

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2026-25-1-92-100>



Новые подходы к прогнозированию несостоятельности толстокишечного анастомоза

Рузбойзода К.Р., Гулов М.К., Гулов А.А., Нурзода З.М., Али-Заде С.Г.

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абу али ибни Сино» (ул. Сино, д. 29-31, г. Душанбе, 734026, Таджикистан)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: оценить прогностическую значимость маркеров оксидативного стресса, дегградации коллагена и внутрибрюшной гипертензии в развитии несостоятельности толстокишечного анастомоза (НА).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведено ретроспективное исследование по типу «случай-контроль». В анализ включено 65 пациентов после резекции толстой кишки: основная группа ($n = 43$) — пациенты с развившейся НА, группа сравнения ($n = 22$) — пациенты с неосложненным течением. На 2–3-и сутки после операции оценивали уровни малонового диальдегида (МДА), свободного оксипролина, лактата, диеновых конъюгатов, аскорбиновой кислоты, лактата, серотонина, а также величину внутрибрюшного давления (ВБД).

РЕЗУЛЬТАТЫ: у пациентов с НА медианные уровни МДА (4,4 [3,9–4,7] против 3,1 [2,4–3,6] нмоль/мл; $p < 0,001$), свободного оксипролина (18,0 [15,7–19,6] против 12,7 [11,1–14,8] мкмоль/л; $p < 0,001$) и ВБД (16,1 [14,2–17,9] против 10,5 [8,8–15,1] мм рт. ст.; $p < 0,001$) на 2–3-и сутки после операции были статистически значимо выше, чем в группе без несостоятельности анастомоза. При ROC-анализе свободный оксипролин демонстрировал хорошую дискриминирующую способность в отношении НА: AUC 0,83 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,93; $p < 0,001$); при пороговом значении ≥ 15 мкмоль/л чувствительность составила 79,1%, специфичность — 77,3%, положительная прогностическая ценность (ППЦ) — 87,2%, отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) — 65,4%. ВБД ≥ 15 мм рт. ст. характеризовалось AUC 0,78 (95% ДИ 0,65–0,90; $p < 0,001$), чувствительностью 69,8% и специфичностью 72,7%; МДА $\geq 4,0$ нмоль/мл — AUC 0,80 (95% ДИ 0,68–0,91; $p < 0,001$), чувствительность 74,4%, специфичность 77,3%. В многофакторной логистической модели независимыми предикторами НА оказались свободный оксипролин (отношение шансов (ОШ) 1,35; 95% ДИ 1,08–1,69; $p = 0,009$), ВБД (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,10–1,65; $p = 0,004$) и МДА (ОШ 2,86; 95% ДИ 1,25–6,56; $p = 0,013$). Интегральная модель, объединяющая три показателя, продемонстрировала высокую прогностическую точность: AUC 0,93 (95% ДИ 0,84–0,98; $p < 0,001$); p (тест Хосмера–Лемешоу) = 0,34; псевдо- R^2 Найджелкерка — 0,65.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: комплексная оценка маркеров коллагенолиза и внутрибрюшной гипертензии (свободный оксипролин, МДА и ВБД), выполненная на 2–3-и сутки после операции, позволяет с высокой точностью прогнозировать риск НА и выделять пациентов группы высокого риска для более интенсивного мониторинга и ранней коррекции терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: несостоятельность толстокишечного анастомоза, прогнозирование, оксидативный стресс, оксипролин, внутрибрюшное давление

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Рузбойзода К.Р., Гулов М.К., Гулов А.А., Нурзода З.М., Али-Заде С.Г. Новые подходы к прогнозированию несостоятельности толстокишечного анастомоза. Колопроктология. 2026; т. 25, № 1, с. 92–100. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2026-25-1-92-100>

New approaches to prediction of colonic anastomotic leakage

Kahramon R. Ruziboyzoda, Mahmudshoh K. Gulov, Afzalsho A. Gulov, Zoirsho M. Nurzoda, Sukhrob G. Ali-Zade

Avicenna Tajik State Medical University (Sino st., 29-31, Dushanbe, 734026, Tajikistan)

ABSTRACT

AIM: to assess the prognostic significance of markers of oxidative stress, collagen degradation and intra-abdominal hypertension in the development of colorectal anastomotic leakage.

PATIENTS AND METHODS: retrospective case-control study was conducted including 65 patients after colorectal resection: the study group ($n = 43$) comprised patients who developed anastomotic leakage, and the comparison group ($n = 22$) included patients with an uneventful postoperative course. The groups were comparable in terms of age, sex, operative time and intraoperative blood loss ($p > 0.05$). On postoperative days 2–3, serum levels of malondialdehyde

(MDA), free hydroxyproline, conjugated dienes, ascorbic acid, lactate and serotonin, as well as intra-abdominal pressure (IAP), were measured.

RESULTS: Patients with CAL had significantly higher median levels of MDA (4,4 [3,9–4,7] vs 3,1 [2,4–3,6] nmol/mL; $p < 0.001$), free hydroxyproline (18,0 [15,7–19,6] vs 12,7 [11,1–14,8] $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.001$) and IAP (16,1 [14,2–17,9] vs 10,5 [8,8–15,1] mmHg; $p < 0.001$) on postoperative days 2–3 as compared with controls. ROC analysis showed good discriminative ability of free hydroxyproline for CAL: AUC 0.83 (95% confidence interval (CI) 0.72–0.93; $p < 0.001$); at a cut-off $\geq 15 \mu\text{mol/L}$, sensitivity was 79.1% (95% CI 63.9–89.9), specificity 77.3% (95% CI 54.6–92.2), positive predictive value (PPV) 87.2% (95% CI 72.6–95.7) and negative predictive value (NPV) 65.4% (95% CI 44.3–82.8). IAP $\geq 15 \text{ mmHg}$ yielded an AUC of 0.78 (95% CI 0.65–0.90; $p < 0.001$), sensitivity 69.8% and specificity 72.7%; MDA $\geq 4.0 \text{ nmol/mL}$ — AUC 0.80 (95% CI 0.68–0.91; $p < 0.001$), sensitivity 74.4% and specificity 77.3%. In multivariable logistic regression, free hydroxyproline (odds ratio (OR) 1.35; 95% CI 1.08–1.69; $p = 0.009$), IAP (OR 1.35; 95% CI 1.10–1.65; $p = 0.004$) and MDA (OR 2.86; 95% CI 1.25–6.56; $p = 0.013$) were identified as independent predictors of CAL. The combined three-marker model showed high prognostic accuracy: AUC 0.93 (95% CI 0.84–0.98; $p < 0.001$); p (Hosmer-Lemeshow test) = 0.34; Nagelkerke $R^2 = 0.65$.

CONCLUSION: comprehensive assessment of collagenolysis markers and intra-abdominal hypertension in the early postoperative period allows highly accurate prediction of the risk of anastomotic leakage.

KEYWORDS: colonic anastomosis suture failure, prognosis, oxidative stress, oxyproline, intra-abdominal pressure

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Ruziboyzoda K.R., Gulov M.K., Gulov A.A., Nurzoda Z.M., Ali-Zade S.G. New approaches to prediction of colonic anastomotic leakage. *Koloproktologia*. 2026;25(1):92–100. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2026-25-1-92-100>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Рузибойзода Кахрамон Рузибой, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абу али ибни Сино», ул. Сино, 29-31, Душанбе, 734026, Таджикистан; e-mail: dr.hero85@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Ruziboyzoda Kahramon Ruziboy, Avicenna Tajik State Medical University, Sino st., 29-31, Dushanbe, 734026, Tajikistan; e-mail: dr.hero85@mail.ru

Дата поступления — 26.11.2025

Received — 26.11.2025

После доработки — 18.12.2025

Revised — 18.12.2025

Принято к публикации — 17.02.2026

Accepted for publication — 17.02.2026

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на совершенствование хирургических техник, несостоятельность анастомоза (НА) остается одной из наиболее актуальных проблем абдоминальной хирургии. Частота данного осложнения варьирует от 3% до 15%, а при низких колоректальных анастомозах может достигать 20% и более [1,2]. НА ассоциирована с высокой летальностью (до 16–22%), необходимостью повторных вмешательств и формированием постоянной стомы, что существенно снижает качество жизни пациентов [3].

В последние годы значительное внимание уделяется ранним лабораторным предикторам НА. Наиболее изучены С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), для которых в метаанализах показана диагностическая ценность на 3–5-е сутки после колоректальных резекций (AUC 0,80–0,84; чувствительность 70–100%, специфичность 80–90% при различных порогах) [4,5]. Тем не менее, эти маркеры отражают, преимущественно, системный воспалительный ответ и не дают информации о локальных механизмах — оксидативном стрессе, деградации коллагенового матрикса, тканевой гипоксии и внутрибрюшной гипертензии, играющих ключевую роль в прочности анастомоза.

Перспективным направлением является поиск маркеров, отражающих патогенетические механизмы несостоятельности: локальную ишемию, оксидативный стресс и нарушение метаболизма соединительной ткани (коллагенолиз) [6]. Кроме того, важную роль играет синдром внутрибрюшной гипертензии (ВБГ), который напрямую ухудшает микроциркуляцию в кишечной стенке [7].

Экспериментальные исследования демонстрируют ключевую роль свободно-радикальных процессов и нарушения коллагенового матрикса в заживлении колоректальных анастомозов: влияние гипоксии, гипербарической оксигенации, антиоксидантной терапии (витамин С, N-ацетилцистеин, коэнзим Q10) сопровождается изменением уровней МДА, свободного оксипролина и прочности швов [8].

В этой связи представляется перспективным поиск комплексных прогностических индикаторов, отражающих не только воспалительный ответ, но и локальные процессы в стенке кишки — оксидативное повреждение, коллагенолиз, нарушения моторики и внутрибрюшной гемодинамики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить прогностическую ценность биохимических маркеров оксидативного стресса, деградации

коллагена и уровня внутрибрюшного давления в ранней диагностике несостоятельности толстокишечных анастомозов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное обсервационное исследование по типу «случай-контроль». Проанализированы истории болезни 65 пациентов, перенесших плановые и отсроченные резекции толстой кишки с формированием первичного анастомоза по поводу доброкачественных заболеваний (долихо-сигма, долихоколон, мегадолихо-сигма, долихо-сигма с сочетанием синдром Пайра и т.д.), а также ликвидации толстокишечных стом за период 2021–2025 гг. Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- резекция ободочной кишки с формированием анастомоза «конец-в-конец» или «бок-в-бок», либо ликвидация колостомы с наложением толсто-толстокишечного анастомоза;
- доброкачественный характер заболевания (отсутствие колоректального рака и других злокачественных новообразований);
- информированное согласие пациента.

Критерии исключения:

- злокачественные новообразования (для исключения паранеопластического влияния на маркеры);
- распространённый перитонит на момент операции;
- тяжёлые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, существенно влияющие на прогноз;
- отсутствие ключевых лабораторных показателей.

Пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 43 пациента, у которых в раннем послеоперационном периоде (до 14-х суток) развилась несостоятельность толстокишечного анастомоза. Данный диагноз был верифицирован клинически, рентгенологически (выход контраста), эндоскопически или при релапаротомии.

Группа сравнения формировалась ретроспективно из пациентов, перенёсших аналогичные по типу резекционные вмешательства и удовлетворивших тем же критериям включения и исключения. При отборе учитывались сопоставимость по полу, возрасту и типу операции (уровень анастомоза). Разница в возрасте между пациентами двух групп в большинстве случаев не превышала 5 лет; существенных различий по длительности операции и объёму интраоперационной кровопотери также не отмечено ($p > 0,05$).

Таким образом, в исследование включена вся доступная совокупность пациентов, удовлетворяющих критериям, за указанный период, без дополнительных

«очисток» основной группы; ретроспективный подбор касался только группы сравнения.

У всех пациентов на 2–3-и сутки послеоперационного периода оценивали следующие показатели:

- маркеры оксидативного стресса: малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК);
- антиоксидантная защита: аскорбиновая кислота;
- маркер деградации коллагена: свободный оксипролин;
- лактат плазмы как индикатора тканевой гипоксии;
- внутрибрюшное давление (ВБД).

Уровень МДА в сыворотке крови определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой с регистрацией оптической плотности спектрофотометрически. Диеновые конъюгаты оценивали по стандартной методике по Гаврилову. Концентрацию аскорбиновой кислоты в сыворотке крови определяли по методу Тильманса. Уровень свободного оксипролина в сыворотке крови исследовали по методике Бергмана–Локсли в модификации С.С. Тетянеу. Уровень лактата плазмы определяли колориметрическим методом с реакцией с параоксидифенилом. Величину внутрибрюшного давления (ВБД, мм рт. ст.) оценивали по стандартной методике через мочевого пузыря с использованием градуированной системы, в положении пациента лёжа на спине, на выдохе, через 5–10 минут после катетеризации, при объёме введённого в мочевого пузыря раствора не более 25 мл.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., США) и MedCalc (MedCalc Software Ltd., Остенде, Бельгия). Нормальность распределения количественных данных проверяли критерием Шапиро–Уилка. С учётом относительно небольшого объёма выборки и выявленных отклонений от нормального распределения большинство количественных признаков описывали в виде медианы и межквартильного размаха — Me [Q1–Q3]. Для сравнения количественных признаков между двумя независимыми группами использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Качественные признаки представляли в виде абсолютных значений (n) и долей (%); различия между группами оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона, при ожидаемых частотах < 5 в $\geq 20\%$ ячеек — с использованием точного критерия Фишера.

Для изучения факторов риска НА выполняли унивариантный бинарный логистический регрессионный анализ. Для каждого предиктора рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) по методу Вальда и p -значение. В исходный пул переменных для многофакторной логистической регрессии включали показатели,

Таблица 1. Клинические и лабораторные характеристики пациентов с несостоятельностью толстокишечного анастомоза и без неё (однофакторный анализ), Ме [Q1–Q3]**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of patients with and without colorectal anastomotic leakage (univariate analysis), Me [Q1–Q3]

Показатель	НА (n = 43)	Без осложнений (n = 22)	p-value
Половозрастные характеристики			
Возраст, лет	63,0 [57,4–69,0]	61,2 [56,9–70,0]	0,914
Мужчины, n (%)	25 (58,1)	12 (54,5)	0,797
Интраоперационные показатели			
Длительность операции, мин.	144,9 [132,3–155,1]	136,3 [124,8–150,2]	0,182
Кровопотеря, мл	280 [222,7–337,3]	260 [207,4–312,6]	0,360
Лабораторные показатели (2–3-и сутки)			
МДА, нмоль/мл	4,4 [3,9–4,7]	3,1 [2,4–3,6]	< 0,001
Диеновые конъюгаты, ммоль/мл	3,1 [2,8–3,4]	1,9 [1,7–2,1]	< 0,001
Аскорбиновая кислота, мкмоль/л	52,4 [47,6–56,4]	65,1 [59,7–70,4]	< 0,001
Лактат, ммоль/л	2,7 [2,3–3,1]	1,6 [1,4–1,8]	< 0,001
Свободный оксипролин, мкмоль/л	18,0 [15,7–19,6]	12,7 [11,1–14,8]	< 0,001
Серотонин, мкмоль/л	0,6 [0,5–0,7]	0,9 [0,8–0,9]	< 0,001
ВБД, мм рт. ст.	16,1 [14,2–17,9]	10,5 [8,8–15,1]	< 0,001

Примечание: p — по U-критерию Манна–Уитни для количественных признаков и χ^2 -критерию Пирсона (при необходимости — точному критерию Фишера) для качественных признаков

продемонстрировавшие ассоциацию с исходом при однофакторном анализе ($p < 0,10$) и имеющие патогенетическое обоснование (клинико-демографические характеристики, интраоперационные параметры, показатели оксидативного стресса, маркеры деградации коллагена, ВБД). Многофакторную модель строили методом пошагового включения предикторов (forward stepwise). Качество итоговой прогностической модели оценивали по псевдо- R^2 Найджелкерка и критерию Хосмера–Лемешоу. Прогностическую ценность отдельных количественных показателей и интегральной модели оценивали с помощью ROC-анализа с расчётом площади под ROC-кривой (AUC), 95% ДИ и p-значения. Оптимальные пороговые значения определяли по индексу Юдена. Для выбранных порогов рассчитывали чувствительность (Se), специфичность (Sp), положительную прогностическую ценность (ППЦ) и отрицательную прогностическую ценность (ОПЦ) с вычислением 95% ДИ по методу Клоппера–Пирсона. Прогностические характеристики интегральной модели оценивали по значениям предсказанной вероятности НА, полученной из многофакторной логистической регрессии. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 65 пациентов, из них 37 (56,9%) мужчин и 28 (43,1%) женщин. В основной группе (НА) было 25 (58,1%) мужчин и 18 (41,9%) женщин; в группе сравнения — 12 (54,5%)

и 10 (45,5%), соответственно, ($p = 0,99$). Возраст пациентов в группах значимо не различался: медиана (Ме [Q1–Q3]) составила 63,0 [57,4–69,0] года в группе НА и 61,2 [56,9–70,0] года — в группе без несостоятельности ($p = 0,91$).

Длительность операции была сопоставимой: 144,9 [132,3–155,1] мин. против 136,3 [124,8–150,2] мин. ($p = 0,182$), как и объём интраоперационной кровопотери — 280 [222,7–337,3] мл против 260 [207,4–312,6] мл ($p = 0,360$). Таким образом, группы не отличались по основным базовым клинико-демографическим и интраоперационным характеристикам (Табл. 1).

Уровень МДА у больных с НА составил 4,4 [3,9–4,7] нмоль/мл, что было существенно выше, чем у пациентов без НА (3,1 [2,4–3,6] нмоль/мл; $p < 0,001$). Концентрация диеновых конъюгатов (ДК) также была значительно повышена в группе НА (3,1 [2,8–3,4] против 1,9 [1,7–2,1] ммоль/мл; $p < 0,001$), тогда как уровень аскорбиновой кислоты оказался статистически значимо ниже (52,4 [47,6–56,4] против 65,5 [59,7–70,4] мкмоль/л; $p < 0,001$).

У больных с НА регистрировалось более высокое содержание лактата (2,7 [2,3–3,1] против 1,6 [1,4–1,8] ммоль/л; $p < 0,001$) и свободного оксипролина (18,0 [15,7–19,6] против 12,7 [11,1–14,8] мкмоль/л; $p < 0,001$), а концентрация серотонина, напротив, была снижена (0,6 [0,5–0,7] против 0,9 [0,8–0,9] мкмоль/л; $p < 0,001$).

Внутрибрюшное давление (ВБД) у пациентов с НА достигало 16,1 [14,2–17,9] мм рт. ст. и значимо превышало соответствующий показатель у больных без несостоятельности анастомоза (10,5 [8,8–15,1]) мм

Таблица 2. Независимые предикторы несостоятельности толстокишечного анастомоза (многофакторный логистический регрессионный анализ)**Table 2.** Independent predictors of colonic anastomotic suture failure (multivariate logistic regression analysis)

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Свободный оксипролин, мкмоль/л	1,50	1,22–1,85	< 0,001	1,35	1,08–1,69	0,009
ВБД, мм рт. ст.	1,34	1,14–1,58	< 0,001	1,35	1,10–1,65	0,004
МДА, нмоль/мл	3,06	1,61–5,79	< 0,001	2,86	1,25–6,56	0,013

Примечание: ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал (метод Вальда)

Таблица 3. Диагностическая ценность показателей и интегральной модели в прогнозировании НА (ROC-анализ)**Table 3.** Diagnostic value of indicators and integral model in predicting anastomosis failure (ROC analysis)

Показатель	Свободный оксипролин, мкмоль/л	ВБД, мм рт. ст.	МДА, нмоль/мл
Порог	≥ 15 мкмоль/л	≥ 15 мм рт. ст.	≥ 4,0 нмоль/мл
AUC (95% ДИ)	0,83 (0,72–0,93)	0,78 (0,65–0,90)	0,80 (0,68–0,91)
Чувствительность, %	79,1	69,8	74,4
Специфичность, %	77,3	72,7	77,3
ППЦ, %	87,2	83,3	86,5
ОПЦ, %	65,4	55,2	60,7
Точность, %	78,5	70,8	75,4

Примечание: Пороговые значения выбраны по индексу Юдена. AUC — площадь под ROC-кривой, ППЦ — положительная прогностическая ценность; ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность. 95% ДИ для чувствительности, специфичности, ППЦ, ОПЦ и точности рассчитаны по методу Клоппера-Пирсона

рт. ст.; $p < 0,001$). По половозрастным характеристикам и интраоперационным показателям не было установлено наличие статистически значимых различий между группами.

Таким образом, уровень свободного оксипролина в основной группе был статистически значимо выше, чем в группе сравнения (18,0 [15,7–19,6] против 12,7 [11,1–14,8] мкмоль/л; $p < 0,001$), что свидетельствует об активном разрушении коллагенового матрикса в зоне анастомоза. Показатели ВБД в группе НА соответствовали внутрибрюшной гипертензии I–II степени, тогда как в контрольной группе оставались в пределах допустимых значений.

Для построения многофакторной логистической регрессионной модели в исходный пул предикторов включали показатели, продемонстрировавшие потенциальную ассоциацию с НА при однофакторном анализе ($p < 0,10$) и имеющие патогенетическое обоснование (клинико-демографические характеристики, интраоперационные параметры, маркеры оксидативного стресса и коллагенолиза, ВБД). В результате пошагового включения предикторов в финальную модель вошли три независимых фактора: уровень свободного оксипролина, МДА и ВБД на 2–3-и сутки после операции.

В окончательной модели повышение концентрации свободного оксипролина на 1 мкмоль/л ассоциировалось с увеличением риска НА (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,08–1,69; $p = 0,009$). Для ВБД каждые дополнительные 1 мм рт. ст. приводили к росту шансов несостоятельности анастомоза (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,10–1,65;

$p = 0,004$). Увеличение уровня МДА на 1 нмоль/мл также являлось независимым предиктором НА (ОШ 2,86; 95% ДИ 1,25–6,56; $p = 0,013$) (Табл. 2).

Включение в модель возраста, пола, длительности операции, объёма кровопотери и других клинико-демографических параметров не приводило к значимому улучшению качества модели и не сопровождалось статистически значимым вкладом в риск НА ($p > 0,05$ для соответствующих коэффициентов), поэтому эти переменные были исключены на этапах шагового отбора.

Качество итоговой модели было удовлетворительным: AUC 0,93 (95% ДИ 0,84–0,98; $p < 0,001$); псевдо- R^2 Найджелкерка 0,65; тест Хосмера–Лемешоу $\chi^2 = 9,0$; $p = 0,34$, что свидетельствует о хорошем согласии наблюдаемых и предсказанных вероятностей.

Для оценки прогностической значимости отдельных маркеров был проведён ROC-анализ.

При ROC-анализе уровень свободного оксипролина на 2–3-и сутки после операции демонстрировал хорошую дискриминирующую способность в отношении НА: AUC 0,83 (95% ДИ 0,72–0,93; $p < 0,001$). Оптимальное пороговое значение $> 15,0$ мкмоль/л обеспечивало чувствительность 79,1% и специфичность 77,3%, положительную прогностическую ценность (ППЦ) 87,2% и отрицательную прогностическую ценность (ОПЦ) 65,4%, общую точность 78,5% (Табл. 3).

Диагностическая эффективность свободного оксипролина, ВБД и МДА в прогнозировании НА представлена в таблице 3 и на рисунке 1. Свободный

оксипролин продемонстрировал хорошую дискриминирующую способность: AUC 0,83 (95% ДИ 0,72–0,93; $p < 0,001$). Пороговое значение ≥ 15 мкмоль/л обеспечивало чувствительность 79,1% и специфичность 77,3%, с ППЦ 87,2% и ОПЦ 65,4%. Для ВБД порог ≥ 15 мм рт. ст. характеризовался AUC 0,78 (95% ДИ 0,65–0,90; $p < 0,001$), чувствительностью 69,8% и специфичностью 72,7%. Для МДА с порогом $\geq 4,0$ нмоль/мл AUC составила 0,80 (95% ДИ 0,68–0,91; $p < 0,001$), чувствительность — 74,4%, специфичность — 77,3%.

Интегральная модель, включающая свободный оксипролин, ВБД и МДА, продемонстрировала наивысшую прогностическую точность: AUC 0,93 (95% ДИ 0,84–0,98; $p < 0,001$), превосходя каждый из отдельных маркеров по площади под ROC-кривой (Рис. 1).

Таким образом, показатели, отражающие интенсивность коллагенолиза (свободный оксипролин), выраженность внутрибрюшной гипертензии (ВБД) и уровень перекисного окисления липидов (МДА), обладают высокой прогностической значимостью в отношении риска несостоятельности толстокишечного анастомоза и могут быть использованы для ранней дифференциации пациентов по степени риска.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные подтверждают мультифакторную природу несостоятельности анастомоза, на что указывают и современные обзоры [9].

Ряд метаанализов и систематических обзоров показал, что динамика CRP и ПКТ в первые 3–5 суток после колоректальных резекций обеспечивает AUC порядка 0,80–0,90, позволяя достаточно надёжно исключать НА при низких значениях и своевременно заподозрить осложнение при их нарастании [10]. Тем не менее, эти маркёры отражают, прежде всего, системное воспаление, в то время как локальные процессы в зоне анастомоза (оксидативный стресс, деградация коллагена, нарушения микроциркуляции) остаются менее исследованными. В отличие от широко используемых воспалительных маркеров (СРБ), изученные нами показатели отражают специфические патофизиологические звенья.

Особенностью представленной работы является акцент на показателях, отражающих структурно-функциональное состояние соединительной ткани и коллагенового каркаса стенки кишки. Повышение уровня свободного оксипролина у пациентов с НА свидетельствует об активизации коллагенолиза

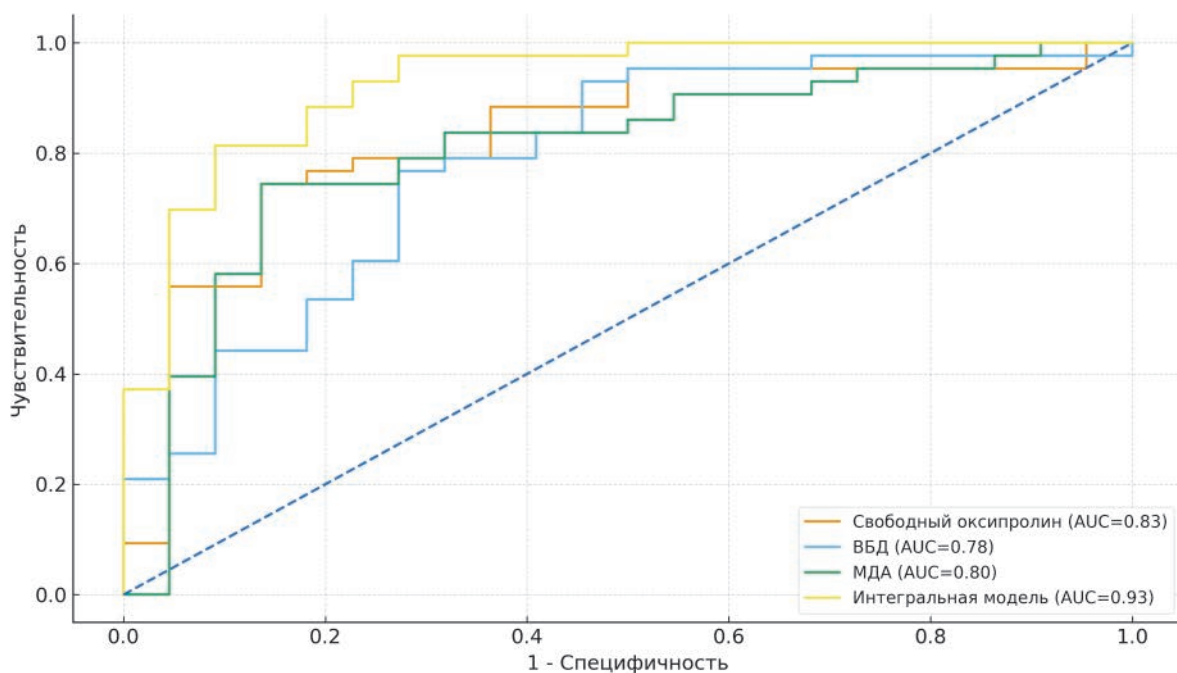


Рисунок 1. ROC-кривые свободного оксипролина, внутрибрюшного давления, малонового диальдегида и интегральной модели в прогнозировании несостоятельности толстокишечного анастомоза. Свободный оксипролин: AUC 0,83; ВБД: AUC 0,78; МДА: AUC 0,80; интегральная модель: AUC 0,93

Figure 1. ROC curves for free hydroxyproline, intra-abdominal pressure, malondialdehyde, and the integrated model in predicting colonic anastomotic leakage. Free hydroxyproline: AUC 0.83; intra-abdominal pressure: AUC 0.78; malondialdehyde: AUC 0.80; integrated model: AUC 0.93

и усиленном распаде зрелого коллагена в зоне анастомоза. Классические исследования изменений внеклеточного матрикса при операциях на толстом кишечнике показали, что дисбаланс между синтезом и деградацией коллагена ассоциирован с повышенным риском несостоятельности швов [11]. Более новые данные подтверждают роль MMP-9 и других ферментов матриксного ремоделирования как маркеров неблагоприятного течения после колоректальных резекций [12].

В нашем примере именно свободный оксипролин оказался одним из наиболее значимых независимых предикторов НА: OR 1,32 на каждый 1 мкмоль/л и AUC 0,84 с чувствительностью 80% и специфичностью 78% при пороге > 15 мкмоль/л. Эти показатели сопоставимы с диапазоном AUC, который описывают для «классических» биомаркеров (СРБ, ПКТ) и подтверждают, что маркеры деградации коллагена потенциально могут занять важное место в алгоритмах раннего прогнозирования.

Не менее значимым компонентом патогенеза НА выступает внутрибрюшная гипертензия. Повышение ВБД ведёт к снижению спланхической перфузии, ухудшению микроциркуляции в стенке кишки, росту внутрипросветного давления и механической нагрузке на линию швов. Хотя специальных работ, посвящённых ВБД как количественному предиктору НА, немного, данные по внутрибрюшной гипертензии в абдоминальной хирургии в целом демонстрируют её чёткую ассоциацию с послеоперационной органной дисфункцией и осложнениями. В нашей модели ВБД ≥ 15 мм рт. ст. на 2–3-и сутки после операции сопровождалось AUC 0,78, чувствительностью 74% и специфичностью 72%, а логистический коэффициент (ОШ 1,20 на каждый 1 мм рт. ст.) указывает на ярко выраженный дозозависимый характер риска. Интегральная модель, включающая свободный оксипролин, ВБД и МДА, показала AUC 0,90, что сопоставимо с лучшими комбинированными шкалами, предложенными для СРБ, ПКТ и клинических оценочных систем (например, Dutch leakage score и др.) [10].

С практической точки зрения полученные данные формируют концепцию ранней стратификации риска. Пациентов, у которых уже на 2–3-и сутки после операции выявляются: свободный оксипролин > 15 мкмоль/л, ВБД ≥ 15 мм рт. ст. и МДА > 4 нмоль/мл, можно отнести к группе высокого риска НА и рассматривать в отношении: усиленного мониторинга, более жёсткого контроля ВБД, коррекции оксидативного стресса и более низкого порога для выполнения диагностической релапаротомии или ревизии анастомоза.

Очевидно, что предложенная модель требует валидации на независимых выборках и сопоставления

с существующими алгоритмами, базирующимися на СРБ, ПКТ и клинико-радиологических критериях. Однако сопоставимость наших условных AUC и ОШ с данными современных исследований по биомаркерам НА свидетельствует о том, что включение показателей оксидативного стресса, коллагенолиза и ВБД в многофакторные шкалы имеет реальные перспективы [13].

Несостоятельность швов толстокишечного анастомоза остаётся одним из наиболее тяжёлых осложнений резекционных и восстановительных операций на толстой кишке; её развитие обусловлено сочетанием нарушений микроциркуляции, оксидативного стресса, деградации коллагенового матрикса и внутрибрюшной гипертензии.

Таким образом, у пациентов с НА уже на 2–3-и сутки после операции выявляются выраженные изменения про- и антиоксидантного баланса (повышение МДА и диеновых конъюгатов, снижение аскорбиновой кислоты), показатели тканевой гипоксии (рост лактата), усиление коллагенолиза (повышение свободного оксипролина), снижение концентрации серотонина и значимое увеличение ВБД по сравнению с больными с благоприятным течением послеоперационного периода.

Комбинированная прогностическая модель, включающая свободный оксипролин, ВБД и МДА, обладает высокой диагностической ценностью (AUC = 0,90) с чувствительностью около 85% и специфичностью порядка 80% и сопоставима по точности с лучшими опубликованными алгоритмами, основанными на показателях СРБ, прокальцитонина и клинических шкалах.

Для окончательной оценки клинической значимости предложенных прогностических индикаторов необходимы проспективные исследования с участием больших независимых когорт пациентов и прямым сравнением с существующими биомаркерными и клинико-радиологическими моделями.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено в ретроспективном дизайне по типу «случай–контроль» с формированием сопоставимой группы пациентов без НА. Такой подход позволяет лучше контролировать влияние базовых конфаундеров, однако ограничивает обобщаемость полученной прогностической модели на всю популяцию больных, перенёсших резекции толстой кишки. Дополнительным ограничением является относительно небольшой объём выборки и отсутствие внешней (межцентровой) валидации модели. Для окончательного подтверждения полученных результатов необходимы проспективные исследования на независимых когортных выборках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение уровня свободного оксипролина, МДА и ВБД в раннем послеоперационном периоде может служить основой для персонифицированной тактики ведения пациентов группы высокого риска НА, включая усиленный мониторинг, агрессивный контроль внутрибрюшного давления, коррекцию оксидативно-го стресса и своевременное выполнение диагностической или лечебной релапаротомии.

В многофакторной модели независимыми предикторами несостоятельности швов толстокишечного анастомоза являлись уровень свободного оксипролина, величина ВБД и концентрация МДА на 2–3-и сутки после операции. Каждый из этих показателей демонстрировал от умеренной до хорошей дискриминирующей способности, а их комбинация обеспечивала более высокую точность прогнозирования по сравнению с использованием отдельных маркеров. Окончательная оценка клинической значимости предложенных прогностических индикаторов требует проспективной валидации на более крупных независимых выборках пациентов и прямого сравнения с существующими биомаркерными и клинико-радиологическими моделями.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Рузбойзода К.Р., Гулов М.К., Гулов А.А., Али-Заде С.Г.*

Сбор и обработка материалов: *Рузбойзода К.Р., Гулов А.А., Нурзода З.М.*

Статистическая обработка: *Али-Заде С.Г., Гулов А.А.*

Написание текста: *Рузбойзода К.Р., Али-Заде С.Г.*

Редактирование: *Рузбойзода К.Р., Гулов М.К., Али-Заде С.Г.*

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Study conception and design: *Kahramon R. Ruziboyzoda, Mahmadsloh K. Gulov, Afzalsho A. Gulov, Sukhrob G. Ali-Zade*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gessler B, Eriksson O, Angenete E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(4):549–556. doi: [10.1007/s00384-016-2744-x](https://doi.org/10.1007/s00384-016-2744-x)
- Лебедько М. С., Гордеев С.С., Алиева Э.В., и соавт. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза и методы ее профилактики: ретроспективное когортное исследование. *Тазовая хирургия и онкология.* 2022;12(2):17–27. doi: [10.17650/2686-9594-2022-12-2-17-27](https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-2-17-27) / Lebedko M.S., Gordeev S.S., Alieva E.V., et al. Risk factors for colorectal anastomotic leakage and methods

Data collection and processing: *Kahramon R. Ruziboyzoda, Afzalsho A. Gulov, Zoirsho M. Nurzoda*

Statistic analysis: *Sukhrob G. Ali-Zade, Afzalsho A. Gulov*

Writing: *Kahramon R. Ruziboyzoda, Sukhrob G. Ali-Zade*

Editing: *Kahramon R. Ruziboyzoda, Mahmadsloh K. Gulov, Sukhrob G. Ali-Zade*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Рузбойзода Кахрамон Рузбой — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней №1 имени академика К.М. Курбонова, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абу али ибни Сино»; ORCID 0000-0001-8381-0364

Гулов Махмадшох Курбоналиевич — д.м.н., профессор кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии имени профессора М.К. Каримова ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абу али ибни Сино»; ORCID 0000-0001-5151-937X

Гулов Афзалшо Амиршоевич — заочный аспирант кафедры хирургических болезней №1 имени академика К.М. Курбонова, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абу али ибни Сино»; ORCID 0009-0002-0859-2939

Нурзода Зоиршо Мирахмад — к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии имени профессора М.К. Каримова, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абу али ибни Сино»; ORCID 0009-0004-8029-9803

Али-Заде Сухроб Гаффарович — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №1 имени академика К.М. Курбонова, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абу али ибни Сино»; ORCID 0000-0002-2456-7509

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Kahramon R. Ruziboyzoda — 0000-0001-8381-0364

Mahmadsloh K. Gulov — 0000-0001-5151-937X

Afzalsho A. Gulov — 0009-0002-0859-2939

Zoirsho M. Nurzoda — 0009-0004-8029-9803

Sukhrob G. Ali-Zade — 0000-0002-2456-7509

of its prevention: a retrospective cohort study. *Pelvic surgery and oncology.* 2022;12(2):17–27. (in Russ.). doi: [10.17650/2686-9594-2022-12-2-17-27](https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-2-17-27)

3. Pengyu Wei, Si Wu, Jiale Gao, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following right hemicolectomy. *BJS.* 2024;111(7):155. doi: [10.1093/bjs/znae155](https://doi.org/10.1093/bjs/znae155)

4. Bona D, Danelli P, Sozzi A, et al. C-reactive Protein and Procalcitonin Levels to Predict Anastomotic Leak After Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2023;27(1):166–179. doi: [10.1007/s11605-022-05473-z](https://doi.org/10.1007/s11605-022-05473-z)

5. Лядов В.К., Гарипов М.Р., Полушкин В.Г., и соавт. С-реактивный белок как ранний маркер несостоятельности швов толстокишечного анастомоза после резекции толстой кишки по поводу рака. Систематический обзор и метаанализ. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(8):82–87. doi: [10.17116/hirurgia202008182](https://doi.org/10.17116/hirurgia202008182) / Lyadov V.K., Garipov M.R., Polushkin V.G., et al. C-reactive protein as an early marker of colonic anastomotic suture failure after colon resection for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Pirogov Journal of Surgery*. 2020;(8):82–87. (in Russ.). doi: [10.17116/hirurgia202008182](https://doi.org/10.17116/hirurgia202008182)
6. Emile SH, Gilshtein H, Wexner SD. Quadruple assessment of colorectal anastomoses: a technique to reduce the incidence of anastomotic leakage. *Colorectal Dis*. 2020;22(1):102–103. doi: [10.1111/codi.14844](https://doi.org/10.1111/codi.14844)
7. Gessler B, Eriksson O, Angenete E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(4):549–556. doi: [10.1007/s00384-016-2744-x](https://doi.org/10.1007/s00384-016-2744-x)
8. Danielski LG, Walczewski E, de Jesus CR, Florentino D, et al. Preoperative vitamin C supplementation improves colorectal anastomotic healing and biochemical parameters in malnourished rats. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(11):1759–1766. doi: [10.1007/s00384-016-2647-x](https://doi.org/10.1007/s00384-016-2647-x)
9. Rennie O, Sharma M, Helwa N. Colorectal anastomotic leakage: a narrative review of definitions, grading systems, and consequences of leaks. *Front Surg*. 2024;11:1371567. doi: [10.3389/fsurg.2024.1371567](https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1371567)
10. Almutairi FM. Role of Biomarkers in the Diagnosis of Anastomotic Leakage After Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(6):e62432. doi: [10.7759/cureus.62432](https://doi.org/10.7759/cureus.62432)
11. Stumpf M, Klinge U, Wilms A, et al. Changes of the extracellular matrix as a risk factor for anastomotic leakage after large bowel surgery. *Surgery*. 2005;137(2):229–34. doi: [10.1016/j.surg.2004.07.011](https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.07.011)
12. Edomskis P, Goudberg MR, Sparreboom CL, et al. Matrix metalloproteinase-9 in relation to patients with complications after colorectal surgery: a systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(1):1–10. doi: [10.1007/s00384-020-03724-6](https://doi.org/10.1007/s00384-020-03724-6)
13. Luo J, Wu H, Yang Y, et al. Oxidative Stress Level as a Predictor of Anastomotic Leakage after Rectal Surgery. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:9968642. doi: [10.1155/2021/9968642](https://doi.org/10.1155/2021/9968642)