

Журнал Научное обозрение. Медицинские науки зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-57452

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ=0,801
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ=0,526

Учредитель, издательство и редакция:
ООО НИЦ «Академия Естествознания»

Почтовый адрес: 105037, г. Москва, а/я 47
Адрес учредителя: 410056, Саратовская область,
г. Саратов, ул. им. Чапаева В.И., д. 56
Адрес редакции: 410035, Саратовская область,
г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5

Founder, publisher and edition:
LLC SPC Academy of Natural History

Post address: 105037, Moscow, p.o. box 47
Founder's address: 410056, Saratov region,
Saratov, 56 Chapaev V.I. str.
Editorial address: 410035, Saratov region,
Saratov, 5 Mamontovoi str.

Подписано в печать 31.10.2023
Дата выхода номера 30.11.2023
Формат 60×90 1/8

Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»,
410035, Саратовская область,
г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5

Signed in print 31.10.2023
Release date 30.11.2023
Format 60×90 8.1

Typography
LLC SPC «Academy Of Natural History»
410035, Russia, Saratov region,
Saratov, 5 Mamontovoi str.

Технический редактор Доронкина Е.Н.
Корректор Галенкина Е.С., Дудкина Н.А.

Распространение по свободной цене
Тираж 1000 экз. Заказ НО 2023/5
Подписной индекс в электронном каталоге
«Почта России»: П6263
© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.



М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

С 2014 года издание журнала возобновлено
Академией Естествознания

**From 2014 edition of the journal resumed
by Academy of Natural History**

Главный редактор: к.м.н. Н.Ю. Стукова
Editor in Chief: N.Yu. Stukova

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES

www.science-education.ru

2023 г.



***В журнале представлены научные обзоры,
статьи проблемного
и научно-практического характера***

***The issue contains scientific reviews,
problem and practical scientific articles***

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., профессор Аверьянов С.В. (Уфа); д.м.н., профессор Аксенова В.А. (Москва); д.м.н., профессор Аллахвердиев А.Р. (Баку); д.м.н., профессор Ананьев В.Н. (Москва); д.м.н., профессор Бегайдарова Р.Х. (Караганда); д.м.н., профессор Белов Г.В. (Ош); д.м.н., профессор Бодиенкова Г.М. (Ангарск); д.м.н., профессор Вильянов В.Б. (Москва); д.м.н., профессор Гажва С.И. (Нижний Новгород); д.м.н., профессор Горбунков В.Я. (Ставрополь); д.м.н., профессор Дгебуадзе М.А. (Тбилиси); д.м.н., профессор Лепилин А.В. (Саратов); д.м.н., профессор Макарова В.И. (Архангельск); д.б.н. Петраш В.В. (Санкт-Петербург); д.б.н., профессор Тамбовцева Р.В. (Москва); д.б.н., профессор Тукшаитов Р.Х. (Казань); д.м.н., профессор Цымбалов О.В. (Краснодар)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

СТАТЬИ

ВАРИАНТЫ БИОМЕТРИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АНОМАЛИЙ ЗУБНЫХ ДУГ СО СМЕЩЕННЫМ ЦЕНТРОМ <i>Ягупова В.Т., Дмитриенко Т.Д., Дмитриенко Д.С., Ягупов П.П.</i>	5
МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО БАРЬЕРА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ЭНТЕРОПАТИЕЙ <i>Приходченко Н.Г., Бойцова Д.А., Шуматова Т.А.</i>	10
ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ОТКРЫТОМ ДОСТУПЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В УРОЛОГИИ <i>Кожомкулова К.А., Миклухин Т.С., Абдихаликов Т.Ж., Садырбеков Н.Ж., Оскон уулу А., Кабаев Б.А., Миклухин Д.С.</i>	15
ИНФОРМАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ОЦЕНКЕ ИНТОКСИКАЦИИ У РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА КАТАЛИЗАТОРОВ <i>Масягутова Л.М., Музафарова А.Р., Власова Н.В., Рафикова Л.А.</i>	20
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ	
ТОКИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2018: ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА (БЕЗОПАСНЫЕ ЭТАПЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПРИ ОСТРОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ) <i>Сопуев А.А., Мамакеев К.М., Жортучиев Р.К., Белеков Т.Ж., Эрнисова М.Э., Апсаматов Р.Р.</i>	26
ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ <i>Улукбеков А., Амангельдиев А.А., Макимбетов Э.К.</i>	33
ЭФФЕКТ ГИПЕРОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РЕСПИРАТОРНЫЙ И КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ <i>Хомякова Т.И., Макарова О.В., Мхитаров В.А., Хомяков Ю.Н.</i>	40

CONTENTS

Medical sciences

ARTICLES

OPTIONS FOR BIOMETRIC DIAGNOSTICS OF ANOMALIES OF DENTAL ARCHES WITH AN OFFSET CENTER <i>Yagupova V.T., Dmitrienko T.D., Dmitrienko D.S., Yagupov P.P.</i>	5
MONITORING OF THE STATE OF THE INTESTINAL EPITHELIAL BARRIER IN CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE WITH ALLERGIC ENTEROPATHY <i>Prihodchenko N.G., Boytsova D.A., Shumatova T.A.</i>	10
URINARY TRACT INFECTIONS DURING OPEN ACCESS SURGICAL INTERVENTION IN UROLOGY <i>Kozhomkulova K.A., Miklukhin T.S., Abdikhalikov T.Zh., Sadyrbekov N.Zh., Oskon uulu A., Kabaev B.A., Miklukhin D.S.</i>	15
INFORMATIVE CHANGES IN CLINICAL BLOOD TEST INDICATORS WHEN ASSESSING INTOXICATION IN CATALYST PRODUCTION WORKERS <i>Masyagutova L.M., Muzafarova A.R., Vlasova N.V., Rafikova L.A.</i>	20
REVIEWS	
TOKYO RECOMMENDATIONS 2018: SURGICAL TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS (SAFETY CRITERIA FOR LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY FOR ACUTE CHOLECYSTITIS) <i>Sopuev A.A., Mamakeev K.M., Zhortuchiev R.K., Belevkov T.Zh., Ernisova M.E., Apsamatov R.R.</i>	26
PALLIATIVE CARE FOR BLADDER CANCER <i>Ulukbekov A., Amangeldiev A.A., Makimbetov E.K.</i>	33
EFFECT OF HYPEROXIC EXPOSURE ON THE RESPIRATORY AND INTESTINAL MICROBIOME <i>Khomyakova T.I., Makarova O.V., Mkhitarov V.A., Khomyakov Yu.N.</i>	40

СТАТЬИ

УДК 616.314-089.23

ВАРИАНТЫ БИОМЕТРИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АНОМАЛИЙ ЗУБНЫХ ДУГ СО СМЕЩЕННЫМ ЦЕНТРОМ

Ягупова В.Т., Дмитриенко Т.Д., Дмитриенко Д.С., Ягупов П.П.
*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград,
 e-mail: violeta.yagupova@mail.ru*

Цель исследования – оптимизация методов фотостатической биометрической диагностики аномалий зубных дуг со смещенным центром. Проведено биометрическое исследование зубных дуг у 18 человек в динамике ортодонтического лечения аномалий. Особенность биометрии заключалась в том, что часть измерений, с графическим построением геометрических фигур, проводилась на фотографиях моделей в окклюзионной норме. При первом методе срединный сагиттальный ориентир проводили от фактического расположения межрезцово-контактной точки до перпендикулярного соединения с постериальной трансверсалью зубной дуги. Вторым методом заключался в построении диагностических треугольников, позволяющих определить положение прогнозируемого центра арки. Результаты исследования пациентов показали, что смещение центра зубной дуги нарушает окклюзионные взаимоотношения, даже при зубоальвеолярной форме патологии. При биометрии установлено, что в исследуемой группе достоверные различия в показателях расположения зубов касались только клыков. Клыки на стороне смещения были отклонены от величины расчетного показателя по сагиттали в дистальную сторону на $8,01 \pm 1,38$ мм, а по трансверсали на $3,15 \pm 1,07$ мм в вестибулярном направлении. На противоположной стороне арки отмечалось смещение клыкового ориентира в язычном направлении на $2,87 \pm 0,94$ мм и незначительное смещение в переднезаднем направлении. Результаты проведенного наблюдения за пациентами показали, что наиболее оптимальным методом исследования зубных дуг со смещенным центром является фотостатический биометрический анализ с построением диагностических геометрических фигур. Таким образом, использование метода анализа диагностических фигур позволяет прогнозировать расположение центра дуги после лечения и определять величину отклонения отдельных зубов от нормального их расположения, что может быть использовано в клинической практике врачами-ортодонтами.

Ключевые слова: биометрия зубных дуг, аномалии зубных дуг в трансверсальном направлении, техника эджуэйс

OPTIONS FOR BIOMETRIC DIAGNOSTICS OF ANOMALIES OF DENTAL ARCHES WITH AN OFFSET CENTER

Yagupova V.T., Dmitrienko T.D., Dmitrienko D.S., Yagupov P.P.
*Volgograd State Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Volgograd,
 e-mail: violeta.yagupova@mail.ru*

Optimization of methods of photostatic biometric diagnosis of anomalies of dental arches with a displaced center. A biometric study of dental arches in 18 people was carried out in the dynamics of orthodontic treatment of anomalies. The peculiarity of biometrics was that some of the measurements, with the graphic construction of geometric shapes, were carried out on photographs of models in the occlusive norm. In the first method, the median sagittal landmark was carried out from the actual location of the interstitial contact point to the perpendicular connection with the posterior transversal of the dental arch. The second method consisted in the construction of diagnostic triangles that allow to determine the position of the predicted center of the arch. The results of the study of patients showed that the displacement of the center of the dental arch violates occlusive relationships, even with the dental-alveolar form of pathology. With biometrics, it was found that in the study group, significant differences in the location of the teeth concerned only the canines. The fangs on the side of the displacement were deviated from the value of the calculated indicator for sagittal to the distal side by 8.01 ± 1.38 mm, and by the transversal by 3.15 ± 1.07 mm in the vestibular direction. On the opposite side of the arch, there was a displacement of the canine landmark in the lingual direction by 2.87 ± 0.94 mm and a slight displacement in the anterior-posterior direction. The results of the observation of patients showed that the most optimal method for studying dental arches with a displaced center is photostatic biometric analysis with the construction of diagnostic geometric shapes. Thus, the use of the method of analysis of diagnostic figures makes it possible to predict the location of the center of the arch after treatment and determine the magnitude of the deviation of individual teeth from their normal location, which can be used in clinical practice by orthodontists.

Keywords: biometrics of dental arches; anomalies of dental arches in the transversal direction; Edgeways Technique

Смещение центральной точки зубной дуги, а вместе с тем и линии эстетического центра является часто встречающейся патологией зубных дуг, обусловленной многообразием этиологических факторов. Нередко смещение центра отмечается при асимметричной форме зубных арок, причиной ко-

торых является не равное количество зубов на правой и левой стороне арки [1].

Причиной асимметрии арки может быть ретенция зубов в результате преждевременного удаления зубов в периоде молочного и сменного прикуса. В работе предложена классификация дефектов зубных арок у де-

тей и проанализированы варианты клинической картины патологии [2].

С профилактической целью, в частности для сохранения места в зубной дуге и сохранения симметричности зубных дуг, предложены методы протетической и ортодонтической реабилитации [3, 4]. В данных работах специалисты отмечают сложности диагностики и лечения пациентов с асимметричными формами дуг. Авторы указывают на то, что правильность формы арок определяется одинаковым количеством антимеров. Рассматриваются вопросы лечения, как с удалением зубов, так и безэкстракционная терапия. Предложены критериальные обоснования и показания к обоим методам лечения.

С учетом важности и необходимости сохранения симметрии в сменном прикусе проведена биометрия и выявлены основные варианты форм зубных дуг, что является основой для диагностики патологии [5]. В исследовании обращалось внимание на динамичность изменений зубных арок при смене молочных зубов на постоянные. Отмечены этиологические факторы формирования асимметрии зубных дуг, связанные с задержкой прорезывания и даже ретенцией.

Смещение центра зубной дуги может иметь место и при аномалиях размеров зубов, нарушении дентального и интердентального равновесия в зубной системе, у лиц как мужского, так и женского пола [6]. Однако при анализе полового диморфизма авторы отмечают, что размеры зубов в большей мере коррелируют с лицевыми и гнатическими параметрами, нежели с гендерными различиями. Данный постулат нацеливает специалистов на индивидуальный подход к выбору методов лечения с учетом черепно-фациальной морфологии.

Специалисты указывают на то, что аномалии прикуса, в свою очередь, нарушают микробиологическое равновесие в полости рта и усугубляют патологию зубной системы сопутствующими заболеваниями пародонта и слизистой оболочки рта [7]. В исследовании показаны особенности биоценоза полости с учетом проживания в различных районах мегаполиса, в частности в различных промышленных районах.

На положение центрального ориентира зубной арки оказывает влияние изменение наклона резцов в переднезаднем направлении [8]. При этом специалисты отмечают зависимость трюзионного положения резцов от формы костных структур нижнечелюстного сочленения. Отмечено, что при физиологической окклюзии с увеличенным углом, образованным медиальными резцами обеих челюстей (ретрузионный тип), высота суставной ямки превалирует над размерами

по сагиттали. В то же время при физиологической протрузии резцов отмечается увеличение сагиттальных размеров по сравнению с высотой ямки височной кости.

Не исключено смещение центра арки при тортоаномалиях, когда отмечается поворот зуба относительно его условной вертикали. Данная ситуация способствует изменению длины зубной дуги и ее несоответствие сумме мезиально-дистальных диаметров коронковых частей зубов. Специалистами уделяется достаточно внимания оптимальной величине ротации антимеров с учетом индивидуальных типологических вариантов зубных арок [9].

В настоящее время предложено множество методов биометрического исследования зубочелюстных дуг в разных направлениях. Часть этих методов основана на графическом построении геометрических фигур, позволяющих оценивать размеры конструируемой формы в сравнении с исходной [10]. Данные методы графической репродукции являются обязательным протокольным мероприятием клинической ортодонтии и к тому же используются экспертами в качестве контроля проводимого ортодонтического лечения.

Не исключена возможность определения нормальной формы по параметрам лица, и предложены алгоритмы сопоставления показателей [11, 12]. При этом особое внимание уделяется заднему отделу арки и ширине лица между скуловыми точками. Особенно популярны в настоящее время цифровые рентгенологические технологии, позволяющие с высокой точностью определять параметры челюстно-фациальной системы методами морфометрии [13, 14].

Предложенные и используемые методы биометрического анализа используются при диспансеризации людей с аномалиями прикуса и позволяют определять эффективность проводимых мероприятий [15].

В настоящее время практически все исследования, проводимые в клинических условиях, осуществляются в соответствии с регламентирующими нормативными документами, согласованными с локальными этическими комитетами. Следует отметить, что большая часть биометрических исследований проводится непосредственно на гипсовых моделях, либо осуществляется их наложение на графические диаграммы. В настоящее время, с развитием цифровой фотографии и компьютерной диагностики, не исключена возможность проведения биометрических исследований на масштабированных фотографиях моделей, что определило актуальность исследований и цель предстоящей работы.

Цель исследования – оптимизация методов фотостатической биометрической диагностики аномалий зубных дуг со смещенным центром.

Материалы и методы исследования

Проведено биометрическое исследование зубных дуг у 18 человек в динамике ортодонтического лечения аномалий формы зубных дуг со смещением центральной межрезцовой точки в сторону от эстетической линии. На одних и тех же моделях проводились измерения разными методами с целью оптимизации диагностики и выбора метода лечения.

Особенность биометрии заключалась в том, что часть измерений, с графическим построением геометрических фигур, проводилась на фотографиях моделей в окклюзионной норме, что нами обозначено как метод фотостатической биометрической диагностики (ФБД) моделей челюстей из гипса.

При первом методе ФБД срединный сагиттальный ориентир проводили от фактического расположения межрезцовой контактной точки до перпендикулярного соединения с постериальной трансверсалью зубной арки. К указанной средней сагиттальной линии строили перпендикуляры от точек, являющихся ориентирами для измерения зубной дуги. Эти точки, как правило, располагались на наиболее выпуклой части вестибулярной поверхности коронок клыков и премоляров рядом с окклюзионной поверхностью. На молярах ориентирами служили дистальные бугорки вестибулярной поверхности. Измерения проводились в абсолютных значениях с последующим сравнением их положения на стороне смещения центральной точки арки с контрлатеральной стороной дуги (рис. 1).

Второй метод заключался в построении диагностических треугольников, позволяющих определить положение прогнозируемо-

го центра арки. При осуществлении данного метода ориентировались на рекомендации специалистов по биометрии асимметричных форм дентальных арок. Основным ориентиром была постериальная трансверсаль, соединяющая точки вторых моляров, которые, как правило, занимали относительно стабильное положение в зубной дуге. Срединная точка молярной линии служила ориентиром для проведения перпендикуляра в переднем направлении дуги с пересечением коронок резцов. Затем проводили расчет диагонального размера дуги по сумме ширины коронковых частей 14 зубов (длина арки). В случае отсутствия одного из зубов в дуге его параметры оценивали по размеру антимера (зуба противоположной стороны арки). Для верхней челюсти сумма диагоналей правой и левой стороны рассчитывалась как отношение длины дуги на коэффициент 1,06. Для нижней челюсти дентально-диагональный коэффициент составлял 1,09. Полученный размер откладывали от точки второго моляра до пересечения с условной сагиттальной линией. Таким способом получали искомый центр конструируемой зубной арки и строили дентальный диагностический треугольник.

Построение переднего треугольника проводилось от центра дуги. Боковые стороны равнобедренного треугольника соответствовали полусумме ширины коронок четырех резцов и одного клыка (или полусумме ширины коронок обоих клыков). Глубина переднего сектора дуги (высота переднего треугольника) рассчитывалась через синус противолежащего угла, который для верхней челюсти при протрузионных типах дуг составлял 30 градусов, при мезотрузии – 25 градусов, а при ретрузионном типе дуг – около 20 градусов. На нижней челюсти углы были на 5 градусов меньше, чем при одноименных трузсионных типах арки с антагонистами.

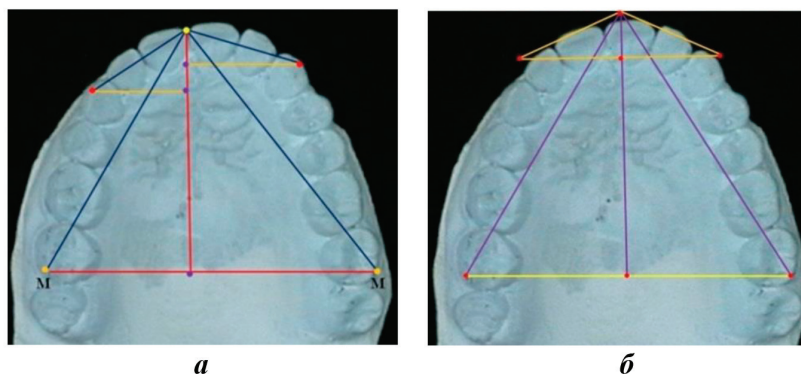


Рис. 1. Варианты биометрии зубных дуг от точки смещенного центра (а) и методом определения прогнозируемого расположения межрезцовой точки (б)

Особенностью измерения было то, что оценивали не истинные размеры, а величину несоответствия физиологической норме, что позволяло прогнозировать методику лечебных действий и оценивать их результативность.

Полученные данные подвергали статистическому анализу по общепринятым методам расчета средней арифметической, сигмального отклонения и получения величины ошибки репрезентативности ($M \pm m$). Достоверность показателей определяли по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования пациентов показали, что смещение центра зубной дуги нарушает окклюзионные взаимоотношения, даже при зубоальвеолярной форме патологии (рис. 2).

Результаты биометрии по методу измерения от условной сагиттали, проведенной от фактического центра дуги, у пациентов исследуемой группы приведены в таблице.

Незначительная разница клыковой ширины объясняется тем, что клыки на стороне смещения находились дальше от центра дуги, чем на антимерной стороне, что также определено и увеличением глубины арки до аномально расположенного и смещенно дистальной клыка. Данный метод показывает различия в размерах на обеих сторонах, однако не понятно, какая сторона долж-

на быть использована в качестве ориентира нормы и куда требуется перемещать зубы как на стороне смещения центра, так и на контрлатеральной части арки.

Учитывая многообразие форм дентальных арок в норме как по широтным, так и по трузионным типам, авторы определили средние значения отклонения показателей от расчетных величин, как предложено при использовании метода анализа диагностических фигур (треугольников). Результаты исследования показали, что в исследуемой группе достоверные различия в показателях расположения зубов касались только клыков. Так, клыки на стороне смещения были отклонены от величины расчетного показателя по сагиттали в дистальную сторону на $8,01 \pm 1,38$ мм, а по трансверсали на $3,15 \pm 1,07$ мм в вестибулярном направлении. На противоположной стороне арки отмечалось смещение клыкового ориентира в язычном направлении на $2,87 \pm 0,94$ мм и незначительное смещение в переднезаднем направлении. Таким образом, использование метода анализа диагностических фигур позволяет прогнозировать расположение центра дуги после лечения и определить величину отклонения отдельных зубов от нормального их расположения.

На основании биометрического фотостатического анализа подбираются параметры и прописи элементов несъемной дуговой техники и проводится контроль за лечением на всех этапах (рис. 3).



Рис. 2. Клиника аномалий зубных дуг при смещении центра

Результаты исходной биометрии при ориентировании на центр дуги

Исследуемые параметры зубных арок	Линейные размеры (мм) челюсти:			
	верхней, на стороне		нижней, на стороне	
	смещения	антимерной	смещения	антимерной
Молярная трансверсаль	$26,83 \pm 1,12$	$35,41 \pm 1,23$	$23,92 \pm 1,08$	$30,09 \pm 1,11$
Молярная сагитталь	$41,70 \pm 1,38$	$41,70 \pm 1,38$	$35,69 \pm 1,25$	$35,69 \pm 1,25$
Молярная диагональ	$47,82 \pm 1,46$	$53,85 \pm 0,87$	$44,55 \pm 1,63$	$49,93 \pm 0,69$
Клыковая трансверсаль	$14,92 \pm 0,59$	$16,97 \pm 0,72$	$10,8 \pm 0,57$	$12,14 \pm 0,64$
Клыковая сагитталь	$12,76 \pm 1,05$	$8,79 \pm 0,98$	$9,81 \pm 0,87$	$6,31 \pm 0,65$
Клыковая диагональ	$19,81 \pm 0,36$	$21,42 \pm 0,47$	$14,54 \pm 0,38$	$16,92 \pm 0,34$

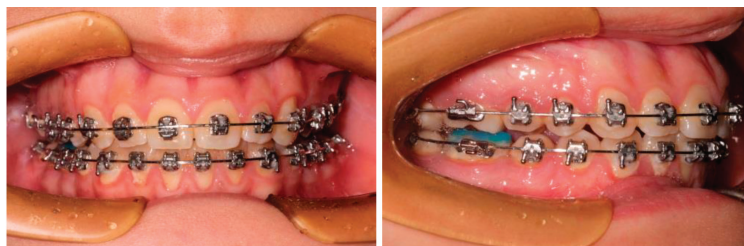


Рис. 3. Этап лечения с использованием техники эджуайс



Рис. 4. Нормализация положения центра дуг и создание оптимальных контактов

В ходе лечения проводилась смена металлических дуг в соответствии с протоколом ведения данных пациентов до полной нормализации окклюзионных контактов и выравнивания центра дуги (рис. 4).

Результаты проведенного наблюдения за пациентами показали, что наиболее оптимальным методом исследования зубных дуг со смещенным центром является фотостатический биометрический анализ с построением диагностических геометрических фигур.

Заключение

Таким образом, использование метода анализа диагностических фигур позволяет прогнозировать расположение центра дуги после лечения и определять величину отклонения отдельных зубов от нормального их расположения, что может быть использовано в клинической практике врачами-ортодонтами.

Список литературы

1. Давыдов Б.Н., Порфириадис М.П., Ведешина Э.Г. Особенности тактики и принципов ортодонтического лечения пациентов с асимметрией зубных дуг, обусловленной различным количеством антимеров (Часть I) // Институт стоматологии. 2017. № 4. (77). С. 64-68.
2. Иванов Л.П., Миликевич В.Ю., Лободина Л.А. Классификация дефектов зубных рядов у детей и методы ортопедического лечения // Стоматология. 1994. № 4. С. 61-62.
3. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г. Оптимизация методов диагностики и лечения пациентов с асимметричным расположением антимеров (Часть I) // Институт стоматологии. 2016. № 4 (73). С. 86-89.
4. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Оптимизация методов диагностики и лечения пациентов с асимметричным расположением антимеров (Часть II) // Институт стоматологии. 2017. № 1 (74). С. 76-79.

5. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Ведешина Э.Г. Индивидуализация размеров зубных дуг у детей в сменном прикусе. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. 163 с.

6. Shkarin V.V., Domenyuk D.A., Lepilin A.V., Fomin I.V. Odontometric indices fluctuation in people with physiological occlusion // Archiv EuroMedica. 2018. V. 8. № 1. P. 12-18.

7. Крамарь В.С., Климова Т.Н., Крамарь В.О. Микроэкология полости рта и её роль в развитии стоматологических заболеваний. Волгоград, 2010. 250 с.

8. Fomin I.V., Domenyuk D.A., Kondratyuk A.A., Subbotin R.S. Enhancement of research method for spatial location of temporomandibular elements and maxillary and mandibular incisor // Archiv EuroMedica. 2019. T. 9, № 1. P. 38-44.

9. Shkarin V.V., Grinin V.M., Halfin R.A., Domenyuk D.A. Specific features of grinder teeth rotation at physiological occlusion of various gnathic dental arches // Archiv EuroMedica. 2019. T. 9, № 2. P. 168-173.

10. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г. Клиническое обоснование эффективности применения графического метода построения индивидуальной формы зубной дуги при лечении аномалий окклюзии // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1, № 1 (298). С. 37-41.

11. Чижикова Т.С., Севастьянов А.В., Климова Н.Н. Зависимость сагиттальных размеров зубо-челюстных дуг от широтных параметров лица // Международный журнал экспериментального образования. 2011. № 5. С. 70а.

12. Зеленский В.А., Шкарин В.В. Алгоритм определения соответствия типов лица анатомическим вариантам зубных дуг при диагностике и лечении ортодонтических больных // Современная ортопедическая стоматология. 2017. № 28. С. 62-65.

13. Быков И.М., Давыдов Б.Н., Ивченко Л.Г. Современные возможности клинично-лабораторных, рентгенологических исследований в доклинической диагностике и прогнозировании риска заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа (Часть I) // Пародонтология. 2018. Т.23. № 3 (88). С. 4-11.

14. Лепилин А.В., Фомин И.В. Диагностические возможности конусно-лучевой компьютерной томографии при проведении краниоморфологических и краниометрических исследований в оценке индивидуальной анатомической изменчивости (Часть III) // Институт стоматологии. 2019. № 2 (83). С. 48-53.

15. Чижикова Т.С., Климова Н.Н., Дмитриенко Д.С. Характеристика диспансерных групп студентов при ортодонтическом лечении // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2011. № 6. С. 108а.

УДК 616.34-002.27-053.37

МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО БАРЬЕРА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ЭНТЕРОПАТИЕЙ

Приходченко Н.Г., Бойцова Д.А., Шуматова Т.А.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток,

e-mail: boitzovadarya@yandex.ru

С целью изучения возможности использования неинвазивных методов оценки состояния кишечного барьера для мониторинга детей первого года жизни с аллергической энтеропатией было проведено комплексное обследование 20 детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока в возрасте от 1 до 12 месяцев и 20 здоровых детей контрольной группы, сопоставимых по полу и возрасту. Всем детям была проведена клиническая оценка тяжести гастроинтестинальных проявлений с помощью разработанной шкалы оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений, у всех пациентов был определен уровень фекального кальпротектина. Уровень фекального кальпротектина был статистически значимо выше у детей с пищевой аллергией ($Me = 331$, $Q1 = 234$, $Q3 = 350$) по сравнению с показателями контрольной группы ($Me = 59$, $Q1 = 52$, $Q3 = 71$), $p < 0,05$. Для оценки выраженности связи между исследованными показателями и тяжестью проявлений по шкале ТПГ был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена, выявлены умеренные корреляционные взаимосвязи средней интенсивности ($r = 0,617$ и $r = 0,675$ соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, фекальный кальпротектин у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии является объективным и достоверным маркером состояния кишечного барьера. Его уровень прямо зависит от тяжести гастроинтестинальных проявлений. Для оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений можно использовать разработанную шкалу оценки клинико-anamnestических симптомов.

Ключевые слова: пищевая аллергия, неинвазивный мониторинг, кишечный эпителиальный барьер, фекальный кальпротектин, аллергическая энтеропатия, дети

MONITORING OF THE STATE OF THE INTESTINAL EPITHELIAL BARRIER IN CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE WITH ALLERGIC ENTEROPATHY

Prihodchenko N.G., Boytsova D.A., Shumatova T.A.

Pacific State Medical University of the The Ministry of Health of the Russian Federatio,

Vladivostok, e-mail: boitzovadarya@yandex.ru

To study the possibility of using non-invasive methods for assessing of the intestinal barrier state to monitor children of the first year of life with allergic enteropathy, it was a comprehensive examination of 20 children with food allergy to cow's milk proteins aged from 1 to 12 months and 20 healthy children of the control group, comparable by gender and age. All children underwent a clinical assessment of the severity of gastrointestinal manifestations using the developed scale for assessing the severity of gastrointestinal manifestations, and it was determined the level of fecal calprotectin in all patients. The level of fecal calprotectin was statistically significantly higher in children with food allergies ($Me = 331$, $Q1 = 234$, $Q3 = 350$) compared with the control group ($Me = 59$, $Q1 = 52$, $Q3 = 71$), $p < 0.05$. To assess the severity of the relationship between the studied parameters and the severity of manifestations on the THP scale, the Spearman rank correlation coefficient was calculated, moderate correlations of average intensity were revealed ($r = 0.617$ and $r = 0.675$, respectively, $p < 0.05$). Thus, fecal calprotectin in children with gastrointestinal manifestations of food allergy is an objective and reliable marker of the state of the intestinal barrier. Its level directly depends on the severity of gastrointestinal manifestations. To assess the severity of gastrointestinal manifestations, the developed scale for assessing clinical and anamnestic symptoms can be used.

Keywords: food allergy, non-invasive monitoring, intestinal epithelial barrier, fecal calprotectin, allergic enteropathy, children

Пищевая аллергия (ПА) в настоящее время остается серьезной проблемой здоровья детей как всемирного, так и всероссийского здравоохранения. Согласно клиническим рекомендациям, ПА – вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы: специфические IgE опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не IgE-опосредованные) или их сочетание – реакции смешанного типа [1]. В подавляющем большинстве случаев причинно-значимыми

аллергенами при ПА являются белки пищевых продуктов, наиболее часто вызывают ПА коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя. Гастроинтестинальная форма ПА наиболее характерна для детей первых лет жизни, одной из ее клинических проявлений является аллергическая энтеропатия (индуцированная пищей энтеропатия) [1].

Эпителий кишечника представляет собой самую большую слизистую оболочку в организме человека, постоянно контактиру-

ющую с внешней средой. Основной функцией эпителиального барьера ЖКТ является защита от проникновения чужеродных антигенов, микробов и вырабатываемых ими токсинов, в то же время он должен участвовать в выполнении всасывания основных питательных веществ, воды и электролитов [2]. В настоящее время проводятся исследования по изучению патогенетической связи между формированием пищевой аллергии и дефектами барьерной функции кишечника.

Рядом исследований было продемонстрировано, что возникновение ПА, в том числе аллергической энтеропатии, у детей первого года жизни связано с недостаточностью барьерной функции желудочно-кишечного тракта по отношению к экзогенным аллергенам, что обусловлено его анатомо-физиологическими особенностями. Для данного возрастного периода особенно характерна морфофункциональная незрелость эпителиальных клеток слизистой оболочки тонкой кишки [3].

Характерными проявлениями острой аллергической энтеропатии являются рвота, длительная диарея, отставание в росте, недостаточный набор массы тела, при длительном течении – явления белково-энергетической недостаточности. Отличительным признаком энтеропатии является поражение ворсинок и формирование связанного с этим синдрома мальабсорбции [1].

Несвоевременная диагностика и отсутствие адекватного лечения аллергической энтеропатии способствуют развитию хронической неинфекционной патологии ЖКТ, с нарушением процессов пристеночного и полостного пищеварения [2]. В связи с этим очевидна актуальность проблемы мониторинга клинических проявлений, разработка методов объективной оценки тяжести проявлений со стороны органов ЖКТ для своевременного уточнения стадии течения заболевания. Это поможет подобрать адекватную тактику ведения пациента, своевременно проводить коррекцию на этапах элиминационной диетотерапии.

Для педиатрической практики, особенно у детей первого года жизни, наиболее важна разработка методов неинвазивного мониторинга состояния систем организма и их функциональной активности.

В настоящее время изучается роль фекального кальпротектина (ФК) как неинвазивного маркера гастроинтестинальных заболеваний [3]. Повышенные уровни кальпротектина были описаны как у взрослых, так и у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и используются для оценки тяжести воспаления у этих паци-

ентов [4, 5]. Было обнаружено, что уровни кальпротектина в фекалиях могут указывать на аллергию на коровье молоко и атопические заболевания, а также на желудочно-кишечные расстройства [6, 7]. Диагностическая ценность кальпротектина у детей раннего возраста также вызывает растущий интерес. Повышенные концентрации кальпротектина в кале коррелируют с тяжестью воспалительных процессов при воспалительных заболеваниях кишечника [8, 9], но могут встречаться и у здоровых новорожденных [10]. До настоящего времени существуют противоречивые данные о референсных значениях данного маркера у детей первого года жизни, не определена его роль у детей первого года с аллергической энтеропатией [11, 12].

Цель исследования – изучить возможность использования неинвазивных методов оценки состояния кишечного барьера для мониторинга детей первого года жизни с аллергической энтеропатией

Материалы и методы исследования

Проведено клинико-лабораторное обследование 20 детей с аллергической энтеропатией, пищевой аллергией к белкам коровьего молока в возрасте от 1 до 12 месяцев (I группа). Группу контроля (II группа) составили 20 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Всем детям была проведена клиническая оценка тяжести гастроинтестинальных проявлений с помощью разработанной шкалы (табл. 1), которая включала в себя ряд показателей: длительность и интенсивность плача, немотивированное беспокойство в течение суток, объем срыгиваний, характер стула, прибавка в массе тела и аппетит. Каждый показатель оценивался в баллах в зависимости от выраженности проявлений.

Наряду с традиционным обследованием всем детям определяли фекальный кальпротектин с помощью реактивов BÜHLMANN Calprotectin ELISA, фирмы «BSM» (USA) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа ELISA.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета программ «Statistica», версия 13.0. Обработка полученного при исследовании материала проводилась по критериям вариационно-статистического анализа. Для результатов количественных данных приводится среднее арифметическое оцениваемого параметра, а также медиана (Me), минимум и максимум значений, коэффициент корреляции Спирмена, для оценки различий между двумя независимыми выборками определяли критерий Манна – Уитни.

Таблица 1

Шкала оценки гастроинтестинальных симптомов пищевой аллергии к белкам коровьего молока у детей первого года жизни

№	Симптомы	Характеристика	Баллы
1	Плач, беспокойство (если ребенок плачет систематически на протяжении более 1 недели без видимой причины, как считают родители)	≤ 1 часа/день	0
		1–1,5 часа/день	1
		1,5–2 часа/день	2
		2–3 часа/день	3
		3–4 часа/день	4
		4–5 часов/день	5
		Более 5 часов /день	6
2	Срыгивания	0–2 эпизода/день	0
		≥ 3 – ≤ 5 небольшого объема	1
		> 5 эпизодов в объеме > 1 кофейной ложки	2
		> 5 эпизодов в объеме ± половины порции < половины кормлений	3
		Постоянное срыгивание в небольшом объеме в течение > 30 мин после каждого кормления	4
		Срыгивание от половины до всего объема порции питания во время по меньшей мере половины кормлений	5
		Срыгивание всей порции питания после каждого кормления	6
3	Характер стула 1	Тип 1 – в форме ореха, отдельные твердые комки	4
		Тип 2 – в форме комковатой колбаски	4
		Тип 3 – в форме колбаски с ребристой поверхностью	1
		Тип 4 – в форме гладкой колбаски, змейки, мягкий	0
		Тип 5 – маленькие мягкие шарики с ровными краями	0
		Тип 6 – кашицеобразный стул	0
		Тип 7 – водянистый без твердых частиц	6
4	Характер стула 2	Патологические примеси отсутствуют	0
		Наличие патологических примесей (слизь, непереваренные комочки и т.п.) в копрограмме	1
		Наличие примеси слизи в кале при визуальном осмотре	2
		Слизь в кале обильна при визуальном осмотре	4
		Наличие примеси крови в кале при визуальном осмотре	6
5	Прибавки в массе тела за декретированный период	Прибавка в массе тела соответствует норме	0
		Прибавка в массе тела недостаточная	2
		Прибавка в массе тела отсутствует	4
		Потеря в массе тела	6
6	Аппетит	Аппетит хороший	0
		Отмечается снижение/отсутствие аппетита	3
Итого:			

Результаты исследования и их обсуждение

Характерными симптомами аллергической энтеропатии у детей первого года жизни в нашем исследовании являлись: срыгивания у 8 детей (40%), неустойчивый характер стула у 20 детей (100%), наличие

патологических примесей в кале 18 детей (90%), колики у 13 детей (65%), флатуленции у 9 детей (45%), недостаточные прибавки в массе у 12 детей (60%). Клинические проявления аллергической энтеропатии характеризуются своим разнообразием и неспецифичностью, что согласуется с данны-

ми литературы [2]. Недостаточная, часто субъективная оценка симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приводит к поздней постановке диагноза, необоснованным ограничениям в еде, неадекватно назначенной терапии, а зачастую и полипрагмазии, что ложится тяжелым бременем на финансовое состояние родителей. Для адекватного ведения пациентов и своевременной коррекции терапии необходимость использования в практике объективных методов оценки данных проявлений не вызывает сомнения.

У всех детей была проведена оценка тяжести гастроинтестинальных проявлений с помощью разработанной шкалы (табл. 1). Каждый показатель оценивался в баллах в зависимости от выраженности проявлений. В результате проведенного исследования было установлено, что у детей I группы ТПП составила 15 баллов (Me = 15, Q1 = 11, Q3 = 18). У детей контрольной группы ТПП – 4 балла (Me = 4, Q1 = 2, Q3 = 4, $p < 0,05$, рис. 1)

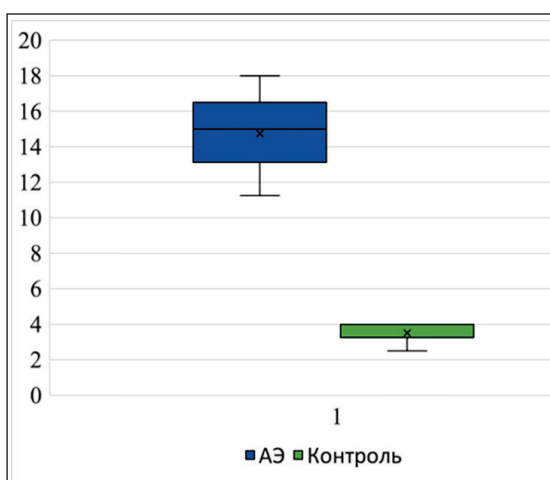


Рис. 1. Оценка тяжести гастроинтестинальных проявлений, баллы ($p < 0,05$)

Разработанная шкала оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений позволяет объективно оценить выраженность клинических проявлений, ее работоспособность была продемонстрирована в нашем исследовании, использование динамической оценки состояния ребенка позволяет своевременно судить об эффективности проводимых мероприятий и своевременно проводить коррекцию терапии.

Маркер состояния кишечного барьера фекальный кальпротектин в течение нескольких лет является маркером воспалительных заболеваний кишечника, существуют неопровержимые данные о его участии

при аллергическом поражении кишечника, но в современной литературе данные о его содержании у детей первого года противоречивы, информации о динамике его изменения у детей с аллергической энтеропатией недостаточна. Уровень фекального кальпротектина в нашем исследовании был статистически значимо выше у детей с ПА (I группа) и составил 331 мкг/г (Me = 331, Q1 = 234, Q3 = 350) и 59 мкг/г (Me = 59, Q1 = 52, Q3 = 71) у детей I и II групп соответственно, $p < 0,05$, данные приведены на рис. 2.

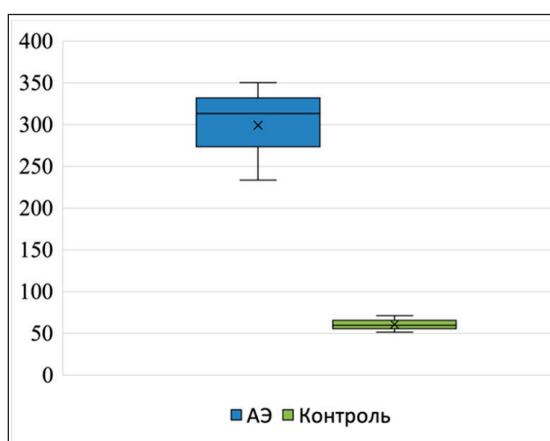


Рис. 2. Уровень фекального кальпротектина, мкг/г ($p < 0,05$)

Авторами были изучены показатели фекального кальпротектина и показатели балльной оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений у детей с аллергической энтеропатией в зависимости от возраста (табл. 2). В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий определяемых показателей в различных возрастных группах.

Для оценки выраженности связи между исследованными показателями и тяжестью проявлений по шкале ТПП был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена, выявлены умеренные корреляционные взаимосвязи средней интенсивности ($r = 0,617$ и $r = 0,675$ соответственно, $p < 0,05$).

Кальпротектин, димер кальцийсвязывающих белков S100A8 и S100A9, составляет основной компонент белкового состава нейтрофилов (до 60%) и оказывает бактериостатическое и фунгистатическое действие. ФК также конститутивно экспрессируется моноцитами, дендритными клетками, активированными макрофагами, оральными кератиноцитами и эпителием слизистой оболочки [5].

Фекальный кальпротектин и показатели тяжести гастроинтестинальных проявлений у детей с аллергической энтеропатией в зависимости от возраста

Возраст	ФК (мкг/г)			ОТГП (баллы)		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
1–3 месяцев (n = 8)	250	208	336	15	12	16
4–6 месяцев (n = 5)	240	192	317	16	12	18
7–9 месяцев (n = 4)	324	295,5	357	14		
10–12 месяцев (n = 8)	329	300	340	15	11	18

Примечание: * U-критерий Манна – Уитни 22,5, критич. значение 5 (статистически не значимы); ** U-критерий Манна – Уитни 16, критич. значение 5 (статистически не значимы)

Доказано, что его экспрессия может индуцироваться специфически во время аллергического воспаления. В нашем исследовании фекальный кальпротектин у детей с аллергической энтеропатией превышал показатели контрольной группы более чем в 5 раз. Это согласуется с данными проведенных ранее исследований [7, 8] и подтверждает, что фекальный кальпротектин может служить достоверным маркером, позволяющим судить о выраженности воспалительного повреждения слизистой оболочки кишечника, в том числе аллергического генеза. При анализе определяемых показателей у детей с аллергической энтеропатией в различных возрастных группах мы не обнаружили статистически значимых различий, что косвенно подтверждает активное участие данного маркера именно в воспалительных изменениях кишечника и не может быть объяснено функциональной незрелостью детей данной возрастной группы. Необходимо проводить более масштабные исследования для изучения возрастных норм данного маркера у здоровых детей.

Заключение

Таким образом, фекальный кальпротектин у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии является объективным и достоверным маркером состояния кишечного барьера. Его уровень прямо зависит от тяжести гастроинтестинальных проявлений. Для оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений можно использовать разработанную шкалу оценки клинико-анамнестических симптомов. Оптимизация диагностики и мониторинга аллергической энтеропатии с помощью данных методов может использоваться как в острый период, так и на этапах мониторинга заболевания.

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия. Союз педиатров России. 2021.
2. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Зернова Е.С., Ни А.Н., Сергеева Е.В. Фекальные биомаркеры: диагностическая значимость и перспективы при аллергических заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Медицинский оппонент. 2022. № 4 (20). С. 42–48.
3. Гаус О.В., Беляков Д.Г. Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника // РМЖ. 2021. Т. 29, № 4. С. 10–16.
4. Jukic A., Bakiri L., Wagner E.F., Tilg H., Adolph T.E. Calprotectin: from biomarker to biological function // Gut. 2021. № 70 (10). P. 1978–1988.
5. Walsham N.E., Sherwood R.A. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease // Clin Exp Gastroenterol. 2016. № 9. P. 21–29.
6. Orivuori L., Mustonen K., de Goffau M.C., Hakala S., Paasela M., Roduit C., Dalphin J.C., Genuneit J., Lauener R., Riedler J., Weber J., von Mutius E., Pekkanen J., Harmsen H.J.M., Vaarala O. PASTURE Study Group. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6 // Clin Exp Allergy. 2015. Vol. 45, Is. 5. P. 928–939.
7. Peura S., Fall T., Almqvist C., Andolf E., Hedman A., Pershagen G., Helmersson-Karlqvist J., Larsson A. Normal values for calprotectin in stool samples of infants from the population-based longitudinal born into life study // Scand. J. Clin. Lab. 2018. No. 78. P. 120–124.
8. Xu W., Zhang Y., Zhao W., Chen J., Maas K., Hussain N., Henderson W.A., Cong X. Trends of fecal calprotectin levels and associations with early life experience in preterm infants // Interdiscip Nurs Res. 2022. Vol. 1, Is. 1. P. 36–42.
9. Leżyk-Ciemniak E., Tworkiewicz M., Wilczyńska D., Szafarska-Popławska A., Krogulska A. Usefulness of Testing for Fecal Calprotectin in Pediatric Gastroenterology Clinical Practice // Med Princ Pract. 2021. Vol. 30, Is. 4. P. 311–319.
10. Comberiat P., Costagliola G., D'Elisio S., Peroni D. Prevention of Food Allergy: The Significance of Early Introduction // Medicina (Kaunas). 2019. Vol. 55, Is. 7. P. 323.
11. Ревякина В.А., Ларькова И.А., Мухортых В.А., Мачарадзе Д.Ш. Сложности диагностики и тактики ведения детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 18. С. 4–15.
12. Бельмер С.В., Корниенко Е.А. Аллергия и органы пищеварения у детей // Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15, № 3. С. 24–31.

УДК 616.6-089:616.9

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ОТКРЫТОМ ДОСТУПЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В УРОЛОГИИ

¹Кожомкулова К.А., ²Миклухин Т.С., ³Абдихаликов Т.Ж., ¹Садырбеков Н.Ж.,
¹Оскон уулу А., ¹Кабаев Б.А., ¹Миклухин Д.С.

¹Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек,
e-mail: kozhomkulova@mail.ru;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский исследовательский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

³Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина, Бишкек

Инфекционные процессы мочевыделительной системы составляют 29–44%, занимая ведущие позиции в мире среди всех инфекций, связанных с оказанием квалифицированной помощи, и развиваются у пациентов, обратившихся за медицинской поддержкой в специализированные учреждения. Объектом исследования явилось изучение частоты и структуры инфекционно-воспалительных осложнений мочевыделительной системы в послеоперационном периоде при «открытых методах» хирургического лечения. Проведен детальный анализ послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений 577 пациентов урологического профиля старше 18 лет, прооперированных «открытым методом» в стационаре третичного уровня в 2022 г. Анализ исходов лечения, структуры и характера послеоперационных инфекционных осложнений проводился с использованием стандартизованных критериев для выявления случаев осложнений, разработанных Центром по контролю и профилактике заболеваний. Частота развития инфекционно-воспалительных осложнений мочевыводящих путей при «открытых видах» урологических операций составила 29,6%. В структуре инфекции мочевыводящих путей вторичный цистит составил 87,7%, острый пиелонефрит – 5,3%, орхоэпидидимит и уретрит – по 3,5% соответственно. Инфекции мочевыводящих путей в группе пациентов, получивших периоперационную антибиотикопрофилактику, составили 2,1%, а у пациентов, не получивших периоперационную антибиотикопрофилактику, – 34,7%. Относительный риск развития инфекций мочевыводящих путей составил 1:1,6 у пациентов, не получивших периоперационную антибиотикопрофилактику. В послеоперационном промежутке времени при операциях на «инфицированных» ранах периодичность выявления инфекции мочевыводящих путей составила 35,8%, «контаминированных» – 34,2%, «условно-чистых» – 28,2% и при «чистых» – 3,6%. Относительный риск развития инфекций мочевыводящих путей составил 1:7,8; 1:9,5; 1:9,9 соответственно при «условно-чистых», «контаминированных» и «инфицированных» операционных ранах и показывает, что уровень развития инфекций мочевыводящих путей зависит от степени загрязнения операционной раны микроорганизмами. Выявленный комплексный анализ мотивирует на продолжение отслеживания и выявления инфекций мочевыводящих путей и одновременно с этим на поиск оптимального способа минимизации осложнений.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, периоперационная антибиотикопрофилактика, хирургическая урология, послеоперационные инфекционные осложнения

URINARY TRACT INFECTIONS DURING OPEN ACCESS SURGICAL INTERVENTION IN UROLOGY

¹Kozhomkulova K.A., ²Miklukhin T.S., ³Abdikhaliyev T.Zh., ¹Sadyrbekov N.Zh.,
¹Oskon uulu A., ¹Kabaev B.A., ¹Miklukhin D.S.

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: kozhomkulova@mail.ru;

²Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow;

³Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek

Infectious processes of the urinary system account for 29–44%, occupying a leading position in the country among all infections associated with the provision of qualified care, and develop in patients who have sought medical help in specialized institutions. The object of the study was to study the frequency and structure of infectious and inflammatory complications of the urinary system in the postoperative period with “open methods” of surgical treatment. A detailed analysis of 577 urological patients over 18 years of age, operated by the “open method”, in a tertiary hospital in 2022 was carried out. The analysis of treatment outcomes, structure and nature of postoperative infectious complications was carried out using standardized criteria for detecting cases of complications developed by the Center for Disease Control and Prevention. The incidence of infectious and inflammatory complications of the urinary tract in “open types” of urological operations was 29.6%. In the structure of urinary tract infection, secondary cystitis was 87.7%, acute pyelonephritis – 5.3%, orchepididymitis and urethritis – 3.5%, respectively. In the group of patients who received perioperative antibiotic prophylaxis, the picture of urinary tract infection was 22.1%, and in patients who did not receive perioperative antibiotic prophylaxis – 34.7%. The relative risk of urinary tract infections was 1:1.6 in patients who did not receive perioperative antibiotic prophylaxis. In the postoperative period, during operations on “infected” wounds, the frequency of detection of urinary tract infection was 35.8%, “contaminated” – 34.2%, “conditionally clean” – 28.2% and with “clean” 3.6%. The relative risk of urinary tract infections was 1:7.8; 1:9.5; 1:9.9 accordingly, with “conditionally clean”, “contaminated” and “infected” surgical wounds, and proves that the level of development of urinary tract infections depends on the degree of contamination of the surgical wound by microorganisms. A comprehensive analysis of the revealed data motivates to continue tracking and detecting urinary tract infections, and at the same time, to find the optimal way to minimize complications.

Keywords: urinary tract infections, surgical urology, perioperative antibiotic prophylaxis, postoperative infectious complications

По данным Всемирной организации здравоохранения, у 29–44% больных, обратившихся за медицинской помощью, диагностируются инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) и занимают лидирующие позиции во всем мире среди всех инфекций, связанных с оказанием квалифицированной помощи [1, 2]. Нозокомиальные инфекции мочевыводительной системы являются серьезной угрозой для жизни пациента и глобальной проблемой для хирургов урологического профиля [3, 4].

По данным статистики, причинами госпитальных инфекций мочевыводящей системы в 66–86% случаев являются малоинвазивные инструментальные диагностические и лечебные мероприятия (чрескожная пункционная нефростомия, стентирование и катетеризация мочеточников, все разновидности литотрипсий, разного рода дренирование мочевого пузыря, трансректальная биопсия предстательной железы и др.), открытые хирургические вмешательства [5]. Одним из немаловажных факторов, влияющих на течение послеоперационного периода и на результат оперативного лечения, может быть длительность активного воспалительного компонента, запоздалое обращение за квалифицированной помощью, неправильная диагностика и, как следствие последнего, неадекватно проводимое лечение. Также имеет место ретроградный путь инфекции через мочевые катетеры и дренажи, пренебрежение санитарно-гигиеническими требованиями, полирезистентность микроорганизмов к антибактериальным и дезинфицирующим средствам [6, 7].

Инфекционные осложнения у прооперированных больных отрицательно влияют на исход хирургического лечения и здоровья пациентов, в результате увеличиваются финансовые затраты и койко-дни в стационаре. Часто встречающимися в послеоперационном периоде инфекционными осложнениями являются пиелонефрит, уретрит, фуникулит, эпидидимоорхит, простатит, цистит [8].

По данным некоторых авторов, медицинские манипуляционные помещения (цистоскопические (34,2%) и перевязочные (54,1%) кабинеты) чаще всего являются источником внутрибольничного инфицирования и развития ИМВП в урологическом отделении [9]. Катетер-ассоциированный путь является одним из важных источников распространения инфекции в мочеполовых путях, риск развития ИМВП зависит от вида и состава дренажной системы и возрастает при длительном дренировании/катетеризации: при использовании изоли-

рованных методов дренирования в течение месяца – у 100% пациентов в послеоперационном периоде развивается ИМВП, при использовании до 10 дней ИМВП развивается у 50% катетеризированных пациентов; при открытых методах дренирования в первые 5 дней ИМВП встречается у 100%. Такие процедуры, как несоблюдение замены уретральных дренажей, открытие дренажной системы для эвакуации мочи (инфицирование дренажей), неоправданные процедуры с дренажными трубками, катетеризация мочевых путей до операции, установка мочевых трубок на позднем этапе госпитализации, во много раз повышают риск развития ИМВП. Доказано, что применение в практике постоянного мочевого катетера по сравнению с использованием прерывистого метода катетеризации мочевого пузыря приводит к минимальной частоте развития инфекционно-воспалительных осложнений. Такого рода действия, как использование пропитанного антибактериальными средствами катетера или трубки с гидрофильным покрытием и удаление уретральных трубок в течение 24 ч после операции, снижают риск распространения инфекции в мочевыводящих путях [10]. Выяснено, что риск развития ИМВП возрастает при установке и дренировании мочевого пузыря. Поэтому причиной развития грозных гнойных осложнений могут стать колонизация дренажных трубок микроорганизмами, инфицирование мочевыводящих путей (МВП) мультирезистентной микрофлорой [5, 11].

В связи с развитием медицины, необходимостью активного внедрения диагностических манипуляций и широким спектром разнообразных хирургических оперативных вмешательств, которые часто являются причиной развития нежелательных последствий в виде инфекционно-воспалительного процесса в послеоперационном периоде, для ультрасовременной урологии в наше время имеет приоритетное направление детальное исследование послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений для минимизации частоты развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в отделениях урологического профиля [12].

Цель – определить частоту встречаемости и характер послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений, выявляемых при открытых видах хирургических операций в урологии.

Материалы и методы исследования

Авторами статьи был проведен ретроспективный анализ истории болезни 577 па-

циентов, прооперированных открытым доступом в 2022 г. Данные материалы собраны на базе урологического стационара г. Бишкека. Критериями включения явились пациенты старше 18 лет, прооперированные открытым доступом по поводу урологической патологии. Критериями исключения явились пациенты неврологической патологии, пациенты до 18 лет и оперированные не открытым доступом.

Всем пациентам было проведено соответствующее оперативное вмешательство. Антибактериальная терапия назначена с учетом течения послеоперационного периода и согласно клиническим рекомендациям. Лабораторные обследования включали анализ крови для проведения развернутого и биохимического обследования и общеклинический анализ мочи. Взятие общего анализа крови и мочи для определения инфекций мочевыводящих путей в послеоперационном периоде проводили перед и после операции по клиническим показаниям в соответствии с рекомендациями CDC (Center for Disease Control and Prevention), «Стандартные определения случаев», разработанные для NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance)

Анализ исходов лечения, структуры и характера послеоперационных инфекционных осложнений проводился с использованием стандартного определения случаев, разработанных CDC. Зависимость частоты возникновения ИМВП в послеоперационном периоде рассчитывалась по результату относительного риска (RR) – это соотношение частоты исходов среди исследуемых, на которых оказывал влияние изучаемый фактор.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета Microsoft Office Excel. Различия статистических показателей считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ доступа оперативных методов лечения выявил значительное преобладание открытых доступов хирургических вмешательств ($78,2 \pm 1,7\%$) над закрытыми ($21,8 \pm 1,7\%$), $p < 0,001$.

Анализ историй болезни 577 прооперированных пациентов урологического отделения показал, что с патологией почек и мочеточников прооперированы 203 (35,2%) пациента, чуть больше операций – 261 (45,2%) – проведены на органах мочеполовой системы, а именно на мочевом пузыре и простате, на яичках выполнено 113 (19,6%) операций.

В послеоперационном периоде на раннем этапе у 171 пациента из 577 были зафиксированы ИМВП, что составило 29,6%. Инфекционно-воспалительные осложнения со стороны мочевого пузыря составили основную долю в структуре ИМВП и зарегистрированы у 87,7% пациентов, инфекции почек у 5,3%, одинаково редко встречались такие осложнения, как орхоэпидидимит и уретрит, составившие по 3,5% случаев (рис. 1).

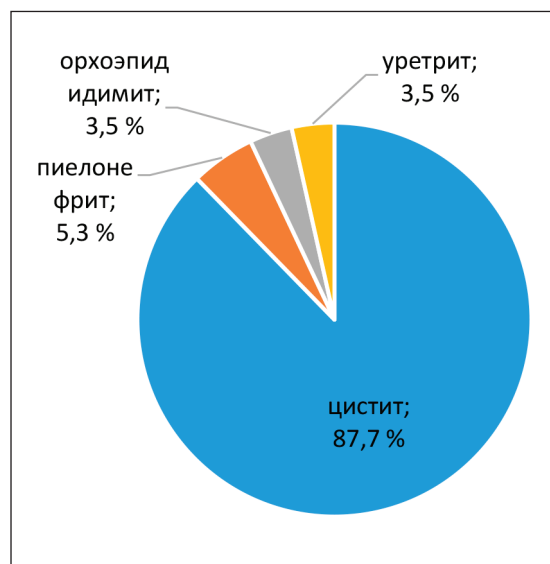


Рис. 1. Структура ИМВП у пациентов урологического профиля, прооперированных «открытым методом», $n = 577$, 2022 г.



Рис. 2. Структура ИМВП в зависимости от вида операции у пациентов урологического профиля, прооперированных «открытым методом», $n = 577$, 2022 г.

Изучив структуру послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений, выявили существенное преобладание ИМВП при операциях на нижних мочевых путях (51,5%), второе место занимают ИМВП, развившиеся после операциях на почке и мочеточнике (31,0%), и наименьший процент осложнений после операции на мужских половых органах (17,5%) (рис. 2).

При операциях на почке и мочеточнике цистит в послеоперационном периоде развился у 50 (94,3±1,6%) пациентов, у 3 (5,7±1,6%) пациентов – пиелонефрит. При операциях на нижних мочевых путях вторичный цистит развился у 71 (80,7±2,4%), пиелонефрит и уретрит встречался у 6 (6,8±1,6%) пациентов, а у 5 (5,7±1,4%) – острый орхоэпидидимит. При операциях на органах мошонки у 29 (96,7±2,1%) пациентов диагностирован цистит, у 1 (3,3±1,7%) пациента – орхоэпидидимит (таблица).

Изучив риски развития ИМВП в зависимости от периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) у 577 пациентов, которым были проведены различные виды операций открытым методом, доказал рациональность ее применения. Следовательно, у пациентов, которым не проведена периоперационная антибиотикопрофилактика (60,0%), в послеоперационном периоде частота развития ИМВП составила 34,7%, а в группе пациентов, которым проведена периоперационная антибиотикопрофилактика (40,0%), ИМВП развились у 22,1%, $p < 0,05$ (рис. 3). Относительный риск (RR) в зависимости от периоперационной антибиотикопрофилактики составил 1:1,6.

Рассмотрев класс раны как один из факторов развития ИМВП, выявили прямую зависимость развития ИМВП от степени микробной контаминации операционной раны (рис. 4).

Встречаемость ИМВП при инфицированных ранах составила 35,8%, контамини-

рованных – 34,2%, условно-чистых – 28,2% и чистых операциях – 3,6%. В зависимости от масштаба микробной нагрузки относительный риск (RR) составил 1:7,8; 1:9,5; 1:9,9 при «условно-чистых», «контаминированных» и «инфицированных» операционных ранах. Следовательно, риск развития ИМВП при «инфицированных» ранах в 9,9 раз выше, чем при «чистых ранах», при «контаминированных» в 9,5 раз и «условно-чистых» в 7,8 раз выше.

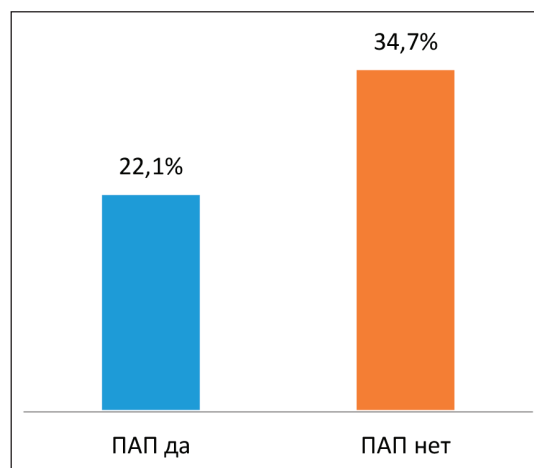


Рис. 3. Частота развития ИМВП в зависимости от проведения периоперационной антибиотикопрофилактики, $n = 577$, 2022 г. (%)

В данной работе определена зависимость видов оперативных вмешательств, степени микробной контаминации и проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на частоту развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. В связи с чем необходимо постоянное изучение данной проблемы для отработки перспективных и обоснованных мер по предотвращению и снижению риска развития осложнений в послеоперационном периоде.

Частота развития инфекций мочевыводящих путей у урологических пациентов, прооперированных открытым доступом, $n = 577$, 2022 г.

Операции			Осложнения									
			Цистит		Пиелонефрит		Орхоэпидидимит		Уретрит		Всего	
Название	n	P±m	n	P±m	n	P±m	n	P±m	n	P±m	n	P±m
На почках	203	35,2±2,0	50	94,3±1,6	3	5,7±1,6	0	0	0	0	53	31,0±3,2
На нижних мочевых путях	261	45,2±2,1	71	80,7±2,4	6	6,8±1,6	5	5,7±1,4	6	6,8±1,6	88	51,5±3,1
На органах мошонки	113	19,6±1,7	29	96,7±2,1	1	3,3±1,7	0	0	0	0	30	17,5±3,6
Итого:	577		150	87,7±1,4	9	5,3±0,9	6	3,5±0,8	6	3,5±0,8	171	30,7±1,9

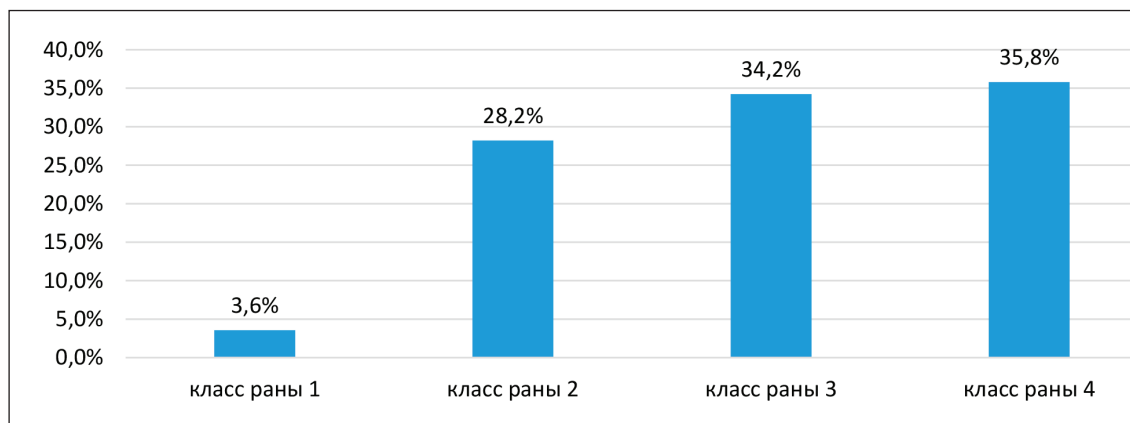


Рис. 4. Частота развития ИМВП в зависимости от класса раны, $n = 577$, 2022 г. (%)

Несмотря на постоянную работу и борьбу медиков всех стран с послеоперационными инфекционными осложнениями, полученные данные доказывают целесообразность дальнейшего изучения данной проблемы.

Заключение

Частота развития ИМВП при открытых видах урологических операций составила 29,6% и зависит от характера оперативного вмешательства и факторов риска.

В структуре ИМВП после проведения открытых урологических операций отмечено преобладание вторичного цистита (87,7%), реже осложненного пиелонефрита (5,3%), орхоэпидидимита (3,5%) и уретрита (3,5%).

Степень микробной контаминации операционной раны является фактором, способствующим развитию ИМВП в послеоперационном периоде. Относительный риск (RR) развития ИМВП при «условно-чистых», «контаминированных» и «инфицированных» операциях составил $RR = 7,8$; $RR = 9,5$; $RR = 9,9$ сравнительно с «чистыми» урологическими операциями.

Проведение ПАП снижает частоту развития ИМВП на 12,6%, а относительный риск развития ИМВП в группе пациентов, которым не проводили ПАП, составил 1,6 ($RR = 1,6$) сравнительно с пациентами, которым проведена ПАП в периоперационном периоде.

Список литературы

1. Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Суменкова А.О., Терина Н.А. Гнойно-септические осложнения в урологическом отделении стационара (обзор литературы) // Хирургия. Медицинские науки. 2019. № 3. С. 39–53.

2. Бережной А.Г., Винник Ю.С., Ершов А.В. Ретроспективное исследование инфекционных осложнений у пациентов с мочекаменной болезнью в послеоперационном периоде // Московский хирургический журнал. 2018. № 4. С. 45–50.

3. Селитреников В.С., Рисман Б.В. Эпидемиология послеоперационных инфекционных осложнений в клинике хирургического профиля // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № 1S. С. 247–249.

4. Брусина Е.Б., Ковалишена О.В., Цигельник А.М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 4. С. 73–80.

5. Деревянко Т.И., Лайпанов И.М., Рыжков В.В., Кадиев Р.М., Рыжкова Э.В. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после открытых хирургических и эндоурологических манипуляций на органах мочевыводящих путей и репродуктивной системы у мужчин // Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. 2013. № 1. С. 6–11.

6. Акилов Ф.А., Мухтаров Ш.Т., Гиясов Ш.И., Мирхамидов Д.Х., Насиров Ф.Р., Муратова Н.Б. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения эндоскопических операций по поводу уролитиаза // Урология. 2013. № 1. С. 89–91.

7. Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей, о чем следует помнить всегда // Урологические ведомости. 2017. Т. 7, № 4. С. 60–66.

8. Кожомкулова К.А., Иманкулова А.С., Усупбаев А.Ч., Кабаев Б.А., Садырбеков Н.Ж., Осмон уулу. Частота развития инфекций мочевыводящих путей в хирургической урологии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2022. № 3. С. 32–36.

9. Усупбаев А.Ч., Кабаев Б.А., Иманкулова А.С., Садырбеков Н.Ж., Чолпонбаев К.С., Усупбаева А.А. Послеоперационные инфекционные осложнения у больных с мочекаменной болезнью // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5, № 1. С. 30–37.

10. Цавээн Бадамсурен. Эпидемиология и профилактика инфекций мочевыводящих путей в урологическом стационаре : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2005. 24 с.

11. Усупбаев А.Ч., Кабаев Б.А., Иманкулова А.С., Садырбеков Н.Ж., Кожомкулова К.А., Кравцов А.А. Антимикробная резистентность возбудителей осложненной инфекции верхних мочевых путей. Результаты ретроспективного исследования в Национальном госпитале Кыргызской Республики // Экспериментальная и клиническая урология. 2019. № 3. С. 185–190.

12. Иманкулова А.С. Анализ факторов, ассоциированных с риском возникновения послеоперационных хирургических инфекций // Медицина Кыргызстана. 2010. № 7. С. 20–25.

УДК 612.1:613.62

ИНФОРМАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ОЦЕНКЕ ИНТОКСИКАЦИИ У РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА КАТАЛИЗАТОРОВ

Масягутова Л.М., Музафарова А.Р., Власова Н.В., Рафикова Л.А.

ФГБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»,
Уфа, e-mail: kdl.ufa@rambler.ru

Актуальными остаются вопросы сохранения и укрепления здоровья трудоспособного населения России. Одной из основных производственных индустрий России, формирующих значительную часть валового национального продукта и широко представленных на территории нашей республики, является промышленный химический кластер. В обеспечении большинства химических процессов используются разнообразные катализаторы и адсорбенты. Цель работы – изучить особенности гематологических изменений и их интегральных показателей, оценить их информативность для ранней донозологической диагностики у работников производства катализаторов и адсорбентов. Проанализированы результаты общего анализа крови и интегральных гематологических индексов (лейкоцитарный индекс интоксикации в модификации Б.А. Рейса, индекс аллергизации и индекс соотношения лимфоцитов к нейтрофилам) у 150 работников производства катализаторов и адсорбентов в ходе проведения периодического медицинского осмотра. Установлено достоверное увеличение частоты встречаемости лейкоцитоза у работников основной группы (21,3%); содержания эритроцитов (49,4%); гемоглобина (9,3%); гематокрита (38%); тромбоцитопении (5,3%); скорости оседания эритроцитов (32%); индекса интоксикации (65,5%); индекса аллергизации (47,8%) и индекса соотношения лимфоцитов к нейтрофилам (30,7%) ($p < 0,05$). Интегральные лейкоцитарные индексы представляют информативную и диагностическую ценность для выявления групп работников с наличием метаболических изменений на клеточном уровне без клинических проявлений заболеваний. Информативность, простота, доступность и регламентированность при проведении ПМО общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарных индексов позволяет рекомендовать данный вид обследования для формирования «группы риска» для дальнейшего углубленного обследования.

Ключевые слова: производство катализаторов и адсорбентов, гематологические показатели, показатели интоксикации, маркеры нарушений

INFORMATIVE CHANGES IN CLINICAL BLOOD TEST INDICATORS WHEN ASSESSING INTOXICATION IN CATALYST PRODUCTION WORKERS

Masyagutova L.M., Muzafarova A.R., Vlasova N.V., Rafikova L.A.

Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa,
e-mail: kdl.ufa@rambler.ru

The issues of preserving and strengthening the health of the working population of Russia remain relevant. One of the main manufacturing industries in Russia, which forms a significant part of the gross national product and is widely represented on the territory of our republic, is the industrial chemical cluster. A variety of catalysts and adsorbents are used to support most chemical processes. To study the features of changes in hematological and their integral indicators and to evaluate their informativeness for early prenosological diagnosis among workers in the production of catalysts and adsorbents. The results of a general blood test and integral hematological indices (leukocyte intoxication index as modified by B.A. Reis, allergization index and lymphocyte to neutrophil ratio index) were analyzed in 150 workers in the production of catalysts and adsorbents during periodic medical examinations. Results. A significant increase in the incidence of leukocytosis among workers in the main group was established (21.3%); red blood cell content (49.4%); hemoglobin (9.3%); hematocrit (38%); thrombocytopenia (5.3%); erythrocyte sedimentation rate (32%); intoxication index (65.5%); allergenicity index (47.8%) and lymphocyte to neutrophil ratio index (30.7%) ($p < 0.05$). Integral leukocyte indices are of informative and diagnostic value for identifying groups of workers with metabolic changes at the cellular level without clinical manifestations of diseases. The information content, simplicity, accessibility and regulation of the PME general blood test with the calculation of leukocyte indices allows us to recommend this type of examination for the formation of a “risk group” for further in-depth examination.

Keywords: production of catalysts and adsorbents, hematological parameters, intoxication indicators, markers disorders

На современном этапе развития общества актуальными остаются вопросы сохранения и укрепления здоровья трудоспособного населения России, как основной производительной силы, которая определяет экономическое развитие и национальную безопасность государства [1, 2]. Изучению возможностей и разработке научно обоснованных мероприятий, удлинению трудового

долголетия основной производительной силы общества придается особое, приоритетное значение в большинстве исследований. Особую актуальность приобретают вопросы профилактики, ранней донозологической диагностики в современных условиях [3, 4].

Катализаторное производство относится к категории вредных, поскольку в производственном процессе их получения используются разнообразные реагенты, кислоты и щелочи, выделяется абразивная силикатная пыль, некоторые технологические операции проводятся в помещениях с повышенной влажностью и температурой воздуха. Рабочие растворы (водные растворы жидкого стекла, сернокислого алюминия, сернокислого магния, серная кислота контактного способа) могут попадать на слизистые и кожные покровы, вызывая ожоги, раздражения, воспаление и другие реакции. Данные холодные растворы производства действуют на суставы пальцев, приводя к хроническим заболеваниям опорно-двигательного аппарата [5].

Кровотворная система человека способна реагировать на воздействия внешней среды, в том числе и производственной. По данным ряда авторов, разноуровневые изменения в периферической крови включены в механизм формирования адаптивных процессов организма при воздействии неблагоприятных факторов производства [6–8]. Длительный контакт с химическим агентом (четырёххлористый углерод, акрилаты, Zn, Mg, Ni, Bi, оксид углерода, бензол, амина-, хлор- и нитропроизводные бензола и др.) у работников нефтехимического и химического производства приводит к общим гематологическим реакциям. Разноуровневые изменения в составе периферической крови включены в механизм формирования адаптивных процессов организма работников при воздействии неблагоприятных факторов производства. Согласно современным опубликованным данным, вредные химические вещества, загрязняющие воздух рабочей зоны, способствуют формированию транзиторных неспецифических реакций и функциональных изменений множества показателей общего анализа крови. Определенные сочетания показателей периферической крови, представленные в виде разнообразных индексов, могут служить в качестве интегрального отражения состояния неспецифических механизмов формирования адаптации к меняющимся условиям среды. Благодаря информативности, методической доступности и простоте использования указанные показатели в условиях массовых обследований больших групп населения представляют возможности более полной характеристики и прогноза состояния здоровья на основе стандартного регламентированного исследования общего анализа крови [9, 10].

Цель работы – изучить особенности гематологических изменений и их интегральных показателей, оценить их инфор-

мативность для ранней донозологической диагностики у работников производства катализаторов и адсорбентов.

Материалы и методы исследования

Выполнены лабораторные обследования 150 работников производства катализаторов и адсорбентов в ходе проведения периодического медицинского осмотра (ПМО). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Возраст обследованных – от 29 до 64 лет (средний $46,3 \pm 3,8$ года). Обследованный контингент представлен мужчинами (60,6%) и женщинами (39,4%) по профессиям «оператор технологических установок», «аппаратчик по приготовлению химических растворов», «лаборант химического анализа». Подсчет форменных элементов гемограммы проведен на гематологическом анализаторе фирмы «Sysmex» 3-diff (Япония) с ручными методиками подсчета лейкоформулы и определения СОЭ, а также расчет лейкоцитарных индексов: интоксикации в модификации Б.А. Рейса, аллергизации и соотношения лимфоцитов к нейтрофилам [11–13]. В группу контроля включены 80 работников офиса того же предприятия. Обследуемая и контрольная группы сопоставимы по возрасту и полу. Каждый из показателей сопоставлялся с референсными интервалами (РИ), отмечалось, есть ли отклонение, анализировалось значение данного отклонения.

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistic 21.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных результатов свидетельствует о соответствии практически всех средних значений гемограммы референтным, исключение составляют лишь интегральные индексы – индекс интоксикации и индекс отношения лимфоцитов к нейтрофилам (табл. 1).

Проведенный анализ позволил установить достоверное увеличение частоты отклонений изученных показателей среди работников основной группы. Лейкоцитоз в основной группе выявлен у 21,3% рабочих относительно 9,1% группы контроля ($p < 0,05$). Содержание эритроцитов и гемоглобина за пределами нормы в основной группе – 49,4 и 9,3% соответственно, в контрольной – у 15,9 и 19,9% обследованных ($p < 0,05$). Показатели гематокрита, вышедшие за пределы нормы, отмечаются у 38% рабочих, среди работников офиса – 24,1% ($p < 0,05$).

Таблица 1

Общий анализ крови и интегральные гематологические индексы у работников производства катализаторов и адсорбентов ($M \pm m$)

Показатели	Работники основной группы, n = 150	Работники группы контроля, n = 80
Rbc (эритроциты), $10^{12}/л$	4,8±0,6**	4,6±0,5
	ткр. = 5,2 p < 0,001 Укр. = 7,3 p < 0,001	
Wbc (лейкоциты), $10^9/л$	7,6±0,4**	5,8±0,4
	ткр. = 7,3 p < 0,001 Укр. = 5,6 p < 0,001	
Hb (гемоглобин), г/л	154,6±12,7**	128,3±13,9
	ткр. = 2,7 p < 0,05 Укр. = 7,7 p < 0,001	
HCT (гематокрит)	44±3,6**	38,9±2,3
	ткр. = 7,3 p < 0,01 Укр. = 7,5 p < 0,001	
СОЭ (скорость оседания эритроцитов), мм/ч	11±0,9*	11,8±0,4
	ткр. = 5,0 p < 0,05 Укр. = 3,0 p < 0,05	
Tt (тромбоциты), $10^9/л$	243,9±20*	270,3±20,4
	ткр. = 3,1 p < 0,05 Укр. = 3,1 p < 0,05	
Показатели лейкоформулы		
Моноциты, %	5,8±0,5	5,9±0,6
	ткр. = 0,2 p > 0,05 Укр. = 1,0 p > 0,05	
Эозинофилы, %	2,0±0,2**	0,9±0,0
	ткр. = 7,0 p < 0,001 Укр. = 6,0 p < 0,001	
Нейтрофилы, %	60,2±4,9*	57,6±4,5
	ткр. = 2,6 p < 0,05 Укр. = 3,0 p < 0,05	
Лимфоциты, %	32,0±2,6**	36,5±4,1
	ткр. = 3,6 p < 0,05 Укр. = 4,1 p < 0,001	
Лейкоцитарные индексы		
ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации)	1,7±0,1**	1,4±0,1
	ткр. = 7,1 p < 0,001 Укр. = 6,0 p < 0,001	
ИА индекс аллергизации	1,0±0,1**	0,9±0,1
	ткр. = 3,3 p < 0,001 Укр. = 4,0 p < 0,001	
ИЛН индекс соотношения лимфоцитов к нейтрофилам	0,6±0,0**	0,7±0,1
	ткр. = 2,9 p < 0,001 Укр. = 7,0 p < 0,001	

Примечание. * – достоверность различий относительно группы контроля (p < 0,05), ** – достоверность различий относительно группы контроля (p < 0,001).

Тромбоцитопения в основной группе была выявлена у 5,3%, в контрольной группе снижение тромбоцитов наблюдается у 1,8% обследованных (p < 0,05). СОЭ повышено у 32,0% обследованных из основной группы и у 12,3% в контрольной (p < 0,05).

При анализе лейкоцитарной формулы установлено, что в основной группе сдвиги содержания нейтрофилов относительно физиологической нормы наблюдаются у 36,7%, в контрольной группе – у 24,5%. Снижение количества моноцитов (ниже 3%) обнаружено у 12,0% обследованных

основной группы, в группе контроля снижение наблюдается только у 2,2% (p < 0,05).

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) как показатель эндогенной интоксикации и остроты воспалительного процесса повышен (при норме до 1,3) у 65,5% представителей основной группы, в контрольной группе – у 41,6%. Индекс аллергизации у 47,8% работников основной группы, в контрольной группе изменения наблюдаются у 31,7%.

Индекс соотношения лимфоцитов к нейтрофилам изменен у 30,7% испытуемых основной группы и 20,0% контрольной (p < 0,05).

Таблица 2

Частота отклонения гематологических показателей и лейкоцитарных индексов у работников производства катализаторов и адсорбентов в зависимости от возраста (%)

Показатели	Выход за референсные значения	Возраст работников, лет			
		20–29	30–39	40–49	50 и старше
Hb (гемоглобин) г/л	> 160 г/л	0,0	1,2	3,3	2,6
	< 110 г/л	0,6	0,0	1,2	0,0
Rbc (эритроциты) 10 ¹² /л	< 4*10 ¹² /л	0,6	0,0	0,0	0,0
	> 5*10 ¹² /л	0,0	0,6	1,2	1,8
Wbc (лейкоциты) 10 ⁹ /л	< 4*10 ⁹ /л	0,0	0,6	0,0	0,0
	> 8*10 ⁹ /л	0,0	5,3	5,3	9,3
Нейтрофилы, %	< 45%	0,0	1,2	0,0	1,2
	> 72%	0,0	5,3	1,2	8,0
Лимфоциты, %	> 40%	0,0	1,2	1,2	3,3
	< 25%	0,0	1,2	0,6	1,2
Моноциты, %	> 9%	1,8	1,8	0,0	0,0
	< 4%	0,0	5,3	3,3	7,3
Tr (тромбоциты)10 ⁹ /л	> 320*10 ⁹ /л	0,0	1,8	1,8	3,3
	< 180*10 ⁹ /л	0,0	0,6	1,2	3,3
СОЭ, мм/ч	> 10 мм/ч	0,0	1,2	0,6	4,6
ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации)	> 1,3	0,6	18,0	16,0	30,6
ИА индекс аллергизации	> 1,08	0,6	4,0	10,6	12,6
	< 0,68	0,0	4,6	0,6	0,0
ИЛН индекс соотношения лимфоцитов к нейтрофилам	> 1,12	0,0	14,0	0,0	0,0
	< 0,4	0,6	0,0	7,4	19,3

Данные отклонения могут быть косвенным признаком ответной реакции со стороны костного мозга на воздействие токсических веществ в воздухе рабочей зоны производственных помещений и свидетельствовать о нарушении адаптационных систем, проявлении «системного воспалительного ответа» у лиц обследуемой группы.

На следующем этапе сформированы группы работников производства по возрастам. Наибольшее количество рабочих вошло в группу от 50 лет и старше – 71 чел. (47,3%), группы 30–39 и 40–49 лет – 36 (24,0%) и 37 (25,2%) чел. соответственно, в группе 20–29 лет – 5 (3,5%) чел. (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что наибольшее число отклонений (в особенности показатели ретикулоцитов и лейкоцитарных индексов) выявлено у рабочих возрастных групп 40–49 лет и от 50 лет и старше. Это те обследуемые, чей стаж работы на предприятии более 5 лет, соответственно, длительность воздействия химического фактора больше, чем в других возрастных группах.

Вероятно, что на фоне увеличения стажа работы и возраста снижаются защитные и адаптивные функции организма, увеличивается риск развития патологии органов и систем. Различный характер изменения лейкоцитарных индексов свидетельствует о том, что компенсаторно-приспособительные функции организма находятся у части обследуемых в состоянии напряжения, у других – ослабления, вероятно, как ответ на действие химического и других вредных факторов производства.

При анализе гематологических показателей крови и лейкоцитарных индексов в зависимости от профессии выходы за пределы физиологических норм выявляются среди всех представителей обследуемых профессий, но чаще у операторов и аппаратчиков производства, при этом лейкоцитоз чаще выявляется у операторов (10,0%). Снижение содержания эритроцитов (17,3%) и гемоглобина (4,6%) среди операторов выше, чем у аппаратчиков и лаборантов (табл. 3).

Гематологические показатели и лейкоцитарные индексы у работников производства катализаторов и адсорбентов в зависимости от профессии (абс., %)

Показатели	Выход за референсные значения	Основная группа n = 150						Группа контроля	
		Оператор n = 77 (51%)		Лаборант n = 37 (25%)		Аппаратчик n = 36 (26%)		Работники офиса n = 80	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Hb (гемоглобин) г/л	> 160 г/л	2	1,3	0	0,0	0	0,0	11	13,7
	< 110 г/л	7	4,6	3	2,0	3	2,0	5	6,2
		$\chi^2 = 3,6$ (p < 0,05)		$\chi^2 = 12,7^{**}$ (p < 0,001)		$\chi^2 = 12,7^{**}$ (p < 0,001)			
Rbc (эритроциты) 10 ¹² /л	< 4*10 ¹² /л	26	17,3	4	2,6	19	12,6	9	11,2
	> 5*10 ¹² /л	8	5,3	13	8,6	4	2,6	15	18,7
		$\chi^2 = 6,7^*$ (p < 0,05)		$\chi^2 = 12,7^*$ (p < 0,05)		$\chi^2 = 8,7^*$ (p < 0,05)			
Wbc (лейкоциты) 10 ⁹ /л	< 4*10 ⁹ /л	4	2,6	0	0,0	2	1,3	2	2,5
	> 8*10 ⁹ /л	18	12,0	7	4,6	9	6,0	5	6,2
		$\chi^2 = 9,9^*$ (p < 0,05)		$\chi^2 = 0,5$ (p > 0,05)		$\chi^2 = 4,4^*$ (p < 0,05)			
Нейтрофилы, %	< 45%	16	10,6	2	1,3	1	0,65	12	15,0
	> 72%	7	4,6	5	3,3	6	4,0	7	8,7
		$\chi^2 = 0,06$ (p > 0,05)		$\chi^2 = 11,2^*$ (p < 0,05)		$\chi^2 = 4,1^*$ (p < 0,05)			
Лимфоциты, %	> 40%	7	4,6	5	3,3	5	3,3	15	18,7
	< 25%	7	4,6	3	2,0	7	4,6	11	13,7
		$\chi^2 = 16,2^{**}$ (p < 0,001)		$\chi^2 = 15,9^{**}$ (p < 0,001)		$\chi^2 = 6,7^*$ (p < 0,05)			
Моноциты, %	> 9%	1	0,6	2	1,2	5	3,3	2	2,5
	< 3%	8	5,3	1	0,6	1	0,6	0	0,0
		$\chi^2 = 12,1^{**}$ (p < 0,001)		$\chi^2 = 9,3^*$ (p < 0,05)		$\chi^2 = 16,0^{**}$ (p < 0,001)			
Tr, 10 ⁹ /л	> 320*10 ⁹ /л	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,2
	< 180*10 ⁹ /л	2	1,2	2	1,2	1	0,6	1	1,2
		$\chi^2 = 4,5^*$ (p < 0,05)		$\chi^2 = 3,8^*$ (p < 0,05)		$\chi^2 = 9,6^*$ (p < 0,05)			
СОЭ, мм/ч	> 10 мм/ч	24	16,0	16	10,6	8	5,3	13	16,2
		$\chi^2 = 0,2$ (p > 0,05)		$\chi^2 = 0,3$ (p > 0,05)		$\chi^2 = 5,1^*$ (p < 0,05)			
ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации)	> 1,3	50	33,3	22	14,6	26	17,3	33	41,25
		$\chi^2 = 19,6^{**}$ (p < 0,001)		$\chi^2 = 5,6^*$ (p < 0,05)		$\chi^2 = 13,7^{**}$ (p < 0,001)			
ИА индекс алергизации	> 1,08	31	20,6	13	8,6	14	9,3	15	18,7
	< 0,68	5	3,3	5	3,3	4	2,6	10	12,5
		$\chi^2 = 2,5$ (p > 0,05)		$\chi^2 = 5,4^*$ (p < 0,05)		$\chi^2 = 6,2^*$ (p < 0,05)			
ИЛН индекс соотношения лимфоцитов к нейтрофилам	> 1,12	21	14,0	8	5,3	11	7,3	10	12,5
	< 0,4	2	1,3	2	1,3	2	1,3	6	7,5
		$\chi^2 = 15,5^{**}$ (p < 0,001)		$\chi^2 = 8,07^*$ (p < 0,05)		$\chi^2 = 4,4^*$ (p < 0,05)			

Примечание. * – достоверность различий с группой контроля (p < 0,05), ** – достоверность различий с группой контроля (p < 0,001).

По результатам исследования нами выявлены разнонаправленные сдвиги гемограммы у обследованной группы работников. Показатели красной крови демонстрируют более выраженную тенденцию к угнетению среди операторов и аппаратчиков, что можно объяснить развитием «химического иммунитета» – защитной реакции организма на воздействие токсинов с участием гепатобилиарной системы. Возможно, данные отклонения связаны с тем, что среди профессий аппаратчик и оператор больше рабочих из возрастных групп 40–49 лет и 50 и старше, чей стаж более 5 лет и длительность контакта с вредными веществами производства больше, чем у представителей других возрастных групп. Также можно наблюдать тенденцию изменения со стороны показателей белой крови и ее раздражения как защитную реакцию организма на вредные вещества в воздухе рабочей зоны. Следует учитывать возможность комбинированного комплексного действия нескольких производственных (и непроизводственных) факторов. Выявленные отклонения могут свидетельствовать о снижении защитных сил организма работников, возникающем под влиянием вредных веществ химического производства, что впоследствии может приводить к развитию профессиональных заболеваний крови и других систем организма. Изученные методы могут быть рекомендованы для донозологической диагностики изменений внутренней среды организма, а именно интоксикационно-воспалительного синдрома, который может формироваться как ответ на воздействие вредных веществ в воздухе производственной зоны и стать предпосылкой для развития хронических заболеваний у представителей каталитического производства.

Заключение

Интегральные лейкоцитарные индексы имеют информативную и диагностическую ценность для выявления групп работников с наличием метаболических изменений на клеточном уровне без клинических проявлений заболеваний.

Информативность, простота, доступность и регламентированность при проведении ПМО общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарных индексов позволяет

рекомендовать данный вид обследования для формирования «группы риска» для дальнейшего углубленного обследования.

Список литературы

1. Бакиров А.Б. Проблемы сохранения здоровья работающего населения в Республике Башкортостан // Медицина труда и экология человека. 2016. № 4. С. 5–6.
2. Измеров Н.Ф. Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г. («Стратегия 2020») и сохранение здоровья работающего населения России // Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 3. С. 1–8.
3. Слепцова А.И., Бакиров А.Б., Масыгутова Л.М. Состояние периферической крови как показатель ранних нарушений здоровья у работников современных предприятий добычи и переработки нефти. Современное состояние вопроса // Здоровье населения и среда обитания. 2017. № 11. С. 25–28.
4. Тимашева Г.В., Бакиров А.Б., Валеева Э.Т., Репина Э.Ф. Лабораторные биомаркеры в диагностике состояния здоровья работников, подвергающихся воздействию химических факторов // Здоровье населения и среда обитания. 2016. № 1. С. 14–17.
5. Ершов Д.С., Хафизов А.Р., Мустафин И.А., Станкевич К.Е., Ганцев А.В., Сидоров Г.М. Современное состояние и тенденции развития процесса каталитического крекинга // Фундаментальные исследования. 2017. № 12. С. 282–286.
6. Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А., Шпагина Л.А., Зуева М.А. Отдаленные гематологические синдромы у больных с профессиональными заболеваниями от воздействия вредных гематотропных факторов // Сибирский медицинский журнал. 2017. № 32. С. 52–55.
7. Тимашева Г.В., Масыгутова Л.М., Бакиров А.Б. Интегральные лейкоцитарные индексы при оценке интоксикации в условиях воздействия химических факторов // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 9. С. 190–191.
8. Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А., Шпагина Л.А., Карева Н.П., Котова О.С., Зуева М.А., Горобей А.М., Камнева Н.В. Эволюционные особенности гематологических синдромов заболеваний крови от воздействия вредных производственных факторов // Медицина труда и промышленная экология. 2019. № 1. С. 45–50. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-1-45-50.
9. Банзаракшеев В.Г. Лейкоцитарные индексы как способ оценки эндогенной интоксикации организма // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 3. С. 390–391.
10. Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Тицкая Е.В. Лейкоцитарные индексы у больных бронхиальной астмой: информативная значимость использования. Терапевтический архив // 2021. № 93–3. С. 273–278. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200653.
11. Писарев В.Ю. Лейкоцитарный индекс интоксикации при различных видах тонзиллярной патологии // Вестник оториноларингологии. 2000. № 1. С. 32–33.
12. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерий оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения // Острые и неотложные состояния в практике врача. 2009. № 6. С. 3–12.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.366-002-089.87-072.1

**ТОКИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2018:
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА
(БЕЗОПАСНЫЕ ЭТАПЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ
ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПРИ ОСТРОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ)**

¹Сопуев А.А., ²Мамакеев К.М., ³Жортучиев Р.К.,

¹Белеков Т.Ж., ¹Эрнисова М.Э., ³Апсаматов Р.Р.

¹Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек,
e-mail: sopuev@gmail.com;

²Национальный хирургический центр имени М.М. Мамакеева, Бишкек,
e-mail: nscbishkek@gmail.com;

³Ошская межобластная объединенная клиническая больница, Ош, e-mail: riz_81@mail.ru

Острый холецистит – одна из самых распространенных патологий органов брюшной полости, требующая в большинстве случаев экстренного хирургического вмешательства. При наличии выраженной инфильтрации тканей и спаечного процесса при проведении лапароскопической холецистэктомии могут возникнуть технические трудности. В 2007 г. были разработаны Токийские рекомендации (ТР) по лечению острого холецистита различной степени тяжести. В последующем Токийские рекомендации были пересмотрены и дополнены в 2013 и 2018 гг. Основные принципы ТР – это исключение повреждения желчных протоков, в частности сосудисто-билиарного повреждения. Немаловажное значение имеют представленные в Токийских рекомендациях 2018 г. критерии оценки безопасности (КОБ) для оценки возможности проведения лапароскопической холецистэктомии. В данной статье изложены безопасные этапы проведения лапароскопической холецистэктомии при остром холецистите с выраженным инфильтративным и спаечным процессом, также представлены альтернативные варианты хирургического лечения при сложной лапароскопической холецистэктомии, такие как субтотальная холецистэктомия, холецистэктомия «от дна» и показание к переходу к открытой конверсии. При сочетании конкремента в общем желчном протоке и в желчном пузыре одноэтапное и двухэтапное лапаро-эндоскопическое хирургическое лечение являются безопасными и техническими выполнимыми.

Ключевые слова: острый холецистит, холецистэктомия, лапароскопическая холецистэктомия, Токийские рекомендации, борозда Рувьера, критическая оценка безопасности

**TOKYO RECOMMENDATIONS 2018:
SURGICAL TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS
(SAFETY CRITERIA FOR LAPAROSCOPIC
CHOLECYSTECTOMY FOR ACUTE CHOLECYSTITIS)**

¹Sopuev A.A., ²Mamakeev K.M., ²Zhortuchiev R.K.,

¹Belekov T.Zh., ¹Ernisova M.E., ³Apsamatov R.R.

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: sopuev@gmail.com;

²National Surgical Center named after M.M. Mamakeev, Bishkek, e-mail: nscbishkek@gmail.com;

³Osh Interregional United Clinical Hospital, Osh, e-mail: riz_81@mail.ru

Acute cholecystitis is one of the most common pathologies of the abdominal organs, requiring emergency surgical intervention in most cases. In the presence of severe tissue infiltration and adhesions, technical difficulties may arise during laparoscopic cholecystectomy. In 2007, the Tokyo Guidelines (TR) were developed for the treatment of acute cholecystitis of varying severity. Subsequently, the Tokyo Recommendations were revised and supplemented in 2013 and 2018. The basic principles of TR are the exclusion of damage to the bile ducts, in particular vascular-biliary damage. Of no small importance are the safety assessment criteria (SAC) presented in the 2018 Tokyo Guidelines for assessing the possibility of performing laparoscopic cholecystectomy. This article outlines the safe stages of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis with severe infiltrative and adhesive processes, and also presents alternative surgical treatment options for complex laparoscopic cholecystectomy, such as subtotal cholecystectomy, cholecystectomy “from the bottom” and indications for switching to open conversion. When a stone is combined in the common bile duct and in the gallbladder, one-stage and two-stage laparo-endoscopic surgical treatment is safe and technically feasible.

Keywords: acute cholecystitis, cholecystectomy, laparoscopic cholecystectomy, Tokyo Guidelines, Rouvier’s sulcus, critical safety assessment

Лапароскопическая холецистэктомия была впервые выполнена Mühe в 1985 г. Впоследствии та же процедура с использованием видеолапароскопа, которая использует-

ся сегодня, была проведена Mouret в 1987 г. [1]. В 1992 г. многие хирурги пришли к выводу, что лапароскопическая холецистэктомия является мини-инвазивным и эффективным

методом лечения желчнокаменной болезни [2]. Учитывая то, что операция выполняется дистанционно с помощью видеображений и что нет тактильного контакта с тканями, у некоторых пациентов с острым холециститом с выраженным перипузырным инфильтратом выполнить лапароскопическую холецистэктомию сложно. В рекомендациях Американского общества эндоскопических хирургов от 1993 г., острый холецистит был описан как относительное противопоказание для лапароскопической холецистэктомии [3]. Но последующие достижения в области лапароскопического оснащения и усовершенствования хирургической техники привели к расширению показаний для лапароскопической холецистэктомии. Критерии для оценки тяжести острого холецистита были впервые изложены в 2007 г. в виде рекомендаций по лечению острого холецистита различной степени тяжести [4], в последующем эти рекомендации подверглись незначительным изменениям при пересмотре в 2013 г. [5]. В Токийских рекомендациях 2007 г. (TR07) и Токийских рекомендациях 2013 г. (TR13) лапароскопическая холецистэктомия применялась при I и II степени тяжести острого холецистита. Однако применение при II степени зависело от наличия определенного оснащения и владения передовыми методами в лапароскопической хирургии; а при III степени лапароскопическая холецистэктомия должна была выполняться только после дренирования желчного пузыря (ЖП). В обновленном Токийском руководстве 2018 г. (TR18), которое основано на различных отчетах, опубликованных после Токийского руководства (TR13), включая крупномасштабное совместное японско-тайваньское исследование [6], было изменено на «Если и пациент, и учреждение, в котором будет проводиться операция, выполняются в соответствии со строгими условиями, лапароскопическая холецистэктомия может также выполняться как простая процедура при определенных условиях в случаях III степени» [7].

По мере того, как лапароскопическая холецистэктомия стала более широко применяться, известно, что нередко происходит повреждение желчных протоков (ПЖП), и прогнозы пациентов, которые страдали от сосудисто-билиарного повреждения (СБП), были неблагоприятными [8]. Сложность при остром холецистите во время операции сильно варьируется в зависимости от степени инфильтрации. Известно, что риск повреждения желчных протоков увеличивается соответственно тяжести острого холецистита [9]. В Токийских рекомендациях 2013 г. были предприняты по-

пытке оценить интраоперационные находки как объективные индикаторы сложности операции [10]. В опросе, проводившемся Delphi, 614 хирургам из Японии, Кореи, Тайваня, США и других стран были представлены 29 клинических случаев, которые могли быть связаны с риском повреждения желчных протоков, их спросили, какие из этих результатов они считают наиболее важными [11]. Рекомендации, данные в TR 2013 г. по безопасным этапам лапароскопической холецистэктомии, основанные на согласованных показателях хирургической сложности, считаются важными рекомендациями по снижению ятрогенных повреждений. Крайне важно избегать любого повреждения желчных протоков и сосудисто-билиарных повреждений во время проведения лапароскопической холецистэктомии независимо от степени тяжести острого холецистита. Поэтому нами представлены безопасные этапы и процедуры экстренной помощи, которые важны при выполнении лапароскопической холецистэктомии для лечения острого холецистита. Также нами исследованы стратегии лечения в случае наличия холедохолитиаза, а также вопрос о том, показана ли недавно разработанная хирургия редуцированного порта при остром холецистите.

Цель исследования – основываясь на данных рандомизированных клинических исследований и анализа Токийских рекомендаций 2013 г., обосновать безопасные этапы лапароскопической холецистэктомии при остром холецистите с выраженным инфильтративным процессом.

Вопрос 1. Каковы показатели хирургической сложности лапароскопической холецистэктомии по поводу острого холецистита?

Тяжелое воспаление желчного пузыря и окружающих его тканей увеличивает как сложность лапароскопической холецистэктомии, так и частоту послеоперационных осложнений. Предполагаемая частота серьезных осложнений, таких как ПЖП и СБП, в 2–5 раз выше при лапароскопической холецистэктомии, чем при открытой холецистэктомии [12, 13]. В одном из исследований выявлено, что индекс массы тела, отключенный желчный пузырь на предоперационной холангиографии, длина пузырного протока и результаты ультразвуковой диагностики и компьютерной томографии были включены в пять факторов, которые значительно повлияли на длительность лапароскопической холецистэктомии [14]. Метаанализ собранных результатов этих наблюдательных исследований установил, что утолщение стенки желчного пузыря

(> 4–5 мм) на ультразвуковом исследовании, мужской пол, пожилой возраст и ожирение являются факторами риска перехода к открытой конверсии [15]. Недавнее исследование показало, что частота перехода к открытой лапаротомии и частота осложнений была значительно выше в случаях II и III степени тяжести острого холецистита по сравнению со случаями I степени [16].

Исходя из этих данных, уровень сложности во время проведения лапароскопической холецистэктомии можно предсказать на основе вышеперечисленных факторов, включающих данные предоперационной визуализации, результаты общеклинических исследований, а также степень тяжести. Некоторые исследования, определяющие длительность лапароскопической холецистэктомии и ее сложность, также обнаружили, что, если хирургическое вмешательство было выполнено в течение 72 ч после появления клиники острого холецистита, было меньше осложнений, операция была короче, а хирургическая сложность была ниже [17, 18].

Данные опроса японских, корейских и тайваньских экспертов показали, что длительность операции, которая часто используется в качестве показателя хирургической сложности, в значительной степени зависит от навыков и опыта оперирующего хирурга и что критерии перехода к открытой холецистэктомии у разных хирургов различаются [10, 19, 20].

Вопрос 2. Какие оперативные вмешательства являются альтернативой сложной лапароскопической холецистэктомии при остром холецистите?

В Токийских рекомендациях 2013 г. переход в открытую холецистэктомию был единственной рекомендацией в случаях острого холецистита, при которых лапароскопическая холецистэктомия была затруднена. Ниже предлагаются альтернативные методы лапароскопической холецистэктомии без перехода в открытую холецистэктомию.

Субтотальная холецистэктомия

Субтотальная холецистэктомия включает в себя проведение разреза в желчном пузыре, аспирацию содержимого, а затем удаление как можно большей части стенки желчного пузыря и обработку культи вместо удаления всего желчного пузыря, что используется со времен открытой холецистэктомии [21]. Предыдущие исследования не проводили четкого различия между частичной и субтотальной холецистэктомией, и ситуация была запутана. Strasberg и др. обозначили все процедуры, при которых удаляется большая часть стенки желчного пузыря, как субтотальную (а не частичную)

резекцию и предложили, чтобы резекция только дна называлась «фундэктомией». Субтотальная холецистэктомия считается «восстанавливающей», когда остается закрытый остаток желчного пузыря, и «фенестрирующей», когда остаток остается открытым или внутреннее отверстие пузырного протока закрыто [22].

Согласно систематическому обзору и метаанализу, несмотря на то, что послеоперационное желчеистечение было более распространенным после лапароскопической субтотальной холецистэктомии по сравнению с открытой конверсией, частота поврежденных желчных протоков, послеоперационных осложнений, повторных операций и смертности была ниже [23, 24]. Большинству пациентов, у которых операция завершилась дренированием из-за того, что культи шейки желчного пузыря не была ушита, была проведена послеоперационная эндоскопическая ретроградная холангиография [24].

Переход к открытой конверсии

Ни одно рандомизированное контролируемое исследование не изучало достоинства и недостатки перехода к открытой холецистэктомии, но метаанализ показал, что открытая конверсия не влияла на частоту развития местных послеоперационных осложнений [25]. Тем не менее некоторые исследования показали, что, поскольку лапароскопическая холецистэктомия проводится чаще, а у хирургов меньше опыта в проведении открытой холецистэктомии, открытая конверсия не всегда может быть безопасной [18].

Холецистэктомия «от дна»

Процедура, при которой отделение желчного пузыря от печени начинается со дна желчного пузыря без первоначальной визуализации пузырной артерии и пузырного протока в треугольнике Кало, еще недостаточно изучена. Даже терминология еще не согласована с использованием таких терминов, как «дном вниз» и «от дна». Поиск в PubMed показывает, что наиболее часто используется «от дна». Если встречается сложный случай с тяжелым воспалением треугольника Кало, холецистэктомия «от дна» с субтотальной холецистэктомией может предложить вариант, который позволяет завершить холецистэктомию, избегая повреждения желчных протоков, в качестве альтернативы немедленному переходу на открытую холецистэктомию. Достоинства и недостатки метода холецистэктомии «от дна» были описаны в предыдущих исследованиях, и в нескольких сериях случаев было описано успешное использование данного метода [26]. В других исследованиях описана субтотальная холецистэктомия

в сочетании с холецистэктомией «от дна», начиная с ретроградной диссекции желчного протока [27–29].

Вопрос 3. Каковы важные моменты для избежания повреждения желчевыводящих путей при лапароскопической холецистэктомии по поводу острого холецистита?

Ранняя лапароскопическая холецистэктомия до фиброза: лапароскопическую холецистэктомию при остром холецистите следует проводить на ранней стадии, до развития выраженного воспаления и фиброза, чтобы избежать повреждения желчных протоков.

Создание КОБ: для безопасного выполнения лапароскопической холецистэктомии рекомендуется, чтобы три критерия критической оценки безопасности были достигнуты и отмечены в «тайм-ауте» перед клипированием или вырезанием структур.

Рассечение по поверхности желчного пузыря с использованием следующих ориентиров: если поверхность желчного пузыря трудно идентифицировать в треугольнике Кало, сначала следует попытаться идентифицировать поверхность желчного пузыря с дорсальной стороны шейки желчного пузыря. Если поверхность желчного пузыря по-прежнему сложно идентифицировать, следует использовать безопасные ориентиры. Основание сегмента 4 и свод борозды Рувьера следует использовать в качестве анатомических ориентиров, и любые хирургические вмешательства во время холецистэктомии следует выполнять выше линии, соединяющей эти два ориентира.

Вспомогательные процедуры: сообщалось, что промежуточная лапароскопическая или открытая холецистэктомия снижает риск повреждения желчных протоков.

Периоперационная визуализация: хотя нет доказательств ценности интраоперационной холангиографии, предоперационная магнитно-резонансная холангиопанкреатография, интраоперационная флуоресцентная холангиография и интраоперационное ультразвуковое исследование могут снизить риск повреждения желчных протоков.

При остром холецистите хирургическое вмешательство становится более трудным по мере прогрессирования фиброза в воспалительном процессе, поэтому рекомендуется раннее выполнение лапароскопической холецистэктомии [5, 30]. Было обнаружено, что ранняя лапароскопическая холецистэктомия вызывает меньше общих осложнений и сокращает длительность операции и общую стоимость [30, 31]. Поскольку повреждение желчных протоков встречается нечасто, некоторые исследования показали, что ранняя лапароскопическая холецистэк-

томия не влияет на риск ПЖП [30], тогда как другие обнаружили, что ранняя лапароскопическая холецистэктомия снижает риск ПЖП. Недавний метаанализ [31] и исследование сопоставления оценок предрасположенности показали, что ранняя лапароскопическая холецистэктомия приводила к значительно меньшему количеству случаев ПЖП и 50 % снижению случаев ПЖП [32].

Концепция критической оценки безопасности, предложенная Strasberg и др., была популяризирована во всем мире, и в анкетном опросе членов Британской ассоциации хирургов раскрытие КОБ было наиболее часто рекомендуемым вариантом для предотвращения интраоперационного повреждения желчных протоков. Хотя КОБ ценен для предотвращения повреждения желчных протоков, все еще требуется более широкое понимание этой концепции среди хирургов; оценка КОБ увеличивается [33], а фактическое время работы уменьшается за счет стационарного обучения.

Фиброз и спайки, окружающие желчный пузырь и в треугольнике Кало, могут быть тяжелыми при остром холецистите, вызывая трудности с определением местной анатомии и достижением КОБ. Если поверхность желчного пузыря или анатомия треугольника Кало неясны, следует рассмотреть возможность экстренной помощи. Безопасной процедурой является выявление борозды Рувьера и основания сегмента 4 и выполнение всех хирургических процедур выше воображаемой линии, соединяющей эти два ориентира. Сохранение плоскости рассечения на поверхности ГБ во время холецистэктомии имеет первостепенное значение, чтобы избежать повреждения прикорневых структур и паренхимы печени [28].

Если выраженный фиброз в треугольнике Кало препятствует безопасному завершению лапароскопической холецистэктомии с использованием или без использования техники осмотра дна желчного пузыря, повреждения желчных протоков можно избежать с помощью субтотальной лапароскопической холецистэктомии или открытой конверсии. В ретроспективном исследовании пациентов, перенесших субтотальную лапароскопическую холецистэктомию или открытую конверсию, повреждение желчных протоков возникло у 3,3 % пациентов, перенесших открытую конверсию, но ни у одного из пациентов, подвергшихся субтотальной лапароскопической холецистэктомии [34]. Промежуточную лапароскопическую холецистэктомию следует рассматривать как вариант, когда простая лапароскопическая холецистэктомия не может быть выполнена безопасно.

Сообщалось о том, что интраоперационная холангиография снижает риск повреждения желчных протоков, но ее эффективность не всегда постоянная [35, 36]. Однако важно отметить, что есть доказательства того, что интраоперационная холангиография может уменьшить степень повреждения. Периперационная холангиография, включая предоперационную магнитно-резонансную холангиографию, уменьшает количество осложнений и количество переходов в открытую конверсию, а лапароскопическое ультразвуковое исследование [37] и флуоресцентная холангиография могут предотвратить повреждение желчных протоков [38].

Вопрос 4. Каковы безопасные этапы лапароскопической холецистэктомии при остром холецистите?

Основываясь на недавнем консенсусе Delphi [11], авторы предложили следующие безопасные шаги при остром холецистите для проведения лапароскопической холецистэктомии.

– Шаг 1. Если напряженный желчный пузырь мешает обзору, его следует декомпрессировать путем аспирации иглой.

– Шаг 2. Эффективная ретракция желчного пузыря для определения плоскости для ЛХ в области треугольника Кало и определения ее границ.

– Шаг 3. Начинают диссекцию с заднего листка брюшины, покрывающего шейку желчного пузыря, обнажая поверхность желчного пузыря над бороздой Рувьера.

– Шаг 4. Сохранение плоскости расщепления на поверхности желчного пузыря на всем протяжении ЛХ.

– Шаг 5. Расщепление нижней части ложа желчного пузыря (не менее одной трети) для получения критического обзора безопасности.

– Шаг 6. Создание критической оценки безопасности.

Если существует риск повреждения желчных протоков, могут быть полезны интраоперационная холангиография, интраоперационное ультразвуковое исследование, интраоперационная визуализация индоцианиновой зеленой флуоресценции или другой метод визуализации для подтверждения хода желчных протоков и кровеносных сосудов, но единого мнения по этому поводу нет.

Если имеется выраженный фиброз и рубцевание в треугольнике Кало из-за воспаления и ретинированных желчных камней в месте впадения в пузырный проток или если невозможно получить КОБ, показывающий анатомически важные ориентиры, следует рассмотреть возможность экстренной процедуры.

Даже если воспаление отсутствует или слабо выражено, повреждение желчных протоков может возникнуть из-за неправильной идентификации. Требуется особая осторожность, чтобы ошибочно не идентифицировать общий желчный проток как пузырный проток.

Вопрос 5. Является ли одноэтапное лечение острого холецистита, связанного с камнем общего желчного протока, более эффективным, чем двухэтапное лечение?

Метаанализы [39] показали, что для сочетанного конкремента общего желчного протока и желчного пузыря одноэтапное (лапароскопическое исследование общего желчного протока плюс лапароскопическая холецистэктомия или интраоперационная лапароскопическая техника рандеву) и двухэтапное (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с последующей лапароскопической холецистэктомией) одинаково безопасны и выполнимы. Одно рандомизированное исследование [40] и один метаанализ [41] пришли к выводу, что одноэтапное лечение имеет более благоприятный исход. Однако в вышеупомянутых исследованиях сочетались пациенты с острой желчной коликой и больные, с острым холециститом, которые представляют собой два разных состояния. Ни в одной из этих серий не сообщается о заболеваемости и тяжести острого холецистита; поэтому в настоящее время трудно рекомендовать тот или иной способ для пациентов с острым холециститом. Частота камней в общем желчном протоке колеблется от 7,7 до 14,3 %, а вопрос о том, имеют ли пациенты с хроническим холангитом повышенный риск образования камней общего желчного протока, остается спорным. На сегодняшний день нет значимых предикторов для диагностики камней общего желчного протока, и предоперационная магнитно-резонансная холангиография, эндоскопическое ультразвуковое исследование и интраоперационная холангиография одинаково надежны [42].

Основываясь на рандомизированных клинических исследованиях, проведенных с 2010 г. [40], проведен метаанализ и не обнаружено существенной разницы в частоте успешности удаления камней из общего желчного протока, частоте осложнений и госпитальной летальности. С точки зрения пациента, ясно, что одноэтапное лечение предпочтительнее, так как требуется только одна операция, что, в свою очередь, приводит к более короткому пребыванию в больнице и меньшим затратам [39]. Существует также большое разнообразие систем оказания медицинской помощи и экономики/

политики здравоохранения по всему миру. Необходимо проведение хорошо спланированного крупномасштабного многоцентрового рандомизированного клинического исследования у пациентов с подтвержденным диагнозом острый холецистит (в соответствии с Токийскими рекомендациями), ассоциированного с камнями общего желчного протока.

Вопрос 6. Какова роль операции с мини-портом при остром холецистите?

Хирургия редуцированного порта не упоминалась в TP13. В текущих пересмотрах лапароскопическая холецистэктомия определяется как лечение первого выбора путем хирургического удаления. Лапароскопическая холецистэктомия стремится быть минимально инвазивной, насколько это возможно, при условии обеспечения безопасности. Операция с уменьшенным портом даже менее инвазивна, чем лапароскопическая холецистэктомия, и дает лучшие косметические результаты. Таким образом, в TP18 упоминается роль операции с уменьшенным портом как лапароскопической процедуры при остром холецистите.

В данном случае термин «операция с мини-портом» используется как общий термин для хирургических процедур, при которых размер или количество вводимых троакаров или количество кожных разрезов уменьшены по сравнению со стандартной лапароскопической методикой с целью снижения инвазивности и снижения косметического дефекта [43]. Эти исследования показывают, что операция по уменьшению портов при остром холецистите не имеет технических преимуществ, кроме косметических результатов. Хотя есть надежда, что в будущем показания к операции с уменьшенным портом будут расширены за счет разработки инструментов и усовершенствованных методов, на данный момент ее следует выполнять только у ограниченного числа пациентов.

При остром холецистите хирургическое вмешательство становится более трудным по мере прогрессирования фиброза в воспалительном процессе, поэтому рекомендуется раннее выполнение лапароскопической холецистэктомии. Выраженный фиброз в треугольнике Кало препятствует безопасному завершению лапароскопической холецистэктомии с использованием или без использования техники осмотра дна желчного пузыря. Повреждения желчных протоков можно избежать с помощью субтотальной лапароскопической холецистэктомии или с помощью открытой конверсии. Для сочетанного конкремента общего желчного протока и желчного пузыря одноэтапное (лапароскопическое исследование общего

желчного протока плюс лапароскопическая холецистэктомия или интраоперационная лапароскопическая техника «Рандеву») и двухэтапное (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с последующей лапароскопической холецистэктомией) одинаково безопасны и выполнимы.

Список литературы

1. Miyasaka Y., Nakamura M., Wakabayashi G. Pioneers in laparoscopic hepato-biliary-pancreatic surgery // *Journal Hepatobiliary Pancreatic Science*. 2018. Vol. 25. P. 109–111.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones // *Journal of Hepatology*. 2016. Vol. 65. P. 146–181.
3. De Mestral C., Rotstein O.D., Laupacis A., Hoch J.S., Zagorski B., Nathens A.B. A population-based analysis of the clinical course of 10304 patients with acute cholecystitis, discharged without cholecystectomy // *Journal of Trauma Acute Care Surgery*. 2013. Vol. 74. P. 26–30.
4. Alexander H.C., Bartlett A.S., Wells C.I., Hannam J.A., Moore M.R., Poole G.H., et al. Reporting of complications after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review // *HPB (Oxford)*. 2018. Vol. 20. P. 786–94.
5. Yamashita Y., Takada T., Strasberg S.M., Pitt H.A., Gouma D.J., Garden O.J., et al. TG13 surgical management of acute cholecystitis // *Journal Hepatobiliary Pancreatic Science*. 2013. Vol. 20. P. 89–96.
6. Endo I., Takada T., Hwang T.L., Akazawa K., Mori R., Miura F., et al. Optimal treatment strategy for acute cholecystitis based on predictive factors: Japan-taiwan multicenter cohort study // *Journal Hepatobiliary Pancreatic Science*. 2017. Vol. 24. P. 346–361.
7. Okamoto K., Suzuki K., Takada T., Strasberg S.M., Asbun H.J., Endo I., et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis // *Journal Hepatobiliary Pancreatic Science*. 2018. Vol. 25. P. 55–72.
8. Brunt L.M., Deziel D.J., Telem D.A., Strasberg S.M., Aggarwal R., Asbun H., et al. Safe cholecystectomy multi-society practice guideline and state of the art consensus conference on prevention of bile duct injury during cholecystectomy // *Annals of Surgery*. 2020. Vol. 272. P. 3–23.
9. Tornqvist B., Waage A., Zheng Z., Ye W., Nilsson M. Severity of acute cholecystitis and risk of iatrogenic bile duct injury during cholecystectomy, a population-based case-control study // *World Journal of Surgery*. 2016. Vol. 40. P. 1060–1067.
10. Iwashita Y., Ohya T., Honda G., Hibi T., Yoshida M., Miura F., et al. What are the appropriate indicators of surgical difficulty during laparoscopic cholecystectomy? Results from a Japan-Korea-Taiwan multinational survey // *Journal Hepatobiliary Pancreatic Science*. 2016. Vol. 23. P. 533–547.
11. Iwashita Y., Hibi T., Ohya T., Umezawa A., Takada T., Strasberg S.M., et al. Delphi consensus on bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: an evolutionary cul-de-sac or the birth pangs of a new technical framework? // *Journal Hepatobiliary Pancreatic Science*. 2017. Vol. 24. P. 591–602.
12. Fletcher R., Cortina C.S., Kornfield H., Varelas A., Li R., Veenstra B., et al. Bile duct injuries: a contemporary survey of surgeon attitudes and experiences // *Surgery Endoscopy*. 2019. Vol. 34. P. 3079–3084.
13. Boojj K.A.C., de Reuver P.R., van Dieren S., van Delden O.M., Rauws E.A., Busch O.R., et al. Long-term impact of bile duct injury on morbidity, mortality, quality of life, and work related limitations. *Annals of Surgery*. 2018. Vol. 268. P. 143–150.
14. Sakuramoto S., Sato S., Okuri T., Sato K., Hiki Y., Kakita A. Preoperative evaluation to predict technical difficulties of laparoscopic cholecystectomy on the basis of histological inflammation findings on resected gallbladder // *American Journal of Surgery*. 2000. Vol. 179. P. 114–121.

15. Hiromatsu T., Hasegawa H., Salamoto E., Komatsu S., Kawai K., Tabata T., et al. Preoperative evaluation of difficulty of laparoscopic cholecystectomy (in Japanese) // *Jpn Journal of Gastroenterology*. 2007. Vol. 40. P. 1449–1455.
16. Ambe P.C., Christ H., Wassenberg D. Does the Tokyo guidelines predict the extent of gallbladder inflammation in patients with acute cholecystitis? A single center retrospective analysis // *BMC Gastroenterology*. 2015. Vol. 15. P. 142–145.
17. Cho J.Y., Baron T.H., Carr-Locke D.L., Chapman W.C., Costamagna G., de Santibanes E., et al. Proposed standards for reporting outcomes of treating biliary injuries // *HPB (Oxford)*. 2018. Vol. 20. P. 370–378.
18. Zhu B., Zhang Z., Wang Y., Gong K., Lu Y., Zhang N. Comparison of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis within and beyond 72 h of symptom onset during emergency admissions // *World Journal of Surgery*. 2012. Vol. 36. P. 2654–2658.
19. Hibi T., Iwashita Y., Ohyama T., Honda G., Yoshida M., Takada T., et al. The “right” way is not always popular: comparison of surgeons’ perceptions during laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis among experts from Japan, Korea and Taiwan // *Journal Hepatobiliary Pancreatic Science*. 2017. Vol. 24. P. 24–32.
20. Sugrue M., Sahebally S.M., Ansaloni L., Zielinski M.D. Grading operative findings at laparoscopic cholecystectomy – a new scoring system // *World Journal of Emergency Surgery*. 2015. Vol. 10. P. 114–125.
21. Madding G.F. Subtotal cholecystectomy in acute cholecystitis // *American Surgery Journal*. 2015. Vol. 89. P. 604–607.
22. Strasberg S.M., Pucci M.J., Brunt L.M., Deziel D.J. Subtotal cholecystectomy-“fenestrating” vs “reconstituting” subtypes and the prevention of bile duct injury: definition of the optimal procedure in difficult operative conditions // *American Surgery Journal*. 2016. Vol. 222. P. 89–96.
23. Elshaer M., Gravante G., Thomas K., Sorge R., Al-Hamali S., Ebdewi H. Subtotal cholecystectomy for “difficult gallbladders”: systematic review and meta-analysis // *JAMA Surgery*. 2015. Vol. 150. P. 159–168.
24. Henneman D., da Costa D.W., Vrouenraets B.C., van Wagenveld B.A., Lagarde S.M. Laparoscopic partial cholecystectomy for the difficult gallbladder: a systematic review // *Surgical Endoscopy Journal*. 2013. Vol. 27. P. 351–358.
25. Borzellino G., Sauerland S., Minicozzi A.M., Verlato G., Di Pietrantonj C., de Manzoni G., et al. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results. *Surgical Endoscopy*. 2008. Vol. 22. P. 8–15.
26. Harilingam M.R., Shrestha A.K., Basu S. Laparoscopic modified subtotal cholecystectomy for difficult gall bladders: a single-centre experience // *Journal Minimal Access Surgery*. 2016. Vol. 12. P. 325–329.
27. Nasr M.M. An innovative emergency laparoscopic cholecystectomy technique; early results towards complication free surgery // *Surgical Endoscopy*. 2017. Vol. 21. P. 302–311.
28. Honda G., Hasegawa H., Umezawa A. Universal safe procedure of laparoscopic cholecystectomy standardized by exposing the inner layer of the subserosal layer (with video) // *Journal Hepatobiliary Pancreatic Science*. 2016. Vol. 23. P. 14–19.
29. Di Saverio S., Podda M., De Simone B., Ceresoli M., Augustin G., Gori A., et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines // *World Journal of Emergency Surgery*. 2020. Vol. 15. P. 27–32.
30. Chen H., Siwo E.A., Khu M., Tian Y. Current trends in the management of Mirizzi syndrome: a review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97. P. 91.
31. De Mestral C., Rotstein O.D., Laupacis A., Hoch J.S., Zagorski B., Alali A.S., et al. Comparative operative outcomes of early and delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a population-based propensity score analysis // *Annals of Surgery*. 2014. Vol. 259. P. 10–15.
32. Cao A.M., Eslick G.D., Cox M.R. Early laparoscopic cholecystectomy is superior to delayed acute cholecystitis: a meta-analysis of case-control studies. *Surgical Endoscopy*. 2016. Vol. 30. P. 1172–1182.
33. Chen C.B., Palazzo F., Doane S.M., Winter J.M., Lavu H., Chojnacki K.A., et al. Increasing resident utilization and recognition of the critical view of safety during laparoscopic cholecystectomy: a pilot study from an academic medical center // *Surgical Endoscopy*. 2017. Vol. 31. P. 1627–1635.
34. Kaplan D., Inaba K., Chouliaras K., Low G.M., Benjamin E., Lam L., et al. Subtotal cholecystectomy and open total cholecystectomy: alternatives in complicated cholecystitis // *American Surgery Journal*. 2014. Vol. 80. P. 953–955.
35. Slim K., Martin G. Does routine intra-operative cholangiography reduce the risk of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy? An evidence-based approach // *Surgical Endoscopy*. 2013. Vol. 150. P. 321–324.
36. de’Angelis N., Di Saverio S., Chiara O., Sartelli M., Martinez-Perez A., Patrizi F., et al. 2017 WSES guidelines for the management of iatrogenic colonoscopy perforation // *World Journal of Emergency Surgery*. 2018. Vol. 13. P. 98–105.
37. Gwinn E.C., Daly S., Deziel D.J. The use of laparoscopic ultrasound in difficult cholecystectomy cases significantly decreases morbidity // *Surgery*. 2013. Vol. 154. P. 909–915.
38. Pesce A., Piccolo G., La Greca G., Puleo S. Utility of fluorescent cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a systematic review // *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21. P. 7877–7883.
39. Nagaraja V., Eslick G.D., Cox M.R. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto-choledocholithiasis // *Journal Hepatobiliary Pancreatic Science*. 2014. Vol. 21. P. 896–901.
40. Koc B., Karahan S., Adas G., Tutal F., Guven H., Ozsoy A. Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study // *American Surgery Journal*. 2013. Vol. 206. P. 457–463.
41. Zhu H.Y., Xu M., Shen H.J., Yang C., Li F., Li K.W., et al. A meta-analysis of single-stage versus two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones // *Journal Hepatobiliary Pancreatic Science*. 2015. Vol. 39. P. 584–593.
42. Coccolini F., Catena F., Pisano M., Gheza F., Fagioli S., Di Saverio S., et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis // *Internal Journal of Surgery*. 2015. Vol. 18. P. 196–204.
43. Navarra G., Pozza E., Occhionorelli S., Carcoforo P., Donini I. One-wound laparoscopic cholecystectomy // *British Journal of Surgery*. 1997. Vol. 84. P. 695–672.

УДК 616.62-006-08-039.75

ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Улукбеков А., Амангельдиев А.А., Макимбетов Э.К.

*Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек,
e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Рак мочевого пузыря (РМП) является наиболее распространенной опухолью среди злокачественных новообразований мочевой системы. Ежегодно в мире регистрируют около 400 тыс. больных раком мочевого пузыря. Основными видами лечения являются хирургический, лучевой, химиотерапевтический методы, а также иммунотерапия. Выживаемость больных РМП зависит от многих факторов, таких как раннее обращение в специализированный стационар, стадии опухоли, возраста, а также биологических свойств опухоли. Паллиативная помощь заключается в облегчении страданий больного. Многие исследователи считают, что паллиативную помощь необходимо начинать с ранней стадии лечения. Паллиативная химиотерапия или лучевая терапия при распространенном РМП рекомендуется в руководствах по клинической практике. Схемы оказания медицинской помощи в обычной клинической практике недостаточно хорошо описаны. В этом обзоре описываются показатели использования паллиативной помощи и направления при распространенном РМП. Паллиативная помощь нечасто обсуждается во время лечения РМП, при этом пациенты и лица, осуществляющие за ними уход, выражают желание, чтобы паллиативная помощь обсуждалась чаще. Просвещение поставщиков услуг в области паллиативной помощи крайне важно для улучшения доступа пациентов с раком мочевого пузыря и лиц, осуществляющих уход за ними, к паллиативной помощи.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, лечение, цистэктомия, лучевая терапия, химиотерапия, паллиативная помощь

PALLIATIVE CARE FOR BLADDER CANCER

Ulukbekov A., Amangeldiev A.A., Makimbetov E.K.

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

Bladder cancer (BC) is the most common tumor among malignant neoplasms of the urinary system. Every year, about 400 thousand patients with bladder cancer are registered in the world. The main types of treatment are surgical, radiation, chemotherapeutic methods, as well as immunotherapy. The survival of patients with BC depends on many factors, such as early admission to a specialized hospital, the stage of the tumor, age, as well as the biological properties of the tumor. Palliative care consists in alleviating the sufferings of the patient. Many researchers believe that palliative care should be started at an early stage of treatment. Palliative chemotherapy or radiation therapy for advanced BC is recommended in clinical practice guidelines. The schemes of medical care in ordinary clinical practice are not well described. This review describes the indicators of the use of palliative care and referrals for widespread BC. Palliative care is not often discussed during the treatment of BC, while patients and caregivers express a desire for palliative care to be discussed more often. Educating palliative care providers is essential to improve access for bladder cancer patients and their caregivers.

Keywords: bladder cancer, treatment, cystectomy, radiation therapy, chemotherapy, palliative care

Рак мочевого пузыря (РМП) является наиболее распространенным видом злокачественной опухоли среди новообразований мочевыделительной системы. В мире ежегодно регистрируются около 400 тыс. первично выявленных больных РМП. Это довольно трудноизлечимая проблема, так как большинство пациентов поступают в специализированный стационар с запущенными или распространенными формами болезни. Часто гематурия является первым симптомом РМП. Основными методами лечения являются хирургический, лучевой и химиотерапия. Также в некоторых специализированных центрах используют иммунотерапию.

Целью настоящего обзора явилось изучение основных аспектов проведения паллиативной помощи больным с распространенным РМП по данным современных источников литературы.

Материалы и методы исследования

Поиск основных литературных источников проводился по компьютерной базе PUBMED за последние 10 лет. Использовались такие ключевые слова, как рак мочевого пузыря, цистэктомия, химиотерапия, лучевая терапия, паллиативная помощь.

Результаты исследования и их обсуждение

Nourhan Ismaeel и др. (2021) описали частоту и факторы, определяющие использование консультаций по паллиативной помощи пациентам, перенесшим радикальную цистэктомию. Был проведен ретроспективный обзор для выявления пациентов, перенесших цистэктомию по поводу РМП в период с сентября 2014 г. по июнь 2019 г. Основным результатом было получение паллиативной помощи, определяе-

мой как получение консультации по паллиативной помощи. Авторы оценили влияние на различные детерминанты использования паллиативной помощи, применив модель многомерной логистической регрессии. За период исследования 294 пациентам была выполнена радикальная цистэктомия. Из этих пациентов 29 (9,9%) получили паллиативную помощь. Среднее время от операции до консультации по паллиативной помощи составило 11,4 месяца. Консультации по паллиативной помощи были инициированы урологами в 32,1% случаев. При многофакторном анализе пациенты с большей вероятностью получали паллиативную помощь, если у них было заболевание pT3+ ($P < 0,001$), были повторно госпитализированы после операции ($P = 0,028$) или имели какие-либо серьезные осложнения после операции ($P = 0,025$). Авторы заключили, что количество консультаций по паллиативной помощи пациентам с запущенным РМП в данном учреждении выше, чем по другим популяционным оценкам. Большинство консультаций по паллиативной помощи были запрошены медицинскими онкологами, что подчеркивает возможность образовательных инициатив для онкологов-урологов, способствующих более раннему рассмотрению направлений на паллиативную помощь [1].

Немного ранее в другом исследовании Lee A. Nugar и др. (2019) описали частоту и детерминанты использования паллиативной помощи среди получателей медицинской помощи по программе Medicare с РМП и поставили цель стимулировать национальный диалог по улучшению скорординированной урологической, онкологической и паллиативной помощи пациентам со злокачественными новообразованиями мочеполовой системы. Используя данные эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов Medicare, авторы выявили пациентов с диагнозом мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) в период с 2008 по 2013 г. Основным результатом было получение паллиативной помощи, определяемой как наличие заявления, поданного специалистом по хоспису и паллиативной медицине. Авторы изучили факторы, определяющие использование паллиативной помощи, с помощью логистического регрессионного анализа. За период исследования у 7303 пациентов был диагностирован МИРМП и 262 (3,6%) получили паллиативную помощь. Из 2185 пациентов с прогрессирующим РМП, определяемым как заболевание T4, N+ или M+, 90 (4,1%) получили паллиативную помощь. Большинство паци-

ентов, получивших паллиативную помощь (> 80%), сделали это в течение 24 месяцев после постановки диагноза. При многофакторном анализе выяснилось, что пациенты, получавшие паллиативную помощь, с большей вероятностью были моложе, женского пола, имели выраженную сопутствующую патологию, проживали в центральной части США и перенесли радикальную цистэктомию в отличие от метода, шадящего мочевого пузыря. Скорректированная вероятность получения паллиативной помощи существенно не менялась с течением времени. Авторы резюмировали, что паллиативная помощь дает множество преимуществ пациентам с раком, включая повышение духовности, уменьшение симптомов, характерных для заболевания, и улучшение функционального состояния. Однако, несмотря на убедительные доказательства необходимости включения паллиативной помощи в стандартную онкологическую помощь, ее использование у пациентов с РМП является низким и составляет 4%. Это исследование дает консервативную базовую оценку текущего использования паллиативной помощи и должно послужить основой для дальнейшего изучения барьеров на пути оказания этой помощи на уровне врачей, пациентов и системы [2].

Роль иммунотерапии при раке уротелия мочевого пузыря быстро расширяется. С момента первоначального одобрения терапии второй линии для пациентов, которым предшествующая химиотерапия на основе платины не удалась, использование иммунотерапии ингибиторами контрольных точек быстро развивается. Существуют утвержденные показания для метастатического заболевания первой линии у пациентов, не получающих платину. PD-L1 – трансмембранный белок, лиганд к рецептору PD-1. При связывании с рецептором PD-1 на цитотоксических лимфоцитах блокирует их цитотоксическую активность. В норме участвует в физиологическом механизме подавления аутоиммунных реакций. При экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками данный лиганд участвует в механизмах ускользания опухоли от иммунного контроля. Кроме того, исследование поддерживающей иммунотерапии авелумабом показало положительные результаты с улучшением общей выживаемости, что также изменило стандарт лечения этих пациентов [3].

Действительно, паллиативная помощь недостаточно используется среди пациентов РМП, несмотря на рекомендации руководства и известные преимущества. Чтобы

выявить потенциальные барьеры, P. Filipo и др. (2023) попытались описать знания пациентов и лиц, осуществляющих уход, их отношение и опыт, связанные с паллиативной помощью. Они опросили 272 пациента с РМП и лиц, осуществляющих уход за ними, с помощью Сети по защите прав пациентов. В дополнение к сбору демографических, социально-экономических и клинических характеристик были использованы ранее изученные и валидированные анкеты о знаниях и убеждениях в области паллиативной помощи. Пациентам и лицам, осуществляющим уход, также были заданы вопросы об их опыте проведения консультаций по паллиативной помощи. Респонденты продемонстрировали очень точные знания об услугах паллиативной помощи. Отношение и убеждения, связанные с паллиативной помощью, были в целом положительными. Лица, осуществляющие уход, продемонстрировали лучшие знания и более позитивные убеждения в отношении паллиативной помощи по сравнению с пациентами. Несмотря на общее положительное отношение к паллиативной помощи, только 9% опрошенных прошли консультацию по паллиативной помощи в рамках своего плана лечения рака. Большинство пациентов с мышечно-инвазивным или метастатическим РМП хотели бы, чтобы их лечащие врачи обсудили вопрос о паллиативной помощи. Авторы сделали выводы: подгруппа пациентов с РМП обладает точными знаниями и позитивными убеждениями в отношении паллиативной помощи. Паллиативная помощь нечасто обсуждается во время лечения РМП, при этом пациенты и лица, осуществляющие за ними уход, выражают желание, чтобы паллиативная помощь обсуждалась чаще. Просвещение поставщиков услуг в области паллиативной помощи крайне важно для улучшения доступа пациентов с раком мочевого пузыря и лиц, осуществляющих уход за ними [4].

A. Ali и др. (2019) поставили цель: изучить эффективность паллиативной лучевой терапии органов малого таза (ПРТ) у пациентов с РМП и выявить факторы, связанные с исходом лечения. Пациенты с РМП (n = 241), получавшие ПЛТ, были выявлены ретроспективно в двух онкологических центрах в период с 2014 по 2017 г. Пациенты были стратифицированы по возрасту, стадии, состоянию работоспособности, сопутствующим заболеваниям, предшествующей химиотерапии, предшествующей лучевой терапии и протоколу лучевой терапии. Пациенты находились под наблюдением через 6 недель после лучевой терапии (ЛТ).

Была рассчитана медиана общей выживаемости (mOS) по последней фракции ЛТ. Смерть в течение 30 дней после ЛТ или незавершение лечения рассматривались как бесполезное лечение. Использовались различные протоколы ЛТ: 8 Гр в 1 фракции (11%), 21 Гр в 3 фракциях (15%), 20 Гр в 5 фракциях (18%), 36 Гр в 6 фракциях (36%) и от 27,5 до 30 Гр в 8–10 фракциях (18%). 38% пациентов имели неудовлетворительный статус работоспособности (статус работоспособности Восточной кооперативной онкологической группы ≥ 3), а у 46,5% были значительные сопутствующие заболевания (оценка сопутствующей патологии у взрослых – $27 \geq 2$). Медиана общей выживаемости (mOS) от последней фракции ЛТ составила 153 дня (0–1289 дней). Тридцатидневная смертность после ЛТ составила 18% (n = 44), а частота незавершенного планового лечения лучевой терапией составила 14% (n = 33). Информация о первом последующем наблюдении была доступна у 62% (n = 150) пациентов. Среднее время наблюдения составило 49 дней (14–238 дней). При первом наблюдении примерно через 6 недель после последней части ЛТ симптомы были зарегистрированы у 150 из 200 (75%) выживших пациентов; 80 из 150 (53%) пациентов сообщили об улучшении симптомов после лечения. Имелись значительные различия в выживаемости в зависимости от стадии, состояния работоспособности и сопутствующих заболеваний. Таким образом, каждый четвертый пациент либо не прошел запланированный курс ЛТ, либо умер в течение 30 дней лечения. Эти пациенты вряд ли получили бы максимальную пользу от лечения, но, возможно, испытывали побочные эффекты, делающие лечение бесполезным. Пациенты с хорошей работоспособностью и более ранней стадией заболевания выживали дольше. Следовательно, отбор пациентов и всесторонняя оценка имеют решающее значение при выборе подходящих пациентов для лечения [5].

Известно, что радикальная цистэктомия является стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП. При местнораспространенном раке стадии pT4 BCa онкологический исход неясен, но цистэктомия может быть необходима для паллиативного лечения. В период с 2008 по 2017 г. P. Maisch и др. (2021) выявили 76 из 905 пациентов, которым была проведена радикальная цистэктомия по поводу РМП pT4 BCa стадии. Физическое состояние пациентов оценивалось в соответствии с классификацией Американского общества анестезиологов (ASA). Для классификации частоты послеопераци-

онных осложнений использовалась шкала Клавье́на – Диндо. Переменные времени до события со статистикой логарифмического ранга были рассчитаны с использованием метода Каплана – Мейера. Средний возраст больных составил 74 года (диапазон 42–90). До операции физическое состояние оценивалось как неудовлетворительное у 40 (52%) пациентов (оценка ASA ≥ 3). В целом у 19 (25%) пациентов была стадия pT4b BCa, у 41 (54%) пациента были метастазы в лимфатических узлах (c/pN+) и у 14 (18%) пациентов были отдаленные метастазы (c/pM+). В течение 30 и 90 дней после операции у 21 и 30% пациентов соответственно развились тяжелые осложнения (степень Клавье́на – Диндо ≥ 3). В целом 30-дневная и 90-дневная смертность составили 9 и 11% соответственно. Более того, 86 и 75% пациентов, умерших в течение 30 и 90 дней после операции соответственно имели оценку ASA ≥ 3 . При среднем послеоперационном наблюдении в течение 8 месяцев (диапазон 0–85) 53 (70%) пациента умерли. В течение периода наблюдения 46% пациентов умерли из-за прогрессирующего заболевания, 16% умерли от неспецифической причины рака, а для 8% пациентов причина остается неизвестной. Медиана общей выживаемости и специфической для рака выживаемости составила 13,0 и 16,0 месяцев соответственно. В анализе подгрупп ASA-оценка ≥ 3 и гемоглобин $< 11,7$ г/дл были достоверно связаны с плохой выживаемостью. Статистически значимых различий между подгруппами обнаружено не было. Авторы заключили, что радикальная цистэктомия, выполненная пациентам с местнораспространенным РМП, ассоциирована с повышенным уровнем смертности в течение 90 дней после операции. Это исследование показало, что ASA-score является актуальным и легкодоступным инструментом для оценки состояния пациентов и послеоперационного исхода [6].

Паллиативная химиотерапия при распространенном РМП указана в рекомендациях по клинической практике из-за результатов, достигнутых в клинических испытаниях. Однако реальное лечение и результаты не были хорошо описаны. Поэтому A.G. Robinson и др. (2017) сообщили о проведении лечения и выживаемости, связанных с паллиативной химиотерапией. Популяционный онкологический регистр Онтарио был подключен к электронным записям о лечении, чтобы идентифицировать всех пациентов с РМП, получавших паллиативную химиотерапию в Онтарио в период с 1994 по 2008 г. Были определены схемы ле-

чения для тех пациентов, которые прошли лечение в региональных онкологических центрах. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость, специфичная для рака (BCR), определялись с момента начала паллиативной химиотерапии. Для определения факторов, связанных с ОВ и BCR, была использована модель пропорциональных рисков Кокса. Режим паллиативной химиотерапии был определен для 710 пациентов с РМП в провинции Онтарио в период с 1994 по 2008 г. Гемцитабин-цисплатин (Gem-Cis) был использован в 37% (261 из 710) случаев, гемцитабин-карбоплатин (Gem-Carbo) – в 14% (96 из 710), а MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатин) – в 8% (56 из 710). Другие схемы лечения были применены в 42% случаев. Доля случаев, получавших Gem-Cis, увеличилась за период исследования: 3% в 1994–1999 гг., 32% в 2000–2003 гг. и 52% в 2004–2008 гг. ($P < 0,001$). Медиана выживаемости и 5-летняя ОВ в зависимости от режима составила 10 месяцев и 16% для Gem-Cis, 7 месяцев и 6% для Gem-Carbo и 10 месяцев и 13% для MVAC соответственно. Многофакторный анализ с учетом возраста и сопутствующей патологии продемонстрировал улучшенную выживаемость при Gem-Cis и MVAC по сравнению с Gem-Carbo (отношение рисков 1,53; 95% доверительный интервал 1,19–1,98). Медиана выживаемости, связанная с паллиативной химиотерапией РМП в обычной практике, несколько ниже результатов, о которых сообщалось в клинических испытаниях. Однако в соответствии с результатами клинических испытаний доля пациентов, получающих паллиативную химиотерапию, достигнет долгосрочной выживаемости. Gem-Carbo ассоциируется с меньшей выживаемостью по сравнению с Gem-Cis и MVAC в обычной практике [7].

У пациентов с уротелиальным РМП, которые не подходят для химиотерапии, гематурия является катастрофическим состоянием. Авторы S.M. Ghahestani и N. Shakhssalim (2009) провели литературный обзор, посвященный гематурии при распространенном РМП. Несмотря на то, что не было зарегистрировано ни одного рандомизированного контролируемого исследования или проспективно спланированного исследования, имеющиеся серии случаев были достаточно выразительными, чтобы выстроить логический подход. Было изучено действие формалина. Формалин обладает серьезным побочным эффектом и рекомендуется только в особых случаях. Для ведения каждого случая выраженной гематурии

при РМП этиология кровотечения является наиболее важным определяющим фактором. Гематурию в контексте запущенных новообразований мочевого пузыря теперь можно эффективно лечить с меньшим количеством побочных эффектов, используя все доступные методы в рамках логичного целостного подхода [8].

Фактические данные показали, что у пациентов с раком мочевого пузыря диагноз ставится в гораздо более старшем возрасте по сравнению с пациентами с другими видами рака. Учитывая, что сопутствующие заболевания и слабость преобладают у пожилых пациентов с запущенным раком мочевого пузыря, их легко исключить из рандомизированных контролируемых исследований. Поскольку имеется мало фактических данных относительно инструментов оценки слабости, ведение таких пациентов остается сложной задачей. Эта слабость сильно проявляется при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. Несмотря на то, что радикальная цистэктомия является стандартом лечения рака мочевого пузыря, пожилым пациентам с потенциально излечимым мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря проводится интенсивное лечение. Однако верно и то, что радикальная цистэктомия часто не подходит для уязвимых или хрупких пациентов. Сохранение мочевого пузыря с помощью тримодальной терапии использовалось в качестве альтернативного варианта, но соответствующие критерии выбора для тримодальной терапии остаются неясными. Схемы лечения на основе цисплатина были первым выбором при запущенном заболевании среди подходящих пациентов. Более того, иммунотерапия, по-видимому, обладает одинаковыми преимуществами и переносимостью как у пожилых, так и у молодых пациентов. Кроме того, у пациентов с метастатическим заболеванием необходимо как можно раньше начинать паллиативные или поддерживающие вмешательства. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что слабость может играть ключевую роль в выборе методов лечения. Пожилым пациентам следует назначать стандартное лечение, основанное на слабости, а не на хронологическом возрасте. Кроме того, пожилым пациентам с раком мочевого пузыря необходимо пройти гериатрическое обследование для принятия правильного решения [9].

H. Han с коллегами (2021) поставили цель изучить тенденции и использование услуг паллиативной помощи (ПП) среди стационарных пациентов с метастатическим РМП. Был проведен ретроспективный

поперечный анализ с использованием данных национальной выборки стационарных пациентов за период с 2003 по 2014 г. Паллиативная помощь была определена в соответствии с Международной классификацией болезней девятого пересмотра, код V66.7. Демографические данные, сопутствующие заболевания, характеристики стационара, факторы, связанные с опухолью и лечением, были сопоставлены между пациентами с ПП и без него. Для изучения предикторов использования ПК была использована многофакторная логистическая регрессия. Из 131852 пациентов с метастатическим РМП 13224 (10,03%) получили ПП. Уровень заболеваемости РМП увеличился с 2,49% в 2003 г. до 28,39% в 2014 г. ($P < .0001$). Аналогичным образом, частота ПП у умерших увеличилась с 7,02% в 2003 г. до 54,86% в 2014 г. ($P < .0001$). Пациенты, получавшие ПК, были старше, предположительно белыми, имели больше сопутствующих заболеваний и более высокий риск групповой смертности, связанный с уточненным диагнозом. Предикторами ПП были возраст (отношение шансов [OR]: 1,02; 95% ДИ: 1,01–1,02; $P < .0001$), Medicaid (OR: 1,87; 95% ДИ: 1,54–2,26; $P < .0001$), и частные (OR: 1,61; 95% ДИ: 1,40–1,84; $P < .0001$) страхование, больницы на Западе (OR: 1,33; 95% ДИ: 1,10–1,61; $P = .0032$) и Среднем Западе (OR: 1,46; 95% ДИ: 1,22–1,75; $P = .0032$), крупные (OR: 1,32; 95% ДИ: 1,11–1,49; $P < .0001$) и экстремальный (ОШ: 2,37; 95% ДИ: 2,04–2,76; $P < .0001$) риск смертности. Химиотерапия и искусственная вентиляция легких были связаны с более низкими шансами использования ПП. Предикторы паллиативной помощи у умерших были аналогичны таковым у пациентов с раком мочевого пузыря в целом. Число обращений за паллиативной помощью при метастатическом РМП демонстрирует тенденцию к росту. Однако он по-прежнему остается очень низким. Различия в использовании ПП охватывали возраст, страховку и характеристики больниц при метастатическом РМП в Соединенных Штатах [10].

Известно, что саркопения влияет на осложнения, связанные с раком, и общую выживаемость. Однако влияние лечения рака на развитие или прогрессирование саркопии относительно неизвестно. Основной целью этого систематического обзора было определить распространенность и развитие саркопии среди людей с РМП. T.T.D. Hansen и др. (2021) был проведен систематический поиск в PubMed, Web of Science и EMBASE. Исследования с ≥ 2 оценками

саркопении имели право на включение. Были включены пять ретроспективных когорт, в общей сложности 438 участников. Исходная распространенность саркопении во всех исследованиях варьировала от 25 до 69%, а распространенность после лечения – от 50 до 81%. Средняя потеря мышечной массы составила от 2,2 до 10% в течение периода от 3 до 12 месяцев. Распространенность саркопении заметно возросла во время лечения у пациентов с РМП. Необходимы дальнейшие исследования влияния различных схем лечения на развитие саркопении и того, как эти изменения могут повлиять на функциональную способность и выживаемость. Последствия для сестринской практики: развитие саркопении важно понимать из-за ее негативно-го влияния на качество жизни, осложнения и смертность. Кроме того, понимание того, как развивается саркопения во время лечения, потенциально может улучшить планы медсестер по уходу за пациентами с раком мочевого пузыря в будущем [11].

Паллиативная химиотерапия при распространенном раке мочевого пузыря рекомендуется в руководствах по клинической практике. Схемы оказания медицинской помощи в обычной клинической практике были недостаточно хорошо описаны. A.G. Robinson и др. (2016) описали показатели использования химиотерапии и направления в медицинскую онкологию в течение последнего года жизни среди пациентов, умерших от рака мочевого пузыря. Популяционная когорта пациентов с РМП была выявлена из онкологического регистра Онтарио; в исследуемую популяцию вошли пациенты, умершие от рака мочевого пузыря в период с 1995 по 2009 г. Электронные записи о лечении и записи о выставлении счетов врачами были использованы для определения схем лечения и направления в медицинскую онкологию. Логарифмическая бинomialная и модифицированная регрессия Пуассона были использованы для изучения факторов, связанных с применением химиотерапии и консультацией врача-онколога. В общей сложности 8005 пациентов умерли от РМП, 25% (n = 1964) из которых получали химиотерапию в течение последнего года жизни. Использование ХТ было независимо связано с возрастом пациента, сопутствующими заболеваниями, социально-экономическим статусом, полом, периодом времени и регионом лечения. В общей сложности 68% (n = 5426) пациентов были осмотрены врачом-онкологом. Направление в медицинскую онкологию было связано с возрастом, сопутствующими заболеваниями, годом смерти. При применении хими-

отерапии наблюдались географические различия – от 18 до 30%, которые сохранялись и при скорректированном анализе. Авторы сделали выводы, что эффективность паллиативной химиотерапии, продемонстрированная в клинических испытаниях и рекомендованная в руководящих принципах, не нашла широкого применения на практике. Необходимо понимать, в какой степени предпочтения пациентов и факторы системы здравоохранения влияют на их использование. Доступ к приемлемым паллиативным системным методам лечения остается неудовлетворенной потребностью большинства пациентов, умирающих от РМП [12].

Заключение

Практические рекомендации рекомендуют на ранней стадии рассмотреть возможность оказания паллиативной помощи пациентам с распространенными злокачественными новообразованиями, и существует ограниченное количество исследований, касающихся использования паллиативной помощи пациентам с распространенными формами рака мочевого пузыря. Для паллиативной помощи могут быть использованы химиотерапии, лучевая терапия, паллиативные операции, а также иммунотерапия. Безусловно, паллиативная помощь включает и психологическую поддержку как самим пациентам, так и семьям. Паллиативная помощь значительно облегчает страдания больных, улучшает психологическое состояние, уменьшает симптомы боли и повышает качество жизни больных.

Список литературы

1. Nourhan Ismaeel, Dattatraya Patil, Mehrdad Alemozafar, Christopher P. Filson, Viraj A. Master, Aaron Lay. Palliative care use among bladder cancer patients treated with radical cystectomy // *Urologic Oncology*. 2021. Vol. 39 (11). P. 788.e1–788.e6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.04.029.
2. Lee A. Hugar, Samia H. Lopa, Jonathan G. Yabes, Justin A. Yu, Robert M. Turner 2nd, Mina M. Fam, Liam C. MacLeod, Benjamin J. Davies, Angela B. Smith, Bruce L. Jacobs. Palliative care use amongst patients with bladder cancer // *British Journal Urology International*. 2019. Vol. 123 (6). P. 968–975. DOI: 10.1111/bju.14708.
3. Rhea L.P., Mendez-Marti S., Kim D., Aragon-Ching J.B. Role of immunotherapy in bladder cancer // *Cancer Treatment Research Community*. 2021. Vol. 26. P. 100296. DOI: 10.1016/j.ctarc.2020.100296.
4. Filippou P., Hugar L.A., Louwers R., Pomper A., Chisolm S., Smith A.B., Gore J.L., Gilbert S.M. Palliative care knowledge, attitudes, and experiences amongst patients with bladder cancer and their caregivers // *Urology Oncology*. 2023. Vol. 41 (2). P. 108.e1–108.e9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.10.013.
5. Ali A., Song Y.P., Mehta S., Mistry H., Conroy R., Coyle C., Logue J., Tran A., Wylie J., Janjua T., Joseph L., Joseph J., Choudhury A. Palliative Radiation Therapy in Bladder Cancer-Importance of Patient Selection: A Retrospective Multicenter Study // *International Journal Radiation Oncology Biology Physics*. 2019. Vol. 1, Is. 105 (2). P. 389–393. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.2541.

6. Maisch P., Lunger L., Düwel C., Schmid S.C., Horn T., Gschwend J.E., Sauter A., Heck M.M. Outcomes of palliative cystectomy in patients with locally advanced pT4 bladder cancer // *Urology Oncology*. 2021. Vol. 39 (6), Is. 368.e11–368.e17. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.11.042.
7. Robinson A.G., Wei X., Vera-Badillo F.E., Mackillop W.J., Booth C.M. Palliative Chemotherapy for Bladder Cancer: Treatment Delivery and Outcomes in the General Population. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2017. Vol. 15 (4). P. 535–541. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.12.025.
8. Ghahestani S.M., Shakhssalim N. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review // *Urology Journal*. 2009. Vol. 6 (3). P. 149–156.
9. Hatakeyama S., Narita S., Okita K., Narita T., Iwamura H., Fujita N., Inokuchi J., Matsui Y., Kitamura H., Ohyama C. Management of bladder cancer in older patients // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2022. Vol. 3, Is. 52 (3). P. 203–213. DOI: 10.1093/jjco/hyab187.
10. Han H., Yu F., Wu C., Dai L., Ruan Y., Cao Y., He J. Trends and Utilization of Inpatient Palliative Care Among Patients With Metastatic Bladder Cancer. *Journal Palliative Care*. 2021. Vol. 36 (2). P.105–112. DOI: 10.1177/0825859720924936.
11. Hansen T.T.D., Omland L.H., von Heymann A., Johansen C., Clausen M.B., Suetta C., Pappot H., Rafn B.S. Development of Sarcopenia in Patients With Bladder Cancer: A Systematic Review. *Seminars Oncology Nurses*. 2021. Vol. 37 (1). P. 151108. DOI: 10.1016/j.soncn.2020.151108.
12. Wei X., Mackillop W.J., Peng Y., Booth C.M. Use of Palliative Chemotherapy for Advanced Bladder Cancer: Patterns of Care in Routine Clinical Practice // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016. Vol. 14 (3). P. 291–298. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0034.

УДК 616-022.12-033.1-008.3/5-06

ЭФФЕКТ ГИПЕРОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РЕСПИРАТОРНЫЙ И КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ

Хомякова Т.И., Макарова О.В., Мхитаров В.А., Хомяков Ю.Н.

НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика В.Б. Петровского»,

Москва, e-mail: tatkhom@yandex.ru

Гипероксия как системное воздействие на организм человека должна обеспечивать повышенное содержание кислорода в тканях организма. Гипероксия создается с лечебной целью при кислородной терапии, однако при продолжительной гипероксии развивается кислородное отравление. Более того, в последние годы было показано, что при использовании систем искусственной вентиляции легких повышается частота инфекционных заболеваний дыхательной системы и смертность больных. Важнейшим компонентом поддержания здоровья человека является нормобиом, то есть микробное сообщество, обеспечивающее жизненно важные функции организма хозяина. При глубоком повреждении микробиома, в том числе под действием высоких доз кислорода, в результате реализации механизмов поддержания микробного гомеостаза может сформироваться патобиом, который характеризуется стабильностью соотношения микробных компонентов при высоком содержании патогенных микроорганизмов и пониженном количестве «полезных» бактерий. Целью настоящего исследования была систематизация данных по воздействию гипероксии на респираторный и кишечный микробиом. В результате проведенного анализа литературы сделано заключение о том, что респираторный и кишечный микробиом представляют собой важный элемент в патогенезе повреждений, вызванных гипероксией. Предсуществующее наличие дисбиотических изменений должно рассматриваться как фактор риска развития осложнений, вызванных гипероксией.

Ключевые слова: респираторный микробиом, кишечный микробиом, гипероксия, патобиом, искусственная вентиляция легких, критические больные

Работа выполнена при финансировании и в рамках выполнения государственного задания FURG 2023 0038.

EFFECT OF HYPEROXIC EXPOSURE ON THE RESPIRATORY AND INTESTINAL MICROBIOME

Khomyakova T.I., Makarova O.V., Mkhitarov V.A., Khomyakov Yu.N.

Scientific Research Institute of Human Morphology named after academician A.P. Avtsyin

of the Russian Scientific Center of Surgery named after academician V.B. Petrovskiy,

Moscow, e-mail: tatkhom@yandex.ru

Hyperoxia as a systemic effect on the human body should provide an increased oxygen content in the tissues of the body. Hyperoxia is created for therapeutic purposes during oxygen therapy, but with prolonged hyperoxia oxygen poisoning develops. Moreover, in recent years it has been shown that the use of artificial ventilation systems increases the incidence of infectious diseases of the respiratory system and the mortality of patients. The most important component of maintaining human health is the normobiome, that is the microbial community providing vital functions of the host. Deep damage to the microbiome, including under the influence of high doses of oxygen, a pathobiome may be preform as a result of the implementation of machinery for maintaining microbial homeostasis, which is characterized by a stable ratio of microbial components with a high content of pathogenic microbes and a reduced number of "useful" bacteria. The aim of the review was to systematize data on the effects of hyperoxia on the respiratory and intestinal microbiome. As a result of the analysis of the literature, it was concluded that the respiratory and intestinal microbiome are important elements in the pathogenesis of damage caused by hyperoxia. The pre-existing presence of dysbiotic changes should be considered as a risk factor for the development of complications caused by hyperoxia.

Keywords: respiratory microbiome, intestinal microbiome, hyperoxia, pathobiome, artificial ventilation, critically ill patients

The work was carried out with funding and within the framework of the state task FURG 2023 0038.

Каждый вид микроорганизмов, населяющих пограничные поверхности в организме человека, приспосабливается к специфической среде. Численность отдельных представителей микробиома зависит от различных факторов, включая концентрацию кислорода, рН, окислительно-восстановительный потенциал, запасы питательных веществ, уровень секреции и перистальтики кишечника хозяина [1] и т.д. В норме кишеч-

ная микробиота, слизистый барьер и эпителиальный барьер представляют собой полноценный защитный механизм кишечника [2], который изменяется под влиянием внешних и внутренних факторов, включая степень насыщения крови кислородом.

Цель исследования – обобщить и систематизировать данные, касающиеся эффекта повышенной концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (гипероксия)

на состояние кишечного и респираторного микробиома.

Материалы и методы исследования

Литературный поиск по базам данным РИНЦ, Scopus и Web of Science, включая PubMed, Elibrary, Elsevier и др. Из 150 публикаций, найденных по ключевым словам «респираторный микробиом», «кишечный микробиом», «гипероксия», «патобиом», «искусственная вентиляция легких», «критические больные», к наиболее значимым были отнесены 34 статьи, которые были взяты для данного обзора.

Результаты исследования и их обсуждение

Общеизвестно, что при наличии нормобиома в ЖКТ хозяина кратковременные диоксигенные воздействия улучшают состояние организма аналогично другим стрессорным воздействиям, активирующим защитные системы организма в соответствии с теорией Селье [3]. В стабильных условиях микробиом как сообщество определяет активное состояние его отдельных компонентов. Непродолжительное изменение макроокружения приводит к кратковременным изменениям микробиома (дисбиозу) различной степени с возможностью последующего возвращения к первичному статусу. Длительно продолжающееся внешнее воздействие может привести к реформации и формированию патобиома, на уровне макроорганизма обычно ассоциированного с последующим развитием заболевания на уровне органа и всего организма в целом [4]. Нормобиом кишечника находится в динамическом равновесии с нормобиомом других органов, включая дыхательную систему. Динамическая идентификация микробных популяций (микробиоты) позволила доказать присутствие бактерий в здоровых легких, где было обнаружено приблизительно 2000 бактериальных геномов на 1 см² площади поверхности, в том числе представителей родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus* и *Haemophilus* [5]. Последующие исследования подтвердили наличие грибов (*Cladosporium* и *Aspergillus*) [6] и вирусов (включая анелловир, фаги *Gardnerella* и фаги *Lactobacillus*) [7]. По другим данным, в легких здорового человека чаще всего встречаются роды *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Lactertia*, *Pseudomonas*, *Leptotrichia*, *Schaalia*, *Candidatus*, *Protochlamydia spp.* [8]. Легочная микробиота тесно связана с развитием и прогрессированием различных видов респираторных заболеваний, таких как астма [9], хроническая обструктивная болезнь

легких (ХОБЛ) [10], муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, COVID-19 [11], рак легких [12]. Внешние абиотические условия, такие как курение, также могут нарушать легочную микробиоту [13].

Острое повреждение легких у человека гистопатологически характеризуется нейтрофильным альвеолитом, повреждением альвеолярного эпителия и эндотелия, образованием гиалиновых мембран и микрососудистыми тромбами. Происходит образование отеков, альвеолярный клиренс уменьшается вплоть до коллапса, повышается легочное сосудистое сопротивление, что реализуется в нарушениях газообмена и вентиляционно перфузионном несоответствии. В последние десять лет повысилась частота случаев применения искусственной вентиляции легких при различных операционных вмешательствах, а также при тяжелых формах заболеваний легких, включая COVID-19. Повреждение легких, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, может включать глубокую гипоксемию [14]. В этих случаях назначается механическая вентиляция легких, которая может привести к травматизации и усугубляется присоединением нарушения структуры респираторного микробиома [15].

Степень изменения структуры микробиоты легких при вирусных и бактериальных инфекциях органов дыхания коррелирует с тяжестью и продолжительностью заболевания [16]. Вдыхаемый кислород может вызывать тяжелое повреждение легких. Состав легочного микробиома определяется иммиграцией, элиминацией и относительной скоростью роста его членов; все эти явления резко изменяются при хроническом заболевании легких и в дальнейшем во время обострений. Обострения респираторных заболеваний могут являться случаями респираторного дисбиоза – нарушения респираторной микробной экосистемы с негативным воздействием на биологию хозяина. Респираторный дисбиоз провоцирует нарушение регуляции иммунного ответа хозяина, что, в свою очередь, изменяет условия роста микробов в дыхательных путях пациента, еще больше способствуя дисбиозу [16] и приводя к формированию легочного патобиома, структурно отличного от нормобиома.

Взаимосвязь респираторного и кишечного микробиома считается доказанным фактом. Заболевания легких обычно сопровождаются дисбиозом кишечной флоры и воспалительной реакцией. Кишечная флора и ее метаболиты прямо или косвенно участвуют в иммунной регуляции организма хозяина при заболевании легких [17].

В последние годы ряд исследователей склонны рассматривать гипероксию, которая применяется при оперативном вмешательстве, как фактор, повреждающий организм. Причинами периоперационной гипероксии могут быть коллапс одного легкого во время операции или введение кислорода для улучшения неврологических функций во время каротидной эндартерэктомии. Клиническое использование гипероксии может отрицательно повлиять на исходы различных неотложных состояний, включая обострение хронической обструктивной болезни легких, острые коронарные синдромы и инсульт. Негативные эффекты гипероксигенации могут проявиться после успешной сердечно-легочной реанимации [18].

Риск чрезмерного использования дополнительного кислорода у взрослых пациентов продемонстрирован в комплексном систематическом обзоре с участием 16000 пациентов в 25 рандомизированных контролируемых исследованиях, где исследователи сравнили два типа стратегии применения оксигенации у взрослых при сепсисе, критических заболеваниях, инсульте, травме, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности или экстренном хирургическом вмешательстве [19]. Избыточное использование кислорода увеличило как внутрибольничную, так и внебольничную смертность. Наибольшее увеличение риска было отмечено для внутрибольничной смертности. Результаты были одинаковыми для всех групп населения и типов оксигенации (чрезназальная вентиляция, маски для лица, инвазивная вентиляция) [19]. Полученные результаты привели к тому, что в руководствах были изменены целевые параметры, при применении оксигенации предлагается использовать целевые показатели насыщения от 90 до 96%.

В неонатологии токсические эффекты кислорода стали известны раньше, в связи с чем предпринимались постоянные усилия по достижению баланса между предотвращением негативных последствий как гипоксии, так и гипероксии у недоношенных новорожденных. Наиболее признанным является механизм свободнорадикального повреждения. Свободные радикалы повреждают капилляры эндотелия, создавая состояние гиперпроницаемости, которая может вызвать отек легких. Модуляции коагуляции и фибринолиза приводят к отложению фибрина и накоплению тромбоцитов, изменениям альвеолярно-капиллярной мембраны [20].

Вместе с тем значительную роль в развитии осложнений играет нарушение микробного гомеостаза. Было показано, что у па-

циентов в критическом состоянии, получающих искусственную вентиляцию легких, гипероксия обеспечивает селективное относительное преимущество в увеличении в составе микробиома ЖКТ респираторных микробов, толерантных к кислороду, включая *Staphylococcus aureus* [21]. Эти данные были подтверждены в экспериментах с использованием моделей новорожденных и взрослых мышей. Во время воздействия на мышью гипероксии бактериальные сообщества как в легких, так и в кишечнике были изменены, и эти сообщества способствовали кислород-индуцированному повреждению легких. Нарушение микробиоты легких и кишечника предшествовало повреждению легких, а изменения в микробных сообществах коррелировали с изменениями воспаления легких. Мыши, свободные от микробов, были защищены от вызванного кислородом повреждения легких, а системное лечение антибиотиками выборочно модулировало тяжесть вызванного кислородом повреждения легких у животных, содержащихся в обычных условиях, что позволяет предположить, что вдыхаемый кислород может изменить микробные сообщества легких и кишечника и что эти сообщества могут способствовать повреждению легких [21].

Механизм повреждающего действия гипероксии с точки зрения микробиома может быть обусловлен тем, что некоторые условно-патогенные анаэробные бактерии толерантны к повышению концентрации кислорода, в то время как рост строгих анаэробов при повышении pO_2 подавляется [22, 23]. При экспериментальных исследованиях более выраженные изменения были отмечены у мышей, у которых исходно были обнаружены индивидуальные отличия в микробиоме на уровне типа и вплоть до уровня операционных таксономических единиц (OTU) [24]. На уровне семейств нормобиом толстой кишки представлен преимущественно анаэробными бактериями, в том числе *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococceae*, в то время как *Lactobacillaceae* колонизируют тонкий кишечник и желудок. На уровне рода микробиом толстой кишки содержит более высокий процент *Bacteroides*, *Prevotella* и *Alistipes*, в то время как *Lactobacillus* населяют тонкий кишечник [24]. Концентрация кислорода вдоль кишечного тракта млекопитающих ниже, чем в других органах [25]. Кроме резкого снижения концентрации O_2 вдоль желудочно-кишечного тракта, существует также поперечный (вертикальный) градиент в тканях (от васкуляризированного подслизистого слоя

к бескислородному просвету кишки) [26], что, естественно, влияет на микроорганизмы, относящиеся к просветному компартменту и пристеночной его части, а также на эпителиальный слой и соседние клетки. Эпителиальные клетки, выстилающие слизистую оболочку кишечника, в норме существуют в среде с относительно низким pO_2 . Эпителиальные клетки кишечника приспособлены к «физиологической гипоксии», необходимой для правильного функционирования эпителия. Они обеспечивают физический и химический барьер для разделения микробиоты и защиты организма от патогенов, а также вносят свой вклад в гипоксическую среду кишечника, потребляя часть кислорода, поступающего из кровотока в результате митохондриального окислительного фосфорилирования – процесса, который необходим для производства АТФ и который модулируется молекулами микробиоты, такими как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [27]. Низкая доступность кислорода в кишечнике активирует ответные механизмы в этих клетках, приводящие к экспрессии генов, имеющих важнейшее значение для функционирования слизистого барьера, такие как соединительные белки, антимикробные пептиды и продукция слизи [28].

Степень повреждения респираторного микробиома у лиц с муковисцидозом коррелирует с прогрессированием заболевания. Гипероксия существенно влияет на респираторный микробиом при муковисцидозе. При культивировании мокроты от больных муковисцидозом в модельной среде при содержании кислорода 21, 50 и 100% метагеномное секвенирование через 24, 48 и 72 ч показало, что гипероксия снижает абсолютную микробную нагрузку, видовое богатство и микробное разнообразие. Гипероксия снижала абсолютную численность специфических микробов, включая факультативные анаэробы, такие как *Rothia* и некоторые виды *Streptococcus*, с минимальным воздействием на типичных возбудителей инфекционных процессов в легких – например *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, при этом большие концентрации кислорода оказывали более значительное воздействие. Были отмечены достоверные значимые изменения в сетях микробного взаимодействия. Воздействие гипероксии нарушает микробные сообщества дыхательных путей с доминированием основных патогенов [29].

Гипербарическая гипероксия изменяет состав микробиоты кишечника у мышей, количество *Anaerostipes*, (облигатный анаэроб типа *Firmicute*) уменьшается после

гипербарической гипероксии [26]. Нормобарическая гипероксия также вызывает дисбиоз кишечника, но для его развития требуется более продолжительное время. На модели взрослых грызунов были обнаружены дисбиотические сдвиги микробиома толстой кишки. Гипероксия влияет также на патогенные бактерии, увеличивая долю патогенного стрептококка, при этом уменьшая количество гамма-протеобактерий и протей [30].

Секвенирование 16S рРНК выявляет изменения в составе микробиоты кишечника с более высоким содержанием *Proteobacteria* и *Actinobacteria* у гипероксических животных по сравнению с более высоким содержанием *Firmicutes* у гипоксических мышей [31, 32].

При острой гипобарической оксигенации показано резкое снижение микробного разнообразия у крыс, изменяется долевое соотношение численности родов. Доля *Bacteroides* значительно возрастает, а количество *Prevotella* уменьшается [33]. У мышей, ранее подвергшихся гипоксии, может быть вызвана противоположная реакция на гипероксию – снижение уровня O_2 в просвете по сравнению с нормоксическими животными [32].

Эффективные стратегии ведения пациентов, в том числе критических больных, получавших искусственную вентиляцию, опираются на понимание механизмов взаимодействия микробиоты и хозяина. У пациентов, получавших антианаэробные антибиотики, наблюдалось снижение начальной бактериальной плотности кишечника, нарушение функции кишечного барьера, повышение бактериальной транслокации во время госпитализации и доминирование в структуре микробиома *Enterobacteriaceae spp.*, среди которых было обнаружено повышение доли респираторных патогенов [34]. Эффекты истощения анаэробов у мышей были изучены на моделях инфекционного (*Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus pneumonia*) и неинфекционного (гипероксия) повреждения. У мышей лечение антианаэробными антибиотиками повышало частоту развития пневмонии, вызванной *Enterobacteriaceae* ($p < 0,05$), и увеличивало летальность от гипероксии [34].

Нарушения структуры кишечного микробиома могут быть значимой причиной послеоперационных осложнений, при которых применяется система искусственной вентиляции легких. Во всех случаях оперативного вмешательства развивается нарушение структуры микробиома, как под действием применяемых антибиотиков, так и под действием гипероксии.

Заключение

Таким образом, гипербарическая, нормобарическая и гипобарическая гипероксия способны привести к развитию дисбиотических изменений кишечника, в том числе к глубоким нарушениям с формированием патобиома, что приводит к усугублению тяжести и выраженности воспалительных процессов в дыхательной системе. При решении о стратегии лечения антибактериальными препаратами, а также применении искусственной вентиляции легких должны учитываться все факторы воздействия на пациентов, включая анамнез больного. Наличие в анамнезе хронических заболеваний легких и/или кишечника, свидетельствующее о наличии кишечного или респираторного патобиома, должно рассматриваться как фактор риска более тяжелого течения болезни с худшим прогнозом по сравнению с больными, не имеющими хронических патологий дыхательной и пищеварительной систем.

Список литературы

1. Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M., Subramanian S., Seedorf H., Goodman A.L., Clemente J.C., Knight R., Heath A.C., Leibel R.L., Rosenbaum M., Gordon J.I. The long term stability of the human gut microbiota // *Science*. 2013 Vol. 341, Is. 6141. P. 1237439.
2. Fukuda S., Toh H., Hase K., Oshima K., Nakanishi Y., Yoshimura K., Tobe T., Clarke J.M., Topping D.L., Suzuki T., Taylor T.D., Itoh K., Kikuchi J., Morita H., Hattori M., Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate // *Nature*. 2011 Vol. 27, Is. 469 7331. P. 5437.
3. Ястребов А.П. Патофизиология нейроэндокринной системы: уч. пособие / Под ред. А.П. Ястребова. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2018. 112 с.
4. Хомякова Т.И., Хомяков Ю.Н. От термина «дисбактериоз» к понятию «патобиом». Эволюция взглядов // *Лечение и профилактика*. 2022. Т. 12, № 4. С. 50–56
5. Liu C., Wu K., Sun T., Chen B., Yi Y., Ren R., Xie L., Xiao K. Effect of invasive mechanical ventilation on the diversity of the pulmonary microbiota // *Crit Care*. 2022. Vol. 26, Is. 1. P. 252.
6. Charlson E.S., Diamond J.M., Bittinger K., Fitzgerald A.S., Yadav A., Haas A.R., Bushman F.D., Collman R.G. Lung enriched organisms and aberrant bacterial and fungal respiratory microbiota after lung transplant // *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. Vol. 186, Is. 6. P. 536–545.
7. Young J.C., Chehoud C., Bittinger K., Bailey A., Diamond J.M., Cantu E. Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients // *Am J Transplant*. 2015. Vol. 15, Is. 1. P. 200–209.
8. Jin H., Hu G., Sun C., Duan Y., Zhang Z., Liu Z., Zhao X.M., Chen W.H. mBodyMap: a curated database for microbes across human body and their associations with health and diseases // *Nucleic Acids Res*. 2022. Vol. 50. P. D808–D816. DOI: 10.1093/nar/gkab973.
9. Chung K.F. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients a target for prevention and treatment? // *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Vol. 139, Is. 4. P. 1071–1081.
10. Ramsheh M.Y., Haldar K., Esteve-Codina A., Purser L.F., Richardson M., Müller-Quernheim J., Greulich T., Nowinski A., Barta I., Stendardo M., Boschetto P., Korzybski D., Prasse A., Parr D.G., Hohlfeld J.M., Döme B., Welte T., Heath S., Gut I., Morrissey J.A., Ziegler-Heitbrock L., Barer M.R., Singh D., Brightling CE. Lung microbiome composition and bronchial epithelial gene expression in patients with COPD versus healthy individuals: a bacterial 16S rRNA gene sequencing and host transcriptomic analysis // *Lancet Microbe*. 2021 Vol. 2, Is. 7. P. e300–e310.
11. Lloréns-Rico V., Gregory A.C., Van Weyenbergh J., Jansen S., Van Buyten T., Qian J., Braz M., Menezes S.M., Van Mol P., Vanderbeke L., Dooms C., Gunst J., Hermans G., Meersseman P.; Contagious collaborators; Wauters E., Neyts J., Lambrechts D., Wauters J., Raes J. Clinical practices underlie COVID 19 patient respiratory microbiome composition and its interactions with the host // *Nat Commun*. 2021. Vol.12, Is. 1. P. 6243.
12. Tsay J.J., Wu B.G., Badri M.H. Airway microbiota is associated with upregulation of the PI3K pathway in lung cancer // *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. Vol. 198, Is. 9. P. 1188–1198.
13. Gregory A.C., Sullivan M.B., Segal L.N., Keller B.C. Smoking is associated with quantifiable differences in the human lung DNA virome and metabolome // *Respir Res*. 2018. Vol. 19, Is. 1 P. 174.
14. Swenson K.E., Swenson E.R. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID 19 Lung Injury // *Crit Care Clin*. 2021. Vol. 37, Is. 4. P. 749–776.
15. Hosang L., Canals R.C., van der Flier F.J., Hollensteiner J., Daniel R., Flügel A., Odoardi F. The lung microbiome regulates brain autoimmunity // *Nature*. 2022. Vol. 603, Is. 7899. P. 138–144.
16. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases // *Lancet*. 2014. Vol. 384, Is. 9944. P. 691–702.
17. Ma P.J., Wang M.M., Wang Y. Gut microbiota. A new insight into lung diseases // *Biomed Pharmacother*. 2022. Vol. 155. P. 113–810.
18. Lumb A.B., Walton L.J. Perioperative oxygen toxicity // *Anesthesiol Clin*. 2012. Vol. 30, Is. 4. P. 591–605.
19. Chu D.K., Kim L.H., Young P.J., Zamiri N., Almenawer S.A., Jaeschke R., Szczeklik W., Schünemann H.J., Neary J.D., Alhazzani W. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy IOTA. A systematic review and metaanalysis // *Lancet*. 2018. Vol. 391, Is. 10131. P. 1693–1705.
20. Walsh B.K., Smallwood C.D. Pediatric oxygen therapy. A review and update // *Respir Care*. 2017. Vol. 62, Is. 6. P. 645–661.
21. Ashley S.L., Sjoding M.W., Popova A.P., Cui T.X., Hoostal M.J., Schmidt T.M., Branton W.R., Dieterle M.G., Falkowski N.R., Baker J.M., Hinkle K.J., Konopka K.E., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B., Dickson R.P. Lung and gut microbiota are altered by hyperoxia and contribute to oxygen induced lung injury in mice // *Sci Transl Med*. 2020. Vol. 12. P. 12
22. Han N., Pan Z., Liu G. Hypoxia. The “Invisible Pusher” of Gut Microbiota // *Front Microbiol*. 2021. Vol. 12. P. 690.
23. Flass T., Tong S., Frank D.N., Wagner B.D., Robertson C.E., Kotter C.V., Sokol R.J., Zemanick E., Accurso F., Hoffenberg E.J., Narkewicz M.R. Intestinal lesions are associated with altered intestinal microbiome and are more frequent in children and young adults with cystic fibrosis and cirrhosis // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, Is. 2. P. 0116.
24. Gu S., Chen D., Zhang J.N., Lv X., Wang K., Duan L.P., Nie Y., Wu X.L. Bacterial community mapping of the mouse gastrointestinal tract // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, Is. 10.
25. Taylor C.T., & Colgan S.P. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches // *Nat. Rev. Immunol*. 2017. Vol. 17, Is. 12. P. 774–785.
26. Albenberg L., Esipova T.V., Judge C.P., Bittinger K., Chen J., Laughlin A., Grunberg S., Baldassano R.N., Lewis J.D., Li H., Thom S.R., Bushman F.D., Vinogradov S.A., Wu G.D. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial

partitioning of intestinal microbiota // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 147, Is. 5. P. 1055–1063.

27. Kelly C.J., Zheng L., Campbell E.L., Saeedi B., Scholz C.C., Bayless A.J., Wilson K.E., Glover L.E., Kominsky D.J., Magnuson A., Weir T.L., Ehrentraut S.F., Pickel C., Kuhn K.A., Lanis J.M., Nguyen V., Taylor C.T., Colgan S.P. Crosstalk between Microbiota Derived Short Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function // *Cell Host Microbe*. 2015. Vol. 17, Is. 5. P. 662–671.

28. Fachi J.L., Felipe J.S., Pral L.P., da Silva B.K., Corrêa R.O., de Andrade M.C.P., da Fonseca D.M., Basso P.J., Câmara N.O.S., de Sales E. Souza É.L., Dos Santos Martins F., Guima S.E.S., Thomas A.M., Setubal J.C., Magalhães Y.T., Forti F.L., Candreva T., Rodrigues H.G., de Jesus M.B., Consonni S.R., Farias A.D.S., Varga-Weisz P. Butyrate protects mice from *Clostridium difficile* induced colitis through an HIF 1 dependent mechanism // *Cell Rep*. 2019. Vol. 27, Is. 3. P. 750–761.

29. Vieira J., Jesudasen S., Bringham L., Sui H.Y., McIver L., Whiteson K., Hanselmann K., O'Toole G.A., Richards C.J., Sicilian L., Neuringer I., Lai P.S. Supplemental Oxygen Alters the Airway Microbiome in Cystic Fibrosis // *mSystems*. 2022. Vol. 26, Is. 7. P. 5.

30. Xing Z., Li Y., Liu G., He Y., Tao Y., Chen M. Hyperoxia provokes gut dysbiosis in rats // *Crit Care*. 2020. Vol. 24, Is. 241. P. 517.

31. He G., Shankar R.A., Chzhan M., Samouilov A., Kuppusamy P., Zweier J.L. Noninvasive measurement of anatomic structure and intraluminal oxygenation in the gastrointestinal tract of living mice with spatial and spectral EPR imaging // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999. Vol. 13, Is. 96 8. P. 4586–4591.

32. Moreno-Indias I., Torres M., Montserrat J.M., Sanchez-Alcoholado L., Cardona F., Tinahones F.J., Gozal D., Poroyko V.A., Navajas D., Queipo-Ortuño M.I., Farré R. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea // *Eur Respir J*. 2015. Vol. 45, Is. 4. P. 1055–1065.

33. Zhang J., Chen Y., Sun Y., Wang R., Zhang J., Jia Z. Plateau hypoxia attenuates the metabolic activity of intestinal flora to enhance the bioavailability of nifedipine // *Drug Deliv*. 2018. Vol. 25, Is. 1. P. 1175–1181.

34. Chanderraj R., Baker J.M., Kay S.G., Brown C.A., Hinkle K.J., Fergle D.J., McDonald R.A., Falkowski N.R., Metcalf J.D., Kaye K.S., Woods R.J., Prescott H.C., Sjoding M.W., Dickson R.P. In critically ill patients, antianaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes // *Eur Respir J*. 2023. Vol. 61, Is. 2. P. 2200–2210.