Shlyapnikov S.A., Nasser N.R., Batyrshin I.M. Tertiary peritonitis and antibacterial therapy: solution approach (analytical review). Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. 2013;1(1):47-53. (In Russ.)
96. Samartsev V.A., Kuznetsova M.P., Gavrilov V.A., Pushkarev B.S. [et al.] Comparative results of bacterial study of peritoneal exudate in secondary generalized peritonitis. Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. 2021;9(4):111-117. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-4-111-117>
97. Ageevets V.A., Sulian O.S., Avdeeva A.A., Chulkova P.S. Comparative activity of carbapenem antibiotics against gram-negative carbapenemase producers of different groups. Antibiotics and Chemotherapy. 2022;67(1-2):9-15. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15>
98. Kosinets V.A. Identifikatsiya i opredelenie chuvstvitel'nosti k antibakterial'nym preparatam osnovnykh vzbuditelei rasprostranennogo gnoinogo peritonita (Identification and determination of sensitivity to antibacterial drugs of the main pathogens of widespread purulent peritonitis). Novosti khirurgii (Surgery news). 2012;20(5):62-69. (In Russ.)
99. Zurnadzhyants V.A., Erizhepova Zh.U., Odishelashvili G.D., Kchibekov E.A. [et al.] Test for thermostable albumin for evaluation of the detoxication properties of enterosorbents in experimental peritonitis. Astrakhan Medical Journal. 2018;13(4):84-91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17021/2018.13.4.84.91>
100. Vachev A.N., Korytsev V.K., Shcherbatenko V.Yu., Skupchenko S.V. Peritonitis aggressiveness assessment. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2018;(11):31-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia201811131>

101. Musailov V.A., Krainyukov P.E., Esipov A.V., Achkasov E.E. Clinical and economic rationale for the use of complex antibacterial lymphatic and nitrogen monoxide therapy for peritonitis caused by diseases and injuries of the upper urinary tract. *Military Medical Journal*. 2019;340(2):11-17. <https://doi.org/10.17816/RMMJ72822>
102. Mokhov E.M., Morozov A.M., Kadykov V.A., Askerov E.M., Serova N.E. The role of bacteriophages in the complex treatment of peritonitis of appendicular origin (experimental study). *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2017;10(4):265-268. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-4-265-268>
103. Esipov A.V., Musailov V.A., Shishlo V.K., Vtorenko D.V. Vliyanie ekzogenno oksida azota na fagotsity perifericheskoi krovi pri peritonite (The effect of exogenous nitric oxide on peripheral blood phagocytes in peritonitis). *Moscow Surgical Journal*. 2015;(1):5-9. (In Russ.)
104. Lesovik V.S. Prevention of the development of additional purulent-septic complications in peritonitis of various etiologies, taking into account reduced reactivity. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2023;(6):27-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202306127>
105. Dzidzava E.K., Vlasov A.P., Markin O.V., Fedoseykin I.V. [et al.] The acute peritonitis treatment optimizing in early postoperative period. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(5):57-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-5-57-62>
106. Nazaretian V.V., Lukach V.N., Kulikov A.V. Metabolic therapy of abdominal sepsis. *Omsk Scientific Bulletin*. 2015;(2):110-112. (In Russ.)
107. Gostishchev V.K., Kosinets V.A. Correction of lipid-transport system at experimental widespread purulent peritonitis. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2012;5(2):245-251. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2012-5-2-247-252>
108. Baranov A.I., Leshohishin Y.M., Atamanov K.V., Martynov A.A., Potehin K.V. Laparostomy: history of development and technical aspects of implementation. *Siberian Medical Review*. 2018;3(111):34-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-34-42>
109. Zharikov A.N., Lubyansky V.G., Aliev A.R. Evaluation and surgical correction of intra-abdominal hypertension in patients with postoperative peritonitis. *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J*. 2022;10(1):98-107. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-1-98-107>
110. Korymasov E.A., Ivanov S.A., Kenarskaya M.V., Anorev N.I. Surgical strategy for suppurative complications of pancreatic necrosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2021;(6):10-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202106110>
111. Vlasov A.P., Spirina M.A., Volkova M.V., Bolotskikh V.A. [et al.] Influence of laser therapy on lipid peroxidation in surgical endotoxemia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia (Modern Problems of Science and Education)*. 2015;(2-3):206. (In Russ.)
112. Achkasov E.E., Esipov A.V., Pekshev A.V., Musailov V.A. Use of an exogenous nitric oxide generator for treatment of peritonitis. *Biomedical Engineering*. 2018;52(1):64-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.1007/s10527-018-9783-2>
113. Gromov M.I., Pivovarov L.P., Osipova I.V., Ariskina O.B., Fedorov A.V. The use of a hemoperfusion column that removes endotoxin and cytokines in the complex therapy of widespread peritonitis complicated by septic shock. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(2):76-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-2-76-81>
114. Basnaev U.I., Mikhailichenko V.Yu., Karakursakov N.E., Kislyakov V.V. Experience of the Fast-track program in surgery in patients with acute appendicitis. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik (Tauride Medical and Biological Bulletin)*. 2017;20(3-1):6-10. (In Russ.)

УДК 616.8-005

© Коллектив авторов, 2024

М.А. Кутлубаев¹, А.Т. Хайруллин²,
И.А. Лакман³, А.И. Озерова¹, М. Анант¹, А.Р. Рахматуллин¹
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Геморрагический инсульт (ГИ) представляет собой наиболее тяжелую форму острых нарушений мозгового кровообращения. Раннее определение прогноза ГИ позволяет индивидуализировать тактику ведения пациента и потенциально улучшить исход данного заболевания.

Цель обзора – анализ существующих подходов к прогнозированию исхода ГИ. Проведен обзор литературных данных по проблеме прогнозирования исходов ГИ.

Заключение. Лабораторные предикторы неблагоприятного исхода ГИ включают: низкое число эритроцитов, повышение числа лейкоцитов, а также повышение уровня D-димеров и тромбоцитопению. Удлинение скорректированного интервала QT по данным ЭКГ повышало риск развития летального исхода после ГИ. Одним из наиболее значимых факторов, обуславливающих неблагоприятный прогноз ГИ, является наличие компьютерно-томографических (КТ) предикторов увеличения гематомы в динамике. В связи с этим своевременное выявление названных предикторов на томографии головного мозга и коррекция факторов, способствующих росту гематомы в динамике, вероятно, позволят улучшить исход заболевания ГИ.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, кровоизлияние, гематома, исход.

M.A. Kutlubayev, A.T. Khairullin,
I.A. Lakman, A.I. Ozerova, M. Anant, A.R. Rakhmatullin
PREDICTION OF HEMORRHAGIC STROKE OUTCOMES

Hemorrhagic stroke (HS) represents the most severe form of strokes. Early prediction of the outcome of HS allows choosing personalized approach to the patients' treatment and potentially improve the outcomes.

The aim is to analyze existing approaches to prediction of the outcomes of HS. A review of the literature on the prediction of the outcomes of HS was conducted.

Conclusion. Laboratory predictors of the unfavorable outcome of the HS include low red blood cell count, high white blood cell count as well as high D-dimers level and platelet count. Prolongation of the corrected QT interval according to ECG increased the risk of the lethal outcome of the HS. Computer-tomographic (CT) predictors of the early enlargement of hematoma represent one of the significant factors explaining unfavorable outcomes of HS. Hence timely detection of those predicting signs on CT scans of the brain and correction of the factors contributing to the hematoma enlargement can potentially improve the outcomes of HS.

Key words: hemorrhagic stroke, bleeding, hematoma, outcome.

Геморрагический инсульт (ГИ) составляет примерно пятую часть от всех инсультов и подразделяется на субарахноидальные и внутримозговые кровоизлияния. В первом случае в основе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) чаще всего лежит разрыв аневризмы. Во втором случае наиболее частая причина – разрыв перфорирующих

артерий, измененных вследствие длительно персистирующей артериальной гипертензии. Реже внутримозговые кровоизлияния происходят в результате разрыва артериовенозных мальформаций, происходящих вследствие гипокоегуляции или вторичного кровоизлияния в очаг ишемии [1,2].

Лечение ГИ в настоящее время разработано недостаточно. Оно включает в себя поддерживающую терапию и прием гипотензивных средств, в некоторых случаях проводится хирургическая эвакуация гематомы. Специфичные подходы к лечению ГИ в настоящее время находятся на стадии разработки [3].

Гипертонический инсульт характеризуется тяжелым течением. Летальность в течение месяца после ГИ может достигать 40%, лишь в 12% случаев пациенты сохраняют независимость в повседневной жизни [3,4].

Прогнозирование исхода ГИ позволяет выявить пациентов, требующих более тщательного наблюдения и более агрессивных подходов к лечению. Выявление факторов, ухудшающих прогноз ГИ, позволяет подбирать новые мишени для терапевтических воздействий [5].

Цель – проанализировать существующие подходы к прогнозированию исхода ГИ по данным литературных источников.

Предикторы неблагоприятного исхода ГИ. Целый ряд факторов могут служить предикторами смерти и/или плохого восстановления (показатель по модифицированной шкале Рэнкина (mRs) 3 и более) после ГИ. Наиболее известные факторы включают в себя возраст пациента, тяжесть и повторность инсульта. Из анамнестических данных заслуживают внимания сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, а также прием определенных лекарственных препаратов (антиагреганты, антикоагулянты). Однако больший интерес представляют предикторы, отражающие патогенетические механизмы ухудшения состояния пациентов с ГИ, в частности, речь идет о лабораторных параметрах.

Повышенный риск летального исхода в течение 3-х месяцев после ГИ был связан с высоким уровнем лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, который отражает выраженность асептической воспалительной реакции – локальной в области очага и системной [6]. С другой стороны, лимфопения и низкие показатели нейтрофильно-лимфоцитарного и лимфоцитарно-моноцитарного соотношений, отражающие постинсультную иммуносупрессию и предрасположенность к инфекционным осложнениям, ухудшают функциональный

исход по mRs через 90 дней после ГИ по модифицированной шкале Рэнкина [7,8]. Воспалительная реакция может приводить к усилению перифокального отека, увеличению гематомы в динамике и вторичному поражению ткани головного мозга, расположенной вокруг гематомы [9]. Повышенный уровень С-реактивного белка также играет роль предиктора неблагоприятного исхода ГИ, отражая степень системной воспалительной реакции, развивающейся после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Было показано, что повышение С-реактивного белка более 10 мг/л связано с повышенным риском увеличения гематомы в динамике и ранним ухудшением неврологического статуса пациентов с ГИ [10].

Количественные показатели красной крови – число эритроцитов, уровень гемоглобина, показатель ширины распределения эритроцитов (RDW) – могут также служить предикторами неблагоприятного исхода ГИ. Эритроциты составляют основу микротромбов, которые формируются в области разрыва артерии, приводящего к ОНМК, и способствуют остановке кровоизлияния. В связи с этим анемия может служить предиктором летальности и плохого восстановления неврологического дефицита после ГИ [11-13]. Анализ данных лонгитюдных исследований продемонстрировал связь между анемией и объемом гематомы [11], мета-анализ результатов 7 исследований (n=7328) подтвердил повышенную летальность пациентов с анемией и ГИ в течение 30 дней (отношение шансов (ОШ)=1.72 (95% доверительный интервал (ДИ) 1.37-2.15) и 12 месяцев (ОШ=2.05 (95% ДИ 1.42 to 2.97) [12]. Показатель, отражающий как состояние эритропоза, так и выраженность воспалительного процесса - RDW, является предиктором функционального исхода в течение 30 дней после инсульта [13]

Схожую с эритроцитами предиктивную роль играют показатели свёртывающей системы крови. Явления гипокоегуляции повышают вероятность неблагоприятного исхода ГИ [14]. Повышенный уровень D-димеров более 1900 нг/мл (ОШ 8.75, 95% ДИ 1.41–54.16, p=0.020) достоверно повышает вероятность раннего усугубления неврологического статуса и летального исхода в течение первой недели после ГИ [14]. Снижение тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения повышало вероятность летального исхода в течение 90 дней после ГИ [15].

Наряду с показателями клинического анализа крови и коагулограммы для прогнози-

рования исхода ГИ используют показатели биохимического анализа крови. В частности, речь о показателе гликемии, а также о почечных и печеночных пробах. Риск краткосрочной летальности повышается у пациентов с ГИ и гипергликемией (более 134 мг/дл) при поступлении [6]. Крупное японское исследование показало ($n=15952$), что повышение уровня аминотрансфераз является независимым предиктором развития ГИ [16].

Данные нейровизуализации играют важную роль в определении прогноза пациента с ГИ. В ряде исследований была продемонстрирована достоверная положительная связь между объемом гематомы и повышенной вероятностью развития неблагоприятного исхода. Среди других нейровизуализационных предикторов неблагоприятного исхода следует отметить наличие сосудистых очагов в белом веществе головного мозга (лейкоареоза) и церебральной атрофии, а также смещение срединных структур. Особого внимания заслуживают нейровизуализационные признаки, указывающие на высокий риск раннего увеличения гематомы. Они включают в себя маркеры плотности (симптом «черной дыры», уровень жидкости, симптом «водоворота»), гиподенсивные очаги, гетерогенная плотность, симптом «смешивания») и маркеры формы (симптом «островка», симптом сателита, неправильная форма). Предполагается, что выявление перечисленных признаков на КТ головного мозга указывает на высокий риск ухудшения состояния пациента в первые дни после инсульта и усугубления прогноза заболевания в целом [17]. Отдельно рассматривается КТ-симптом точки, который представляет собой ограниченную область накопления контрастного вещества внутри гематомы. Данный симптом указывает на продолжающееся формирование гематомы в динамике и является одним из предикторов неблагоприятного функционального исхода в форме зависимости в различных видах деятельности в повседневной жизни (ADL) (66.67% и 41.07% соответственно; ОШ=2,87; $p=0,15$) [18].

Недостатком данного КТ-симптома является то, что он требует контрастного исследования, которое проводится не всем пациентам с ОНМК и несет в себе дополнительные риски, связанные с токсическим эффектом йодсодержащего препарата. Риск неблагоприятного исхода ГИ повышен у пациентов с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ОШ=0,198; $p=0,049$) [19].

К другим перспективным предикторам исхода ГИ можно отнести показатели ЭКГ (нарушение ритма сердца, признаки ишемии

миокарда и др.) [20]. Предпринимались попытки использования в качестве предикторов данных электроэнцефалографии (ЭЭГ), вариабельности ритма сердца (ВРС) и др [21,22].

Предиктивные модели исхода ГИ

Наибольший интерес представляют модели, основанные на данных, полученных в первые часы после поступления пациента в стационар. Их использование позволяет на самых ранних этапах оказания специализированной медицинской помощи стратифицировать пациентов по прогнозу и индивидуально подбирать лечебную тактику [23].

Например, модель для прогнозирования ранней летальности после ГИ, предложенная Е.М. Muresan и соавт., включала в себя такие показатели, как наличие сахарного диабета, фибрилляции предсердий, прием антикоагулянтов, потребность в интубации трахеи, сердечно-легочной реанимации, наличие интравентрикулярного кровоизлияния, наличие масс-эффекта по данным КТ головного мозга, повышение числа гранулоцитов и уровня глюкозы в крови [24]. Исследование летальности в течение 90 дней после ГИ позволило А. Nutakki и соавт. выявить два основных предиктора неблагоприятного исхода: пожилой возраст (ОШ 1,04, 95% ДИ 1,01-1,06, $p=0,007$) и развитие аспирационной пневмонии (ОШ 3,93, 95% ДИ 1,30-11,88, $p=0,02$) [25].

Ряд моделей был разработан для оценки прогноза в отношении функциональных исходов после ГИ. В частности, способ прогнозирования течения острого периода геморрагического паренхиматозного инсульта супратенториальной локализации включал в себя анализ следующих показателей: объем гематомы, её локализация и латерализация, показатели спектрального анализа электроэнцефалографии (ЭЭГ), когнитивного вызванного потенциала P300, ВРС. Восстановление моторного дефицита (гемипареза) после ГИ можно прогнозировать на основании показателя соотношения фракционной анизотропии на поражённой и непораженной сторонах по результатам МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ) [26]. Недостатком названных моделей является то, что они использовали результаты обследований, которые не входят в порядок оказания медицинской помощи при ОНМК, поэтому едва ли могут быть быстро внедрены в повседневную клиническую практику.

Анализ данных, доступных в течение 40 минут после поступления пациента в стационар согласно Приказу Минздрава России от 15.11.2012 N 928н (ред. от 21.02.2020) "Об

утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения" (Зарегистрировано в Минюсте России 27.02.2013 N 27353), показал, что наряду с традиционными факторами (возраст, тяжесть инсульта по Шкале Национальных институтов здоровья США), лабораторными предикторами неблагоприятного исхода инсульта были: низкий уровень гемоглобина, повышенное нейтрофильно-лейкоцитарное отношение и низкий уровень ПТИ [26,27]. Сама модель объясняла 42% случаев летальных исходов в течение 90 дней после ГИ. Данные результаты можно объяснить недостаточностью механизмов, лежащих в основе остановки кровоизлияния (формирование микротромба), а также развитием асептического воспаления. Схожие данные были получены и при анализе данных, полученных при исследовании пациентов с ГИ, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [28]. Анализ данных ЭКГ показал, что скорректированный показатель длительности интервала QT был единственным независимым предиктором неблагоприятного исхода ГИ из числа показателей сердечной деятельности [27].

Из КТ-признаков предиктором неблагоприятного исхода (летальности) было наличие предикторов раннего увеличения гематомы в динамике. Регрессионный анализ с использованием всех вышеназванных параметров показал, что основным фактором, ухудшающим прогноз инсульта в течение 90 дней наряду с возрастом и тяжестью инсульта при поступлении, было наличие КТ-предикторов раннего увеличения гематомы, в частности симптома

островка, который встречался чаще других [30]. Данная математическая модель объясняла 16% случаев летального исхода в течение 90 дней ГИ.

Заключение

Прогнозирование исходов ГИ играет важную роль в организации специализированной медицинской помощи при данной патологии и позволяет выявить пациентов, требующих более интенсивной терапии, а также определить мишени для разработки терапевтических вмешательств в будущем. Проведенные исследования выявили целый ряд потенциальных предикторов неблагоприятного исхода ГИ, среди них особый интерес представляют КТ-предикторы увеличения гематомы в динамике. Они оцениваются по данным рутинного КТ головного мозга и не требуют дополнительных вмешательств, таких как например, введение контрастного вещества. А сам процесс увеличения гематомы в динамике потенциально может быть нивелирован с использованием гемостатиков, средств для быстрой коррекции анемии, противовоспалительных средств. Эффективность названных средств в лечении ГИ должны определить рандомизированные клинические испытания. Наличие КТ-предикторов увеличения гематомы в динамике должно входить в число факторов, влияющих на выбор тактики ведения пациента с ГИ, включая определение показаний для хирургического лечения.

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Сведения об авторах статьи:

Кутлубаев Мансур Амирович – д.м.н., доцент, зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mkmed@mail.ru.

Хайруллин Амир Тимурович – врач-невролог ГБУЗ Дюртюлинская ЦРБ. Адрес: 452320, г. Дюртюли, ул. Ленина, 27. E-mail: khayrullin_amir@list.ru

Лакман Ирина Александровна – к.т.н., доцент кафедры биомедицинской инженерии Уфимского университета науки и технологии. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: lackmania@mail.ru

Озерова Анастасия Игоревна – аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lovingheart1993@yandex.ru

Мишра Анант – ординатор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: anantmishra1994@gmail.com

Рахматуллин Айрат Разифович – к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: airatraxmatullin@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации/ В.И. Игнатъева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – Т.123, N8-2. – С. 5-15.
2. Essential Topics About the Imaging Diagnosis and Treatment of Hemorrhagic Stroke: A Comprehensive Review of the 2022 AHA Guidelines. / C.A. Gil-Garcia [et al.] // Curr Probl Cardiol. – 2022. – Vol. 47, N 11. – P. 101328. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101328.
3. Scoping Review of Racial, Ethnic, and Sex Disparities in the Diagnosis and Management of Hemorrhagic Stroke /L. Kalasapudi [et al.] // Neurology. -2023. – Vol.18, N 101(3). – P. e267-e276. doi: 10.1212/WNL.0000000000207406.
4. Haemostatic therapies for stroke due to acute, spontaneous intracerebral haemorrhage/ H. Eilertsen [et al.]// Cochrane Database Syst Rev. - 2023 – Vol.10, N10. – P. CD005951. doi: 10.1002/14651858.CD005951.pub5.
5. Guidelines for Neuroprognostication in Critically Ill Adults with Intracerebral Hemorrhage /D.Y. Hwang [et al.]// Neurocrit Care. – 2023, Nov 3. doi: 10.1007/s12028-023-01854-7.

6. Increased Short-Term Mortality in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage and its Association with Admission Glucose Levels and Leukocytosis /Y.Kim Y [et al.]// World Neurosurg. – 2017. – Vol. 98. – P.503-511. doi: 10.1016/j.wneu.2016.11.087.
7. Admission neutrophil count and neutrophil to lymphocyte ratio predict 90-day outcome in intracerebral hemorrhage/C. Tao [et al.]// Biomark Med. – 2017. – Vol.11, N 1. – P.33-42. doi: 10.2217/bmm-2016-0187.
8. Predictive Accuracy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Long-Term Outcome in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage/F. Zhang [et al.]// World Neurosurg. – 2019. – Vol. 125. – P. e651-e657. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.143.
9. Systemic inflammation in hemorrhagic strokes - A novel neurological sign and therapeutic target?/A.R. Saand [et al.]// J Cereb Blood Flow Metab. – 2019. – Vol. 39, N 6. – P. 959-988. doi: 10.1177/0271678X19841443.
10. C-reactive protein predicts hematoma growth in intracerebral hemorrhage. /M. Di Napoli [et al.]// Stroke. – 2014. – Vol. 45, N 1. – P. 59-65. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001721.
11. Anemia and hematoma volume in acute intracerebral hemorrhage/ M. Kumar [et al.]// Crit Care Med. – 2009. – Vol. 37, N 4. – P. 1442-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819ced3a.
12. Associations of Anemia With Outcomes in Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis/ S. Zhang [et al.]// Front Neurol. – 2019. - Vol.10 – P. 406. doi: 10.3389/fneur.2019.00406.
13. A prognostic nomogram incorporating red cell distribution width for patients with intracerebral hemorrhage. Medicine (Baltimore)/Z. Cui [et al.]// 2020. – Vol. 99, N 50. – P.e23557. doi: 10.1097/MD.00000000000023557.
14. Plasma D-dimer predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage/ Delgado P. [et al.]// Neurology. 2006. – Vol. 67. – P. 94–8. doi: 10.1212/01.wnl.0000223349.97278.e0
15. Clinical significance of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage with gastrointestinal hemorrhage, and logistic regression analysis of risk factors /Y. Zou [et al.]// Exp Ther Med. 2019. – Vol.18, N 3. – P. 1533-1538. doi: 10.3892/etm.2019.7778.
16. Tsuji, H. Elevated Aminotransferase Levels and Intracerebral Hemorrhage Deaths in a General Japanese Population/ / H. Tsuji, I. Shiojima / Int Heart J. – 2023. – Vol. 64, N 4. – P. 678-683. doi: 10.1536/ihj.23-027.
17. Intracerebral haemorrhage expansion: definitions, predictors, and prevention/ A. Morotti [et al.]// Lancet Neurol. – 2023. – Vol. 22, N 2. – P.159-171. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00338-6.
18. Early spot sign is associated with functional outcomes in primary intracerebral hemorrhage survivors/ W.C. Tseng [et al.]// BMC Neurol. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 131. doi: 10.1186/s12883-021-02146-3.
19. Risk Factors Associated with Outcome of Spontaneous Intracerebral Haemorrhage: Hospital Kuala Lumpur Experience/ R.R.Ramalu [et al.]// Malays J Med Sci. – 2022. – Vol. 29, N 1. – P. 76-90. doi: 10.21315/mjms2022.29.1.8.
20. Prevalence and Prognostic Features of ECG Abnormalities in Acute Stroke: Findings From the SIREN Study Among Africans/ A.M. Adeoye [et al.]// Glob Heart. – 2017. – Vol.12, N 2 – P. 99-105. doi: 10.1016/j.gheart.2017.01.002.
21. Heart rate variability is associated with outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage/J. Szabo [et al.]// J Crit Care. – 2018. – Vol. 48. – P. 85-89. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.08.033.
22. The P300 in middle cerebral artery strokes or hemorrhages: Outcome predictions and source localization/ M.R. Ehlers [et al.] // Clin Neurophysiol. – 2015. – Vol.126, N 8 – P.1532-8. doi: 10.1016/j.clinph.2014.10.151
23. Predicting 90-day prognosis for patients with stroke: a machine learning approach./ A.A. Abujaber [et al.]// Front Neurol. – 2023. – Vol.14. – P. 1270767. doi: 10.3389/fneur.2023.1270767.
24. Admission Emergency Department Point-of-care Biomarkers for Prediction of Early Mortality in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage / E.M. Muresan et al. // In Vivo. – 2022. – Vol. 36, N 3. – P.1534-1543. doi: 10.21873/invivo.12864
25. Predictors of in-hospital and 90-day post-discharge stroke mortality in Lusaka, Zambia / A. Nutakki [et al.] // J Neurol Sci. – 2022. – Vol. 437. – P.120249. doi: 10.1016/j.jns.2022.120249
26. Chang, M.C. Prediction of the motor prognosis with diffusion tensor imaging in hemorrhagic stroke: a meta-analysis/M.C. Chang, S.G. Kwak, D. Park/ J Integr Neurosci. – 2021. – Vol. 20, N 4. – P. 1011-1017. doi: 10.31083/j.jin2004102
27. Клинико-лабораторные предикторы неблагоприятного исхода геморрагического инсульта / А.Т. Хайруллин [и др.]// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т.122, № 3, вып. 2. – С. 17-21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212203217>
28. Электрокардиографические предикторы неблагоприятного исхода геморрагического инсульта/ А.Т. Хайруллин [и др.]// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т.122, № 8, вып. 2. – С. 61-64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208261>
29. Рахматуллин, А.Р. Предикторы больничной летальности среди пациентов с инсультом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19/ А.Р. Рахматуллин, М.А. Кутлубаев, А.Т. Хайруллин// Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2023. – Т.17, № 2. – С. 16-21. <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.2>
30. Способ прогнозирования исхода первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 дней: патент №22810021 Рос. Федерация; заявл. 27.04.2023; опубл. 21.12.2023. Бюл. № 36. 11 с.

REFERENCES

1. Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, Reznik AV, Vinitskiy AA, Derkach EV. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2023;123(8-2):5-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>
2. Gil-Garcia C.A. [et al.] Essential Topics About the Imaging Diagnosis and Treatment of Hemorrhagic Stroke: A Comprehensive Review of the 2022 AHA Guidelines. Curr Probl Cardiol. 2022; 47(11):101328 (in Engl). doi: 10.1016/j.epcardiol.2022.101328.
3. Kalasapudi L. [et al.] Scoping Review of Racial, Ethnic, and Sex Disparities in the Diagnosis and Management of Hemorrhagic Stroke. Neurology. 2023; 18(101(3)):e267-e276. (in Engl) doi: 10.1212/WNL.00000000000207406.
4. Eilertsen H. [et al.] Haemostatic therapies for stroke due to acute, spontaneous intracerebral haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2023;10(10):CD005951. (in Engl) doi: 10.1002/14651858.CD005951.pub5.
5. Hwang D.Y. [et al.] Guidelines for Neuroprognostication in Critically Ill Adults with Intracerebral Hemorrhage. Neurocrit Care. 2023. (in Engl) doi: 10.1007/s12028-023-01854-7.
6. Kim Y. [et al.] Increased Short-Term Mortality in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage and its Association with Admission Glucose Levels and Leukocytosis. World Neurosurg. 2017; 98:503-511. (in Engl) doi: 10.1016/j.wneu.2016.11.087.
7. Tao C. [et al.] Admission neutrophil count and neutrophil to lymphocyte ratio predict 90-day outcome in intracerebral hemorrhage. Biomark Med. 2017;11(1):33-42. (in Engl) doi: 10.2217/bmm-2016-0187.
8. Zhang F. [et al.] Predictive Accuracy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Long-Term Outcome in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. World Neurosurg. 2019;125:e651-e657. (in Engl) doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.143.
9. Saand A.R. [et al.] Systemic inflammation in hemorrhagic strokes - A novel neurological sign and therapeutic target? J Cereb Blood Flow Metab. 2019;39(6):959-988. (in Engl) doi: 10.1177/0271678X19841443.
10. M. Di Napoli [et al.] C-reactive protein predicts hematoma growth in intracerebral hemorrhage. Stroke. 2014;45(1):59-65. (in Engl) doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001721.

11. Kumar M. [et al.] Anemia and hematoma volume in acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1442-7. (in Engl) doi: 10.1097/CCM.0b013e31819ced3a.
12. Zhang S. [et al.] Associations of Anemia With Outcomes in Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2019;10:406. (in Engl) doi: 10.3389/fneur.2019.00406.
13. Cui Z. [et al.] A prognostic nomogram incorporating red cell distribution width for patients with intracerebral hemorrhage. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(50):e23557. (in Engl) doi: 10.1097/MD.00000000000023557.
14. Zhou Z. [et al.] Plasma D-Dimer Concentrations and Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2018;9:1114. (in Engl) doi: 10.3389/fneur.2018.01114.
15. Zou Y. [et al.] Clinical significance of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage with gastrointestinal hemorrhage, and logistic regression analysis of risk factors. *Exp Ther Med.* 2019;18(3):1533-1538. (in Engl) doi: 10.3892/etm.2019.7778.
16. Tsuji H., Shiojima I. Elevated Aminotransferase Levels and Intracerebral Hemorrhage Deaths in a General Japanese Population. *Int Heart J.* 2023;64(4):678-683. (in Engl) doi: 10.1536/ihj.23-027.
17. Morotti A. [et al.] Intracerebral haemorrhage expansion: definitions, predictors, and prevention. *Lancet Neurol.* 2023;22(2):159-171. (in Engl) doi: 10.1016/S1474-4422(22)00338-6.
18. Tseng W.C. [et al.] Early spot sign is associated with functional outcomes in primary intracerebral hemorrhage survivors. *BMC Neurol.* 2021;21(1): 131. (in Engl) doi: 10.1186/s12883-021-02146-3.
19. Ramalu R.R. [et al.] Risk Factors Associated with Outcome of Spontaneous Intracerebral Haemorrhage: Hospital Kuala Lumpur Experience. *Malays J Med Sci.* 2022;29(1):76-90. (in Engl) doi: 10.21315/mjms2022.29.1.8.
20. Adeoye A.M. [et al.] Prevalence and Prognostic Features of ECG Abnormalities in Acute Stroke: Findings From the SIREN Study Among Africans. *Glob Heart.* 2017;12(2):99-105. (in Engl) doi: 10.1016/j.ghheart.2017.01.002.
21. Szabo J. [et al.] Heart rate variability is associated with outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Crit Care.* 2018;48:85-89. (in Engl) doi: 10.1016/j.jcrc.2018.08.033.
22. Ehlers M.R. [et al.] The P300 in middle cerebral artery strokes or hemorrhages: Outcome predictions and source localization. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(8):1532-8. (in Engl) doi: 10.1016/j.clinph.2014.10.151
23. Abujaber A.A. [et al.] Predicting 90-day prognosis for patients with stroke: a machine learning approach. *Front Neurol.* 2023;14:1270767. (in Engl) doi: 10.3389/fneur.2023.1270767.
24. Muresan E.M. [et al.] Admission Emergency Department Point-of-care Biomarkers for Prediction of Early Mortality in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *In Vivo.* 2022;36(3):1534-1543. (in Engl) doi: 10.21873/invivo.12864
25. Nutakki A. [et al.] Predictors of in-hospital and 90-day post-discharge stroke mortality in Lusaka, Zambia. *J Neurol Sci.* 2022;437:120249. (in Engl) doi: 10.1016/j.jns.2022.120249
26. Chang M.C., Kwak S.G., Park D. Prediction of the motor prognosis with diffusion tensor imaging I n hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *J Integr Neurosci.* 2021;20(4):1011-1017. (in Engl) doi: 10.31083/j.jin2004102
27. Khayrullin A.T. [et al.] Clinical and laboratory predictors of unfavorable outcome in hemorrhagic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2022;122(3(2)):17-21. (in Russ.) doi: 10.17116/jnevro202212203217.
28. Khairullin A.T. [et al.] Electrocardiographic predictors of the poor outcome of hemorrhagic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2022;122(8(2)):61-64. (in Russ.) doi: 10.17116/jnevro202212208261.
29. Rakhmatullin A.R., Kutlubayev M.A., Khayrullin T.A. Predictors of in-hospital mortality among patients with stroke associated with COVID-19. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2023;17(2):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.2>
30. Sposob prognozirovaniya ishoda pervichnogo vnutrimozgovogo krovoizlijanija v techenie 90 dnei (*Method of predicting the outcome of primary intracerebral hemorrhage within 90 days*): patent №22810021 Ros. Federacija; zajavl. 27.04.2023; opubl. 21.12.2023. *Bjul. № 36*:1-11.

РЕЦЕНЗИЯ

член-кор. РАН, профессора В.М. Тимербулатова
на учебник «Онкология 2.0»

Учебник авторов д.м.н., профессора К.Ш. Ганцева, доцента Ш.Р. Кзыргалина, д.м.н., профессора Ф.В. Моисеенко, доцента Р.С. Ямиданова под редакцией д.м.н., профессора, академика Академии наук РБ Ш.Х. Ганцева «Онкология 2.0» (360 с.) представляет собой результат удачного объединения врачей клиницистов-онкологов и биологов-морфологов. Плодотворное взаимодействие авторов друг с другом, объединенных идеей структурировать науку об онкологии на основе морфогенетических особенностей патологии через призму канцерогенеза способствовало появлению учебника современного типа.

Учебник «Онкология 2.0» предназначен для ординаторов и аспирантов, обучающихся по направлению подготовки (специальности) 31.08.57 «Онкология» и 3.1.6 «Онкология, лучевая терапия», полностью соответствует Федеральному государственному образовательному стандарту высшего образования и нацелен на формирование у обучающихся отличного от устоявшегося стереотипа «рак – это опухоль» понимания онкологической болезни как особенного биологического состояния, первооснова которого аномальная клетка.

В учебнике авторы с высокой степенью убедительности и логичности представляют свои глубокие знания в сфере онкологии и клинической морфологии, создавая четко структурированное изложение материала. Все главы книги систематично охватывают основные концепции, дополняют их практическими примерами и визуальными материалами, основанными на научных достижениях, разработанных авторами в процессе написания.

Структура учебника предусматривает разделение на семь основных разделов (глав).

В первом разделе "История онкологии" рассматриваются основные этапы эволюции онкологической науки и значимый вклад выдающихся специалистов в данной области.

Вторая глава "Онкология как отрасль медицины" раскрывает комплексный подход к изучению, демонстрируя взаимосвязь онкологии с экономикой, демографией и геополитикой. Авторы акцентируют внимание на стратегиях развития медицинской помощи, подготовке специализированных кадров и внедрении передовых технологий в диагностику и лечение онкологических заболеваний, подчеркивая роль искусственного интеллекта, цифровизации и роботизации в возможностях повышения эффективности онкологической помощи. Также особое внимание уделено инновационным научным исследованиям различных клинических школ, в том числе феномену неоплазматического канцерогенеза, впервые описанному редактором рецензируемого учебника академиком АН РБ Ш.Х. Ганцевым.

В третьей главе "Реновация - онкология 2.0" описаны причины и основания для пересмотра существующих подходов к пониманию и лечению рака. Авторы подчеркивают, что современные научно-технологические достижения открывают новые горизонты для понимания механизмов злокачественных новообразований, предлагая переосмысление рака не только как локального, но и как системного заболевания. Пересмотр классификации TNM и включение геномных и молекулярных данных в стадирование опухолей подчеркивают необходимость совершенствования методов лечения на основе молекулярного профиля опухоли и её хозяина. Авторы учебника выступают за кардинальную трансформацию онкологии, основанную на персонализированном подходе к лечению, при котором учитываются индивидуальные биологические особенности пациента.

Четвертая глава "Концепция канцерогенеза" является наиболее объемной и инновационной по содержанию. В ней авторы предпринимают попытку осветить природу онкологических процессов, акцентируя внимание на клеточном уровне и дисфункции клеточного роста и развития. В отличие от предшествующих изданий по онкологии, данная работа выделяет необходимость освоения молекулярных механизмов опухолевой трансформации как фундаментального элемента для эффективного контроля над раком.

Пятая глава "Клиническая онкология: симптомы и синдромы" переходит от морфологического изложения к клиническому аспекту онкологии. Авторы уделяют внимание как общей, так и специфической семиотике онкологических заболеваний, основываясь на многочисленных факторах, включая локализацию опухоли, ее гистологическую структуру, характер роста, пространственность процесса, коморбидность пациента и др.

Шестая глава "Принципы диагностики злокачественных опухолей" рассматривает современные методы обнаружения неоплазий. В ней обсуждаются как традиционные методы диа-

гностики, так и новейшие лабораторные тесты. Подчеркивается важность верификации диагноза злокачественного новообразования через определение его гистологического типа, поскольку точный диагноз может быть поставлен только после подтверждения характера опухоли на тканевом уровне.

Седьмая глава "Принципы лечения злокачественных опухолей" является заключительной. Авторы выделяют два основных направления терапии: локальное, направленное непосредственно на опухоль, и системное, оказывающее влияние на весь организм. Важной темой главы является акцент на персонифицированной медицине, которая предполагает тщательный отбор методов лечения с учетом генетических, молекулярных и индивидуальных особенностей пациента. Также авторы подчеркивают необходимость мультидисциплинарного подхода при выборе оптимального лечения, рекомендуют включение в консилиум специалистов различного профиля. Такой подход позволяет учитывать все аспекты заболевания и выбирать наиболее подходящий метод лечения, исходя из индивидуальных характеристик каждого случая заболевания.

Учебник характеризуется авторской концепцией «от клетки к органу», «от органа к биосистеме организма». Материал, представленный в данном издании, обладает интегрированностью и системностью взглядов, обогащен иллюстрациями, полученными в ходе собственных научных исследований и экспериментов авторов, что подтверждает достоверность и обоснованность изложенной в учебнике информации.

Таким образом, характеризуя рецензируемый учебник «Онкология 2.0» под редакцией д.м.н., профессора Ш.Х. Ганцева, следует отметить:

это первое издание по онкологии, специально подготовленное для ординаторов и аспирантов;

впервые в учебнике по онкологии авторы отходят от органа к клеткам, что отражает уровень онкологической науки на текущий момент;

удачную форму изложения материала, способствующую не только теоретическому освоению дисциплины, но и его практическому использованию врачами и учеными, соблюдению норм русского и медицинского языка, ясности понятийного аппарата биологии и иммунологии.

Полагаю, что учебник «Онкология 2.0» найдет свое место для подготовки специалистов-онкологов. Работа авторов – качественная, высоконаучная, передовая, многоинформативная – без сомнений должна стать основной учебной литературой по дисциплине «онкология» у ординаторов и аспирантов.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах с указанием автора, ответственного за переписку**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы; 12) references. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Для литературного обзора - не менее 50 источников** Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например [3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

• Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

• Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

• Диаграммы в тексте должны быть представлены с возможностью корректировки параметров при необходимости в процессе верстки.

Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

✓ **Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.**

✓ **Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.**

✓ **В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.**

✓ **Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.**

✓ **На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.**

✓ **Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.**

✓ ***С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>***

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 28.02.2024 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 11,97. Тираж 500 экз. Заказ № 19.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России