

ISSN 1819-9496 (print)
ISSN 2500-0136 (online)



Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Январь-февраль 2018 **1** (109)



МЕДИЦИНСКИЙ

Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

январь-февраль 2018 **1** (109)

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

д. м. н., профессор И. П. Артюхов

Зам. главного редактора:

д. м. н., профессор М. М. Петрова
к. м. н. И. А. Соловьева

Первый номер журнала «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели в области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярска В. М. Крутовский, П. И. Мажаров, Р. К. Пикок, П. Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Ученого совета КрасГМА.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

ПИ № ФС77-38747 от 29 января 2010 г.

Адрес редакции:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тел. 8 (391) 220-06-28, факс (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozrenie@yandex.ru

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России: годовой — 79794, полугодовой — 41043.

Допечатная подготовка и печать типография ООО «Версо»

Адрес: 660079, г. Красноярск, ул. А. Матросова, 30к

Тел./факс (391) 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Подписано в печать 16.02.2018 г. Дата выхода в свет 27.02.2018 г.

Формат 60+84/8, п.л. 9,5. Печать офсетная. Заказ № 101. Тираж 1000 экз.

Цена договорная. Производственно-практическое издание.

Фотография на 1-й стр. обложки Владимира Гуляева.

Редакционная коллегия

С. Н. Авдеев (Москва, Россия) – член-корр. РАН
В. В. Алямовский (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор
А. А. Визель (Казань, респ. Татарстан) - д. м. н., профессор
Ю. С. Винник (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор
М. Ю. Галактионова (Красноярск, Россия) - д. м. н., доцент
Ю. И. Гринштейн (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор
А. И. Грицан (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор
И. В. Демко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор
Т. В. Докукина (Минск, Беларусь) - д. м. н., доцент
Н. В. Исаева (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор
В. В. Козлов (Москва, Россия) - к. м. н., доцент
Г. И. Лифшиц (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор
В. Т. Манчук (Красноярск, Россия) – член-корр. РАН
Н. Н. Медведева (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор
А. Н. Наркевич (Красноярск, Россия) - к. м. н.
В. А. Невзорова (Владивосток, Россия) - д. м. н., профессор
О. Д. Остроумова (Москва, Россия) - д. м. н., профессор
А. А. Савченко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор
А. Б. Салмина (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор
П. А. Самотёсов (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор
Д. Б. Никитюк (Москва, Россия) – член-корр. РАН
Д. В. Черданцев (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор
Н. А. Шнайдер (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор
А. В. Шульмин (Красноярск, Россия) - д. м. н., доцент
В. Б. Цхай (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

Редакционный совет

О. Л. Барбараш (Кемерово, Россия) - член-корр. РАН
А. N. Verkhratsky (Манчестер, Великобритания) - д. м. н., профессор
М. И. Воевода (Новосибирск, Россия) - член-корр. РАН
А. В. Говорин (Чита, Россия) - д. м. н., профессор
А. В. Калиниченко (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор
Р. С. Карпов (Томск, Россия) - акад. РАН
А. Д. Куимов (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор
Р. Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) - д. м. н., профессор
И. О. Маринкин (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор
В. А. Марков (Томск, Россия) - д. м. н., профессор
А. А. Модестов (Москва, Россия) - д. м. н., профессор
Р. Г. Оганов (Москва, Россия) - акад. РАН
В. П. Пузырев (Томск, Россия) - акад. РАН
А. В. Черных (Воронеж, Россия) - член-корр. РАН
А. Г. Чучалин (Москва, Россия) - акад. РАН
А. D. Ebert (Берлин, Германия) - д. м. н., профессор

Siberian Medical Review

SIX ISSUES
A YEAR



Was founded in 1918

january-february 2018 **1** (109)

The founders:

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Editor in Chief

Doctor of Medical Science, Professor I. P. Artyukhov

Deputy Chief Editors:

Doctor of Medical Science, Professor M. M. Petrova
Candidate of Medical Sciences I. A. Soloveva

The first issue of the journal "Siberian Medical Review" was published in 1918. It was the first medical journal in Siberia. At the beginnings of the journal were well-known persons of the clinical medicine, public health in Krasnoyarsk - V. M. Krutovsky, P. I. Mazharov, R. K. Peacock, P. N. Konovalov and others. The journal was revived in 2001 by the decision of the KrasSMA Academic Council.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technologies and Mass Communications PI No. FS 77-38747 dated January 29, 2010.

The editorial office:

1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022

Phone +7 391 220-06-28, fax +7 391 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozrenie@yandex.ru

Subscription indexes in catalogs of the Russian Federation:

Media of Russia: annual - 79794, half-yearly - 41043.

Prepress and Printed in the workshops «Verso, LTD»

Address: 30k, A.Matrosova Str., Krasnoyarsk, Russia, 660079

Phone/fax: +7 391 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Signed in printing 27.02.2018. Format 60+84/8, p.p. 9,5.

Offset printing. Ordering № 101. Print run 1000 copies.

The price is negotiable. Production and Practical Edition.

Photo on the front cover Vladimir Gulyaev.

Editorial Board

S. N. Avdeev (Moscow, Russia) – Corresponding Member of RAS
V. V. Alyamovskiy (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. A. Vizel (Kazan, Republic of Tatarstan) - Dr. Med. Sci., Professor
Yu. S. Vinnik (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
M. Yu. Galaktionova (Krasnoyarsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Associate Professor
Yu. I. Grinshtein (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. I. Gritsan (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
I. V. Demko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
T. V. Dokukina (Minsk, Belarus) - Dr. Med. Sci., Associate Professor
N. V. Isaeva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
V. V. Kozlov (Moscow, Russia) – Cand. Med. Sci., Associate Professor
G. I. Lifshits (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
V. T. Manchuk (Krasnoyarsk, Russia) - Corresponding Member of RAS
N. N. Medvedeva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. N. Narkevich (Krasnoyarsk, Russia) – Cand. Med. Sci.
V. A. Nevzorova (Vladivostok, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
O. D. Ostroumova (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. A. Savchenko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. B. Salmina (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
P. A. Samotyosov (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
D. B. Nikityuk (Moscow, Russia) - Corresponding Member of RAS
D. V. Cherdantsev (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
N. A. Shnyder (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. V. Shulmin (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor
V. B. Tskhay (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

Editorial Advisory Board

O. L. Barbarash (Kemerovo, Russia) - Corresponding Member of RAS
A. N. Verkhatsky (Manchester, Great Britain) - Dr. Med. Sci., Professor
M. I. Voevoda (Novosibirsk, Russia) - Corresponding Member of RAS
A. V. Govorin (Chita, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. V. Kalinichenko (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
R. S. Karpov (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS
A. D. Kuimov (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
R. D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan) - Dr. Med. Sci., Professor
I. O. Marinkin (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
V. A. Markov (Tomsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. A. Modestov (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
R. G. Oganov (Moscow, Russia) - Acad. of RAS
V. P. Puzyrev (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS
A. V. Chernyh (Voronezh, Russia) - Corresponding Member of RAS
A. G. Chuchalin (Moscow, Russia) – Acad. of RAS
A. D. Ebert (Berlin, Germany) - Dr. Med. Sci., Professor

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Коловская О. С., Замай Т. Н., Замай Г. С., Глазырин Ю. Е., Крат А. В., Народов А. А., Замай С. С., Кичкайло А. С. Цифровые лекарства на основе аптамеров для диагностики и терапии социально-значимых заболеваний..... 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Артюхов И. П., Капитонов Ф. В., Капитонов В. Ф., Сенченко А. Ю., Замудряков С. С. Возрастная структура населения и анализ вызовов скорой медицинской помощи в Красноярской городской агломерации 14

Черданцев Д. В., Первова О. В., Трофимович Ю. Г., Попов А. Е., Шапкина В. А., Тахтобин Е. Г., Наркевич А. Н. Возможности повышения эффективности периперитонеальной санации брюшной полости при перитоните 20

Первова О. В., Черданцев Д. В., Шапкина В. А., Трофимович Ю. Г., Шадеров И. А., Журбенко Е. О., Наркевич А. Н. Интраабдоминальная инфекция: принципы клинического и лабораторного мониторинга 27

Байке Е. В., Дутова А. А., Байке Е. Е. Иммуногенетические механизмы патогенеза хронического гнойного среднего отита..... 36

Тиганов С. И., Григорьян А. Ю., Блинков Ю. Ю., Панкрушева Т. А., Мишина Е. С., Жилиева Л. В. Применение мирамистина и метронидазола в лечении экспериментальных гнойных ран 43

Ворожцова И. Н., Васильцева О. Я., Горлова А. А. Сравнительный анализ факторов риска развития эмболического инсульта 49

Газенкамф А. А., Корчагин Е. Е., Довбыш Н. Ю., Курносоев Д. А., Грицан А. И., Иконникова И. В., Пестрякова Е. В., Газенкамф К. А. Влияние пассивной вертикализации на течение ишемического инсульта при проведении искусственной вентиляции легких..... 54

Шамина И. В., Тирская Ю. И., Лазарева О. В., Ледовских И. О., Дудкова Г. В., Фрикель Е. А., Дворецкая В. В., Шишкина М. И., Атаманенко О. Ю., Талыбова Э. Н. Профилактика преждевременных родов у беременных группы высокого риска путем применения акушерского пессария доктор Арабин 59

Шпрах В. В., Костина У. С. Особенности раннего нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных больных..... 66

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Керчева М. А., Рябова Т. Р., Гусакова А. М., Рябов В. В. Влияние доксицилина на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 71

Барбараш О. Л., Беззубова В. А., Шибанова И. А., Помешкина С. А. Мнение пациентов о необходимости кардиологической реабилитации после выполнения коронарного шунтирования 79

Фунтиков А. С., Борцов В. А., Фомичева М. Л. Структурно-организационная модель электронного кабинета здорового ребенка..... 83

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Гурьев В. В., Зверев Д. А. Транскатетерная коррекция аневризмы и двойного вторичного дефекта межпредсердной перегородки у пожилого пациента..... 88

Немцов С. В., Лебедева В. К., Коношкова Р. Л., Николаев Г. В., Лебедев Д. С. Постперикардотомный синдром как редкое осложнение имплантации предсердного электрода 92

Гузей Т. Н., Карачева Ю. В., Коленченко В. В., Еремеева З. В., Максименко В. Г. Клинический случай злокачественной формы черного акантоза у больного аденокарциномой желудка..... 95

ЗАЩИЩЕННЫЕ ДИССЕРТАЦИИ

Штарик С. Ю. Обзор тематики диссертаций, рассмотренных в 2016 году советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.037.01 по специальности 14.01.04 – внутренние болезни 99

Штарик С. Ю. Обзор тематики диссертаций, рассмотренных в 2016 году советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.037.01 по специальности 14.01.05 — кардиология 103

Содержание журнала за 2017 год 112

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

Kolovskaya O. S., Zamay T. N., Zamay G. S., Glazyrin Y. E., Krat A. V., Narodov A. A., Zamay S. S., Kichkailo A. S. Medicines on the basis of aptamers for diagnostics and therapy of socio-important diseases..... 5

ORIGINAL RESEARCH

Artyukhov I. P., Kapitonov F. V., Kapitonov V. F., Senchenko A. Yu., Zamudryakov S. S. Age-related population structure and analysis of ambulance calls in Krasnoyarsk urban agglomeration..... 14

Cherdantsev D. V., Pervova O. V., Trofimovich Yu. G., Popov A. E., Shapkina V. A., Takhtobin E. G., Narkevich A. N. Possibilities of improving the efficiency of perioperative sanitation of abdominal cavity at peritonitis 20

Pervova O. V., Cherdantsev D. V., Shapkina V. A., Trofimovich Yu. G., Shaderov I. A., Zhurbenko E. O., Narkevich A. N. Intraabdominal infection: the principles of clinical and laboratory monitoring..... 27

Bayke E. V., Dutova A. A., Bayke E. E. Immunogenetic mechanisms of pathogenesis the chronic purulent otitis media..... 36

Tiganov S. I., Grigoryan A. Yu., Blinkov Yu. Yu., Pankrusheva T. A., Mishina E. S., Zhilyaeva L. V. The use of miramistin and metronidazole in the treatment of experimental purulent wounds..... 43

Vorozhtsova I. N., Vasil'tseva O. Y., Gorlova A. A. Comparative analysis of the risk factors for embolic stroke development..... 49

Gazenkampf A. A., Korchagin E. E., Dovbysh N. Y., Kurnosov D. A., Gritsan A.I., Ikonnikova I. V., Pestryakova E. V., Gazenkampf K. A. The influence of passive verticalization on the ischemic stroke in the process of artificial ventilation of lungs 54

Shamina I. V., Tirskaia Y. I., Lazareva O. V., Ledovskikh I. O., Dudkova G. V., Frikel E. A., Dvoreckaya V. V., Shishkina M. I., Atamanenko O. Y., Talybova E. N. Preventing preterm birth in pregnant of high-risk pregnancy group by using the obstetrician pessary of doctor Arabin 59

Shprakh V. V., Kostina U. S. Peculiarities of early neurosyphilis in HIV-infected patients..... 66

OPINION ABOUT THE PROBLEM

Kercheva M. A., Ryabova T. R., Gusakova A. M., Ryabov V. V. Influence of doxycycline on development of unfavorable left ventricular remodeling in patients with acute primary anterior myocardial infarction with ST segment elevation..... 71

Barbarash O. L., Bezzubova V. A., Shibanova I. A., Pomeschkina S. A. Patients opinion about the necessity of cardiological rehabilitation after coronary shunting 79

Funtikov S. A., Bortsov V. A., Fomicheva M. L. The effectiveness of structural and organizational model of a healthy child electronic cabinet..... 83

PROBLEMS OF PRACTICAL HEALTH CARE

Guryev V. V., Zverev D. A. Transcatheter correction of aneurysm and double secondary interatrial septum defect in an elderly patient..... 88

Nemtsov S. V., Lebedeva V. K., Konoshkova R. L., Nikolaev G. V., Lebedev D. S. Postpericardiotomy syndrome as a rare complication of atrial electrode implantation..... 92

Guzey T. N., Karacheva J. V., Kolenchenko V. V., Ereemeeva Z. V., Maximenko V. G. Clinical case of malignant form of black akantosis in patient with adenocarcinoma of the stomach..... 95

DISSERTATIONS

Shtarik S.Yu. Review of dissertation topics that were submitted in 2016 by the committee of dissertation defense for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of science D 208.037.01 in the specialty 14.01.04 –internal disease, medical sciences..... 99

Shtarik S.Yu. Review of dissertation topics that were submitted in 2016 by the committee of dissertation defense for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of science D 208.037.01 in the specialty 14.01.05 –cardiology, medical sciences 103

Contents 2017 112



Научные обзоры / Scientific reviews

© КОЛОВСКАЯ О. С., ЗАМАЙ Т. Н., ЗАМАЙ Г. С., ГЛАЗЫРИН Ю. Е., КРАТ А. В., НАРОДОВ А. А., ЗАМАЙ С. С., КИЧКАЙЛО А. С.

УДК 577.29

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-5-14

ЦИФРОВЫЕ ЛЕКАРСТВА НА ОСНОВЕ АПТАМЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О. С. Коловская^{1,2}, Т. Н. Замай¹, Г. С. Замай^{1,2}, Ю. Е. Глазырин^{1,2}, А. В. Крат¹, А. А. Народов¹, С. С. Замай², А. С. Кичкайло^{1,2}

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярский научный центр СО РАН, Красноярск 660036, Российская Федерация

Резюме. Цифровые лекарства – инновационные лекарственные препараты с таргетным действием на основе аптамеров, обладающих уникальным цифровым кодом. Цифровые лекарства легко синтезируются и химически модифицируются, стабильны, неиммуногенны и нетоксичны. Цель обзора – представление научных достижений КрасГМУ, посвященных разработке цифровых лекарств на основе аптамеров и поиску биомаркеров в сопоставлении с мировыми уровнем. Показано, что впервые в мире в КрасГМУ получены аптамеры к послеоперационным материалам рака легкого, способные находить в крови онкологических больных циркулирующие опухолевые клетки; впервые в мире получены аптамеры, подавляющие рост возбудителей сальмонеллеза; разработаны аптаконструкции, способные *in vivo* осуществлять деструкцию злокачественных опухолей.

Ключевые слова: технология SELEX, цифровые лекарства, аптамеры, рак легкого, биомаркеры, онколитические вирусы, диагностика, терапия.

Для цитирования: Коловская ОС, Замай ТН, Замай ГС, Глазырин ЮЕ, Крат АВ, Народов АА, Замай СС, Кичкайло АС. Цифровые лекарства на основе аптамеров для диагностики и терапии социально-значимых заболеваний. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-5-14

MEDICINES ON THE BASIS OF APTAMERS FOR DIAGNOSTICS AND THERAPY OF SOCIO-IMPORTANT DISEASES

O. S. Kolovskaya^{1,2}, T. N. Zamay¹, G. S. Zamay^{1,2}, Y. E. Glazyrin^{1,2}, A. V. Krat¹, A. A. Narodov¹, S. S. Zamay², A. S. Kichkailo^{1,2}

¹ Professor V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

² Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk 660036, Russian Federation

Abstract. Digital medicines are innovative drugs with targeted effects on the basis of aptamers that have a unique digital code. Digital drugs are easily synthesized and chemically modified, stable, non-immunogenic and non-toxic. The aim of the review is to present the scientific achievements of KrasSMU devoted to the development of digital medicines based on aptamers and to search for biomarkers in comparison with the world level. It was shown that for the first time in the world, aptamers to postoperative materials of lung cancer were obtained in KrasSMU, that are able to find circulating tumor cells in the blood of oncological patients; for the first time in the world, there were obtained aptamers suppressing the growth of pathogens of salmonellosis; there were developed aptaconstructions, capable *in vivo* to carry out the destruction of malignant tumors.

Key words: SELEX technology, digital medicines, aptamers, lung cancer, biomarkers, oncolytic viruses, diagnostics, therapy.

Citation: Kolovskaya OS, Zamay TN, Zamay GS, Glazyrin YE, Krat AV, Narodov AA, Zamay SS, Kichkailo AS. Medicines on the basis of aptamers for diagnostics and therapy of socio-important diseases. *Siberian Medical Review*. 2018;(1): 5-14. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-5-14

Введение

В настоящее время для разработки лекарственных препаратов с таргетным действием начинают использовать аптамеры – фрагменты одонитевой РНК или ДНК, интерес к которым связан, в первую очередь, с тем, что они могут образовывать уникальные трехмерные структуры, позволяющие им связываться только с определенными мишенями [1], что и создает основу для разработки эффективных диагностических и терапевтических препаратов.

Функционально аптамеры являются аналогами моноклональных антител, обладая при этом рядом преимуществ, в частности, они легко синтезируются с помощью стандартных технологий, химически

модифицируются, что позволяет использовать их в различных целях. Кроме того, аптамеры стабильны, конформация их легко восстанавливается, в отличие от белков – моноклональных антител [2], аптамеры неиммуногенны и нетоксичны [3].

Получение аптамеров для терапии или диагностики осуществляется с помощью технологии SELEX, включающей в себя ряд стадий – селекцию к заданной мишени, выбор наиболее аффинного к своей мишени пула олигонуклеотидов, секвенирование наиболее аффинного пула, математический анализ полученных последовательностей, выбор из них наиболее аффинных и селективных к своей аптамеров, определение белков-мишеней и химический синтез (рис. 1). Полученные

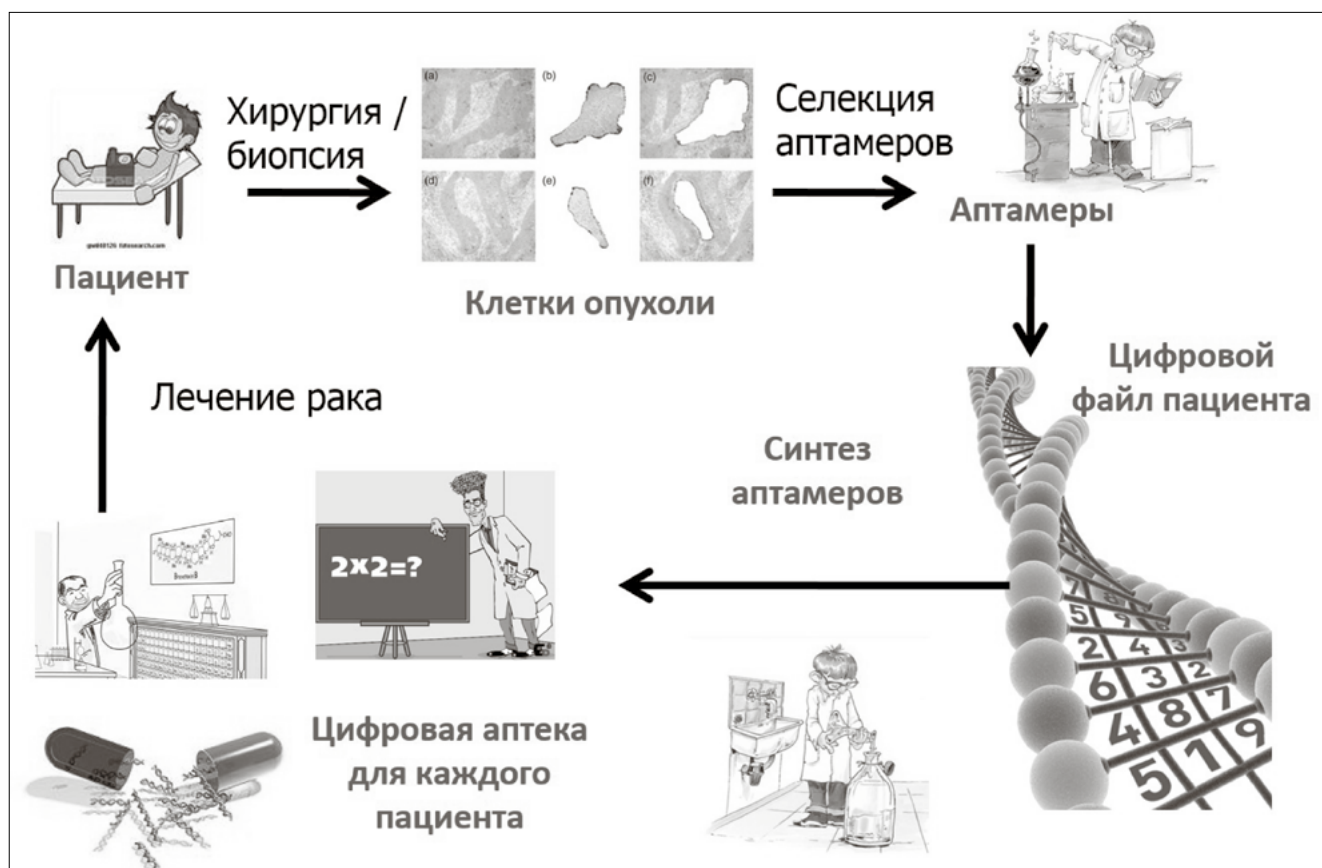


Рисунок 1. Схема получения аптамеров к заданным клеткам для диагностики и терапии.

в результате селекции синтетические олигонуклеотиды представляют собой субстраты для создания средств диагностики и терапии. Благодаря химическим модификациям, аптамеры приобретают новые свойства, а именно, способность визуализировать свою мишень, изменять ее функциональное состояние, осуществлять адресную доставку лекарственных препаратов и др.

Каждый аптамер обладает своим уникальным кодом, который может храниться в цифровом виде, благодаря чему аптамеры можно назвать «цифровыми лекарствами».

К настоящему времени аптамеры получены к белкам, вирусам, бактериям, живым клеткам [1,4-6]. Аптамеры применяют для визуализации, количественного определения мишеней [2], используют для терапевтических целей и адресной доставки лекарственных препаратов [3].

В статье представлены результаты работы «Лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» по поиску биомаркеров онкологических заболеваний и разработке средств диагностики и терапии на основе аптамеров для диагностики онкологических заболеваний в сравнении с работами зарубежных исследователей.

Аптамеры для поиска биомаркеров

Аптамеры успешно используют для поиска биомаркеров заболеваний, что важно для диагностики и поис-

ка новых молекулярных мишеней для терапии. Впервые метод поиска биомаркеров с помощью аптамеров был предложен Berezovski et al. [6] и модифицирован в Лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого [7, 8]. Суть метода заключается в аффинном обогащении белков-биомаркеров с помощью аптамеров с последующим использованием масс-спектрометрии высокого разрешения для идентификации белков (рис. 2). Для валидации мишеней аптамеров используют специфичные к этому же белку моноклональные антитела [12]. Работами, проведенными в КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, показано, что метод поиска биомаркеров с помощью аптамеров является более эффективным по сравнению с методом полного протеомного профилирования, поскольку позволяет выявлять более специфические белки-биомаркеры, которые при анализе с помощью полного протеомного профилирования могут быть утеряны вследствие того, что белки-биомаркеры обычно являются низкокопийными, а с помощью аптамеров выявляются только специфические уникальные белки. В «Лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий» методом аффинного обогащения белковых проб с помощью аптамеров был получен список белков-биомаркеров рака легкого человека, в который вошли как известные белки-биомаркеры, так и новые кандидаты.

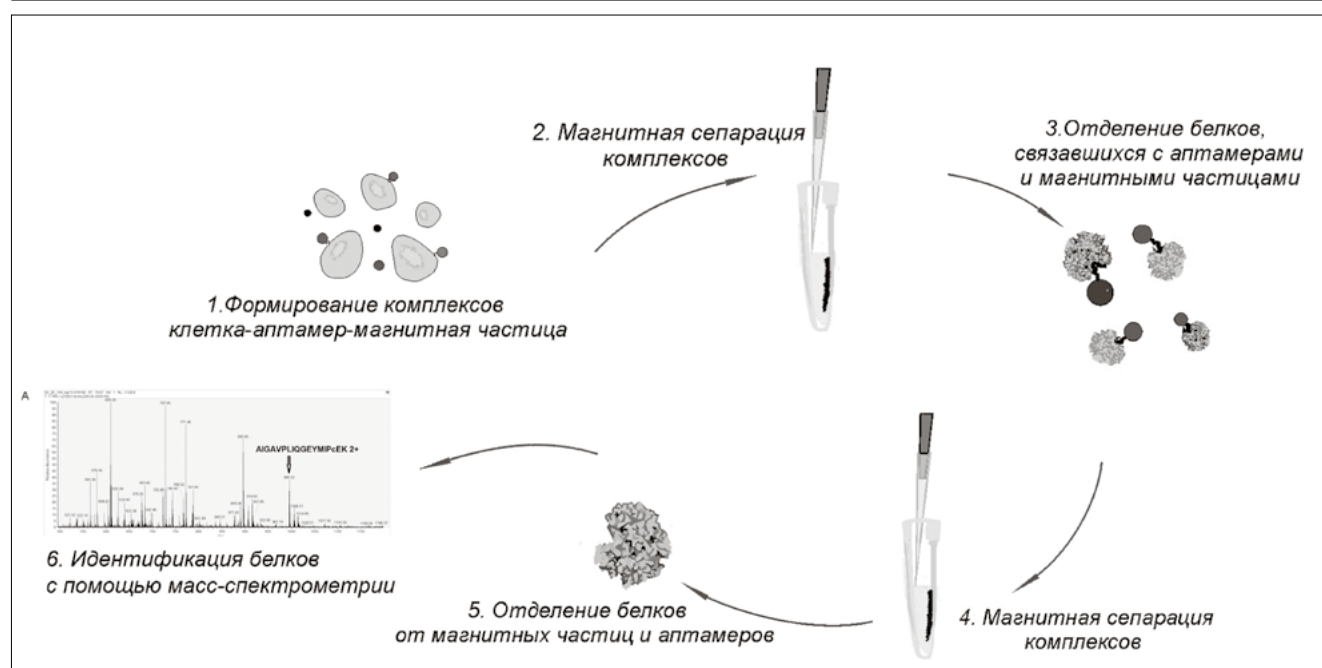


Рисунок 2. Схема поиска белковых мишеней аптамеров и биомаркеров различных заболеваний.

К белкам-биомаркерам рака легкого, уже частично верифицированным с помощью моноклональных антител, были отнесены Zinc finger protein, Serine/threonine-protein kinase, Keratin, type II cytoskeletal, Coiled-coil domain-containing protein [7], Catepsin D, Vimentin et al. [9]. Выяснено, что основные отличия опухолевых клеток легкого от нормальных клеток заключаются в нарушении в них регуляции процессов транскрипции, репликации, клеточного цикла и, кроме того, в активации перестройки цитоскелета, что необходимо опухолевым клеткам для успешной инвазии и метастазирования.

Аптамеры для детекции и терапии сальмонеллеза

В связи с высокой способностью аптамеров связываться только со своими мишенями их начинают активно использовать в качестве биосенсоров для создания высокочувствительных тест-систем для диагностики. Особый интерес вызывают тест-системы для выявления возбудителей инфекционных заболеваний, поскольку такие экспресс тест-системы позволяют получить результат намного быстрее, чем при использовании классических методов диагностики. Причем на основе аптамеров можно получить разные диагностические системы – электрохимические, оптические, микрофлюидные, плазмонно-резонансные и другие, в зависимости от поставленной задачи.

К настоящему времени получены аптамеры и разработаны тест-системы для выявления возбудителя сибирской язвы *Bacillus anthracis* [10], кристаллообразующих бактерий *Bacillus thuringiensis* [11], стафилококка *Staphylococcus aureus* [12], молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* [13],

кишечной палочки *Escherichia coli* [14], бактерий *Campylobacter jejuni* [15], *Salmonella paratyphi* [16]. Однако большинство описанных в литературе аптамеров к различным бактериям отбирались не к живым клеткам, а к мембранным белкам лизированных клеток, поэтому в биологических пробах невозможно дифференцировать живые и неживые бактерии, в результате чего определяется их суммарное количество. В «Лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий» впервые были получены аптамеры, позволяющие определять только живые возбудители сальмонеллеза – *S. enteritidis* и *S. typhimurium*. На основе полученных аптамеров впервые были созданы электрохимические апта-сенсоры для выявления *S. enteritidis* и *S. typhimurium* в биологических жидкостях и определения их концентрации и жизнеспособности [17].

Одним из наиболее важных преимуществ аптамеров является их двойное назначение, т.е. их можно использовать как для создания средств диагностики, так и терапии [18, 19]. Очень перспективным направлением является использование аптамеров для разработки препаратов с антибактериальной активностью. Особенно важно эту особенность аптамеров использовать для разработки препаратов, подавляющих рост микроорганизмов с высоким уровнем антибиотикоустойчивости. В работе О. S. Kolovskaya et al. (рис. 3) [4] представлены результаты разработки аналога антибиотика на основе аптамеров против двух самых распространенных серотипов сальмонелл – *S. enteritidis* и *S. typhimurium*. В таблице 1 представлены биосенсоры на основе аптамеров, описанные в литературе.



Рисунок 3. Бактериостатический эффект аптамеров к сальмонеллезу.

Таблица 1
Аптамеры для выявления возбудителей сальмонеллеза

Серовар	Метод детекции	Ссылка
<i>S. enteritidis</i>	Электрохимическая детекция	[17]
	Проточная цитометрия	[20]
	Колориметрическая детекция	[21]
	Плазмонно-резонансный биосенсор (SPR) на основе аптамеров	[22]
<i>S. typhimurium</i>	Проточная цитометрия	[23,24]
	ELISA	[25]
	Магнитная сепарация	[26]
	Колориметрическая детекция с использованием пероксидазы	[27]
	Флуоресцентная детекция	[28]
	Колориметрическая детекция с использованием анализа седиментации	[29]
	Магнитоэлектрический датчик на основе аптамеров	[30]
	Флуоресцентный метод детекции с использованием наночастиц диоксида кремния	[31]
	Плазмонно-резонансный биосенсор (SPR) на основе аптамеров	[32]
	Плазмонно-резонансный биосенсор (SPR) на основе аптамеров с использованием наночастиц золота	[33]

Разработка такого аналога антибиотика крайне актуальна, поскольку в настоящее время все большее распространение получают бактерии – возбудители сальмонеллеза, проявляющие очень высокую устойчивость к антибиотикам третьего поколения – ципрофлоксацину и цефтриаксону, используемым для лечения больных сальмонеллезом. В работе O. S. Kolovskaya et al. впервые показано, что синтетические аптамеры подавляют рост *S. enteritidis* и *S. typhimurium* на 80 % [3]. Аптамеры, полученные другими исследователями, к другим бактериям, ведут себя сходным образом [34]. Можно предположить, что в будущем на основе аптамеров будет создан новый класс нетоксичных и неиммунногенных аптабиотиков – аналогов антибиотиков.

Аптамеры для диагностики и терапии рака легкого

Аптамеры начинают активно использовать для диагностики и терапии онкологических заболеваний. С

помощью аптамеров оказалось возможным отличать опухолевые клетки от нормальных и дифференцировать различные типы опухолей. Однако следует отметить, что все описанные в литературе исследования были выполнены только на модельных экспериментах [35, 36], поскольку мишенями для селекции аптамеров выступали либо рекомбинантные белки, либо клеточные культуры. Это привело к тому, что на реальных образцах крови или ткани эти аптамеры не проявляли высокой чувствительности к опухолевым клеткам. В «Лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» впервые получены аптамеры к самым распространенным гистологическим типам рака легкого – аденокарциноме и плоскоклеточному раку. Селекция аптамеров впервые была осуществлена с использованием послеоперационных материалов, в результате чего эти аптамеры оказались очень эффективными для диагностики онкологических заболеваний на реальных образцах крови и ткани онкологических больных [6, 7].

С помощью аптамеров, полученных к послеоперационным материалам, стало возможным выделять и определять уровень циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови [6, 7], идентифицировать гистологические типы рака легкого (рис. 4) и разработать аптасенсор для электрохимической детекции уровня белков-онкомаркеров рака легкого [9]. Кроме того, было показано, что аптамер к катепсину Д обладает противоопухолевым эффектом. В таблице 2 приведены полученные к настоящему времени аптамеры для рака легкого и их применение для диагностики и терапии.

Микрофлюидные технологии с использованием аптамеров для определения ЦОК в крови онкологических больных

Выделение и определение онкобелков и циркулирующих в крови опухолевых клеток является очень трудной задачей и такие стандартные методы, как



Рисунок 4. Принципиальная схема выделения циркулирующих опухолевых клеток с использованием аптамеров (а) и окрашивание аптамерами тонких срезов тканей (б).

Таблица 2

Существующие аптамеры для рака легкого и их применение для диагностики и терапии

Аптамер	Клетка-мишень	Белок-Мишень	Применение	Ссылка
Мелкоклеточный рак легкого				
HCA12 HCC03 HCH07 HCH01	Клеточные линии: NCI-H69 NCI-H146 NCI-H128	Не определено	Гистологическое окрашивание тонких срезов тканей выделение и детекция клеток с помощью магнитных частиц, модифицированных аптамерами	[37]
16-1	Клеточная линия SBC3	Не определено	Флуоресцентная микроскопия, проточная цитометрия	[38]
Аденокарцинома легкого				
EJ7 ADE2	Клеточная линии H23, A549	Не определено	Проточная цитометрия	[39]
S13, S50	Клеточная линия A549	EGFR	Антипролиферативная активность	[40]
R50	Клеточная линия A549	Нуклеолин	Индукция апоптоза	[41]
LC-17	Послеоперационные ткани	Тубулин альфа	Аптагистохимическая окраска тканей, выделение циркулирующих опухолевых клеток	[8]
LC-18,	Послеоперационные ткани	Виментин, Ламин	Аптагистохимическая окраска тканей, выделение циркулирующих опухолевых клеток, электрохимическое определение белков в плазме крови	[8,9]
LC-224	Послеоперационные ткани	Актин, метилированный в позиции 73	Аптагистохимическая окраска тканей	[8]
LC-110	Послеоперационные ткани	Кластерин Гистон H2B	Выделение циркулирующих опухолевых клеток	[8]
LC-183	Послеоперационные ткани	Катепсин Д	Выделение циркулирующих опухолевых клеток, угнетение роста первичных культур раковых клеток	[8]
MA3	Клеточные линии: A549, MCF-7	Муцин-1	Адресная доставка доксорубина	[42]
MUC-1	Клеточная линия A549	Муцин-1	Адресная доставка плазмидной ДНК	[43]
GL21.T	Клеточная линия A549 (Axl+)	Рецептор тирозинкиназы онкоген, Axl	Адресная доставка miRNA let-7g и miR-212 для подавления роста опухоли	[44,45]
Другие				
aptNCL	Клеточная линия CL1-5	Нуклеолин	Адресная доставка химерной siRNA	[46]
AS1411	Множество раковых клеточных линий, с экспрессией нуклеолина	Нуклеолин	ПЭТ визуализация рака легкого с помощью аптамера меченного Cu-64	[47]
S1, S6, S11e, S15	NSLC	Не определено	Флуоресцентная микроскопия, проточная цитометрия	[48]

центрифугирование в градиенте фикола, ПЦР, магнитная сепарация с применением магнитных частиц и проточная цитометрия не всегда приемлемы в силу разных причин. Поэтому в последнее время получили развитие микрофлюидные технологии выделения и идентификации онкобелков и циркулирующих опухо-

левых клеток, которые на настоящий момент являются наиболее перспективными и позволяют обходиться без дорогостоящих и нестабильных моноклональных антител [50, 51]. В случае применения микрофлюидных технологий разделение белков и клеток основывается на различии в их физико-химических свойствах.

В последнее время в микрофлюидных системах стали применять аптамеры [52].

Микрофлюидные устройства, используемые в медицине, очень разнообразны. В них используют различные принципы разделения, концентрирования и детекции. Однако, их можно в целом разделить на две группы – устройства, позволяющие разделять опухолевые и нормальные клетки на основании различия их физико-химических свойств [49-52], и системы, использующие узнающие молекулы – белковые антитела или аптамеры [53-55] для улавливания ЦОК. Наиболее популярными в последнее время становятся микрофлюидные устройства с использованием аптамеров.

Аптаконструкции для деструкции опухолей

Одним из наиболее новых и перспективных направлений использования аптамеров является их использование для тераностики в сочетании с наноконструкциями. Для деструкции опухолевых клеток стали разрабатываться нестандартные средства, основанные на нанотехнологиях, предполагающих физические способы деструкции опухоли с использованием наночастиц, обладающих уникальными физико-химическими свойствами. Недостатком таких методов стала невысокая специфичность воздействия на опухолевые клетки физических факторов, поскольку наночастицы накапливаются во всех тканях, а не только в опухолевых, в результате чего применение физических методов воздействия (греющего или негреющего магнитных полей или лазерного облучения) вызывает повреждение окружающих опухоль нормальных тканей.

Очевидно, что увеличение эффективности действия магнитных и золотых наночастиц можно достичь только путем адресного воздействия на опухолевые клетки. Сейчас в качестве биораспознающих молекул зачастую используют моноклональные антитела. Однако более целесообразным является применение аптамеров, поскольку они неиммуногенны, стабильны, легко синтезируются и модифицируются и, кроме того, обладают высоким сродством к опухолевой ткани.

Для деструкции опухолей использовали конструкции, состоящие из пермаллоевых плёночных нанодисков немагнитострикционного состава 80 %

Ni 20 % Fe с двухсторонним золотым покрытием и моноклональных антител [55]. Такие замкнутые (вихревые) магнитные структуры нанодиска с очень малыми полями рассеяния не слипались в водной среде и образовывали водную суспензию с хорошими характеристиками [56]. Эксперименты с использованием магнитных нанодисков были проведены на клеточных культурах *in vitro* и показали высокую эффективность использования нанодисков для деструкции опухолевых клеток. Более поздние эксперименты были проведены с использованием никелевых нанодисков, функционализированных ДНК-аптамерами. Биомедицинская цель экспериментов состояла в определении перспектив использования нанодисков, модифицированных ДНК-аптамерами, для адресной клеточной хирургии онкологических заболеваний. Для связывания магнитных дисков с опухолевыми клетками использовали ДНК-аптамеры, структура и функция которых представлена в статье O. S. Kolovskaya et al. (рис. 5) [57].

Математические расчеты показали, что к повреждению клеточной мембраны в условиях действия переменного магнитного поля невысокой интенсивности приводит ее сильное растяжение. В проведенных исследованиях модифицированные ДНК-аптамерами магнитные нанодиски вызывали гибель опухолевых клеток [58]. Эксперименты были проведены не только *in vitro*, но и *in vivo*. Исследования, проведенные Belaynina et al., показали, что не только магнитные нанодиски, но и суперпарамагнитные наночастицы, покрытые золотом и функционализированные ДНК-аптамерами, в условиях низкочастотного магнитного негреющего поля обладают высокой способностью осуществлять деструкцию опухоли как *in vitro*, так и *in vivo* [59], связываясь с мембранными белками.

Схожие результаты по деструкции опухолевых клеток *in vivo* были получены в «Лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий» с помощью конъюгатов золотых наночастиц с аптамерами. Применение наночастиц золота, обладающих уникальными оптическими свойствами, позволило увеличить термосенсибилизацию опухолевых клеток за счет возбуждения плазмонного резонанса [60], исполь-

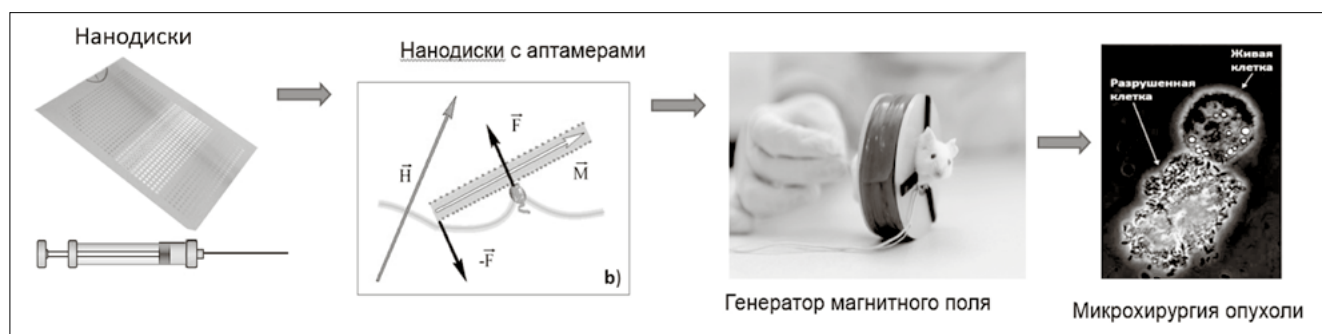


Рисунок 5. Схема магнитодинамической терапии с использованием нанодисков, модифицированных аптамерами.

зование аптамеров, использующихся для адресного воздействия, увеличило эффективность воздействия. Облучение опухоли, меченной наночастицами, лазером на длине волны, попадающей в полосу плазмонного резонанса наночастиц, способствовало клеточной гибели.

Плазмонно-резонансная фототермическая терапия – это наименее инвазивный способ лечения злокачественных новообразований, в котором энергия фотонов преобразуется в тепловую энергию, достаточную для деструкции опухоли. Особенно перспективным является использование этого метода в тех случаях, когда оперативное удаление опухоли невозможно.

Показано, что использование опухоль-специфичных аптамеров обеспечивает адресное воздействие наночастиц золота и увеличивает специфичность фототермотерапии. Лазерное облучение, индуцируя плазмонный резонанс и нагрев наночастиц золота, вызывает повреждение опухолевых клеток-мишеней, при этом нормальные клетки остаются неповрежденными. В работе показана перспективность использования наночастиц золота, функционализированных аптамерами, для разработки методов и средств плазмонно-резонансной фототермической терапии.

Заключение

Таким образом, в Красноярском государственном медицинском университете имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого создана база для поиска биомаркеров социально-значимых заболеваний и создания инновационных средств диагностики и терапии на основе аптамеров (цифровых лекарств) для персонализированной медицины.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда поддержки науки и научно-технической деятельности в рамках научного проекта №16-42-240662.

Литература / References

1. Patel DJ, Suri AK. Structure, recognition and discrimination in RNA aptamer complexes with cofactors, amino acids, drugs and aminoglycoside antibiotics. *Journal of Biotechnology*. 2000;(74):39-60. DOI: 10.16/S1389-0352(99)00003-3
2. Pliuk AB, Hu L, Tao WA. Aptamer in Bioanalytical Applications. *Analytical chemistry*. 2011;12(83):4440-52. DOI:10.2181/ac201057w
3. Ulrich H, Trujillo CA, Nery AA, Alves JM, Majumder P, Resrnde RR, Martins AH. DNA and RNA aptamers: from tools for basic research towards therapeutic applications. *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening Journal*. 2006;9(8):619-32. DOI:2174/138620706778249695

4. Kolovskaya OS, Savitskaya AG, Zamay TN, Reshetneva IT, Zamay GS, Erkaev EN, Wang XB, Wehbe MB, Salmina AB, Perianova OV, Zubkova OA, Spivak EA, Mezko VS, Titova NM, Berezovski MV, Zamay AS. Development of Bacteriostatic DNA Aptamers for Salmonella. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;56(4):1564-72. DOI:10.1021/jm301856j

5. Jean SS, Wang JY, Hsueh PR. Bacteremia caused by Salmonella enterica serotype Choleraesuis in Taiwan. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*. 2006;39:35865.

6. Berezovski MV, Lechmann M, Musheev MU, Mak TW, Krylov SN. Aptamer-facilitated biomarker discovery (AptaBiD). *Journal of the American Chemical Society*. 2008;(130):9137-43. DOI:10.1021/ja801951p

7. Замай ГС, Коловская ОС, Глазырин ЮЕ, Оседко АВ, Замай АС, Малышева ЕА, Савицкая АГ, Крат АВ, Салмина АБ, Котловский ЮВ, Замай ТН. Разработка технологии идентификации биомаркеров с помощью аптамеров на примере плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2012;(6):9-14. [Zamay GS, Kolovskaya OS, Glazyrin YuE, Osedko AV, Zamay AS, Malysheva EA, Savitskaya AG, Krat AV, Salmina AB, Kotlovski YuV, Zamay TN. Development of biomarker identification technology with aptamers using the example of squamous cell lung cancer and adenocarcinoma. *Siberian Medical Review*. 2012;(6):9-14. (In Russian)]

8. Zamay GS, Ivanchenko TI, Zamay TN, Grigorieva VL, Glazyrin YE, Kolovskaya OS, Garanzha I, Barinov A, Krat AV, Mironov G, Gargaun A, Veprintsev DV, Bekuzarov SS, Kirichenko AK, Zukov RA, Petrova MM, Modestov AA, Berezovski MV, Zamay AS. DNA-Aptamers for Characterization of Histological Structure of Lung Adenocarcinoma. *Molecular Therapy: Nucleic Acid*. 2016;(6):150-162. DOI:10.1016/j.omtn.2016.12.004

9. Zamay GS, Zamay TN, Kolovskii VA, Shabanov AV, Glazyrin YuE, Veprintsev DV, Krat AV, Zamay SS, Kolovskaya OS, Gargaun A, Sokolov AE, Modestov AA, Artyukhov IP, Chesnokov NV, Petrova MM, Berezovski MV, Zamay AS. Electrochemical aptasensor for lung cancer-related protein detection in crude blood plasma samples. *Scientific Reports*. 2016;(6):34350. DOI:10.38/srep34350

10. Torres-Chavolla E, Alcolija EC. Aptasensors for detection of microbial and viral pathogens. *Biosensors and Bioelectronics*. 2009;(24):3175-82. DOI:10.1016/j.bios

11. Ikanovic M, Rudzinski W, Bruno J, Allman A, Carrillo M, Dwarakanath S, Bhahdigadi S, Rao P, Kiel J, Andrews CJ. *In Vitro* antibacterial effects of antilipopolysaccharide DNA aptamer-C1qrs complexes. *Journal of Fluorescence*. 2007;(17):193-99. DOI:10.1007/s12223-008-0046-6

12. Cao X, Li S, Chen L, Ding H, Xu H, Huang Y, Li J, Liu N, Cao W, Zhu Y. Combining use of a panel of ssDNA

aptamers in the detection of *Staphylococcus aureus*. *Nucleic Acids Research*. 2009;(37):4621–28. DOI:1093/nar/gkp489

13. Hamula CLA, Zhang H, Guan LL, Li X-F, Le XC. Selection of aptamers against live bacterial cells. *Analytical chemistry*. 2008;(80):7812–7819. DOI:1021/ac801272s

14. Bruno J, Carrillo M, Phillips T, Andrews CJ. A novel screening method for competitive FRET-aptamers applied to *E. coli* assay development. *Journal of Fluorescence*. 2010;(20):1211–23. DOI:1007/s10895-010-0670-9

15. Dwivedi H, Smiley R, Jaykus L-A. Selection of DNA aptamers for capture and detection of *Salmonella Typhimurium* using a whole-cell SELEX approach in conjunction with cell sorting. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2010;(87):2323–34. DOI:1007/s00253-013-4766-4

16. Yang M, Peng Z, Ning Y, Chen Y, Zhou Q, Deng L. Highly specific and cost-efficient detection of *Salmonella Paratyphi A* combining aptamers with single-walled carbon nanotubes. *Sensors (Basel)*. 2013;13(5):6865–81. DOI:3390/s130506865

17. Labib MB, Kolovskaya OS, Zamay AS, Reshetneva IT, Zamay GS, Kibbee RJ, Sattar SA, Zamay TN, Berezovski MV. Aptamer-Based Impedimetric Sensor for Bacterial Typing. *Analytical Chemistry*. 2012;84(19):8114–17. DOI:10.1021/ac302217u

18. Proske D, Blank M, Buhmann R, Resch A. Aptamers – basic research, drug development, and clinical applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2005;(69):367–74. DOI:1007/s00253-005-0193-5

19. Ng EW, Adamis AP. Anti-VEGF aptamer (pegaptanib) therapy for ocular vascular diseases. *Gene Therapy. Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;(14):283–91. DOI:10.1196/annals.1348.062

20. Hyeon J-Y, Chon J-W, Choi I-S, Park C, Kim D-E, Seo K-H. Development of RNA aptamers for detection of *Salmonella*. *Journal of Microbiological Methods*. 2012;(89):79–82.

21. Bayraç C, Eyidoğan F, Avni Öktem H. DNA aptamer-based colorimetric detection platform for *Salmonella Enteritidis*. *Biosens Bioelectron*. 2017; (98):22–28. DOI:10.1016/j.bios.2017.06.029

22. Di WT, Du XW, Pan MF, Wang JP. The SPR detection of *Salmonella enteritidis* in food using aptamers as recognition elements. *Materials Science and Engineering*. 2017; (231):1–11. DOI:10.1088/1757-899X/231/1/012114

23. Moon J, Kim G, Lee S, Park S. Identification of *Salmonella Typhimurium*-specific DNA aptamers developed using whole-cell SELEX and FACS analysis. *Journal of Microbiological Methods*. 2013; 95(2):162–66. DOI:1016/j.mimet.2013.08.005

24. Park H-C, Baig I, Lee S-C, Moon J-Y, Yoon M-Y. Development of ssDNA Aptamers for the Sensitive Detection of *Salmonella typhimurium* and *Salmonella enteritidis*. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2014;(74):793–802.

25. Han R, Ryul S, Lee S-W. In Vitro Selection of RNA Aptamer Specific to *Salmonella Typhimurium*. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2013;23(6):878–84

26. Dwivedi HP, Smiley RD, Jaykus L-A. Selection of DNA aptamers for capture and detection of *Salmonella Typhimurium* using a whole-cell SELEX approach in conjunction with cell sorting. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2013;(97):3677–86.

27. Park JY, Jeong HY, Kim MI, Park TJ. Colorimetric Detection System for *Salmonella typhimurium* Based on Peroxidase-Like Activity of Magnetic Nanoparticles with DNA Aptamers. *Journal of Nanomaterials*. 2015;(2015):1–9.

28. Wang R, Xu Y, Zhang T, Jiang R. Rapid and sensitive detection of *Salmonella typhimurium* using aptamer-conjugated carbon dots as fluorescence probe. *Analytical Methods*. 2015;(7):1701–1706. DOI:10.1039/C4AY02880E

29. Lavu PSR, Mondal B, Ramlal S, Murali HS, Batra S. Selection and Characterization of Aptamers Using a Modified Whole Cell Bacterium SELEX for the Detection of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium. *ACS Combinatorial Science*. 2016;18(6):292–301. DOI:10.1021/acscmb.5b00123

30. Wang Q-Y, Kang Y-J. Bioprobes Based on Aptamer and Silica Fluorescent Nanoparticles for Bacteria *Salmonella typhimurium*. *Nanoscale Research Letters*. 2016;(11):150.

31. Wang B, Park B, Xu B, Kwon Y. Label-free biosensing of *Salmonella enterica* serovars at single-cell level. *Journal of Nanobiotechnology*. 2017;(15):40.

32. Oh SY, Heo NS, Shukla S, Cho H-J, Vilian E, Kim J, Lee SY, Han Y-K, Yoo SM, Huh D. Development of gold nanoparticle-aptamer-based LSPR sensing chips for the rapid detection of *Salmonella typhimurium* in pork meat. *Scientific Reports*. 2017;(7):10130. DOI:10.1038/s41598-017-10188-2

33. Chen I-H, Horikawa S, Du S, Liu Y, Winkle HC, Barbaree JM, Chin BA. Thermal Stability of Phage Peptide Probes Vs. Aptamer for *Salmonella* Detection on Magnetoelastic Biosensors Platform. *ECS Transactions*. 2016;(75):165–173. DOI:1149/07516.0165ecst

34. Özalp VC, Bilecen K, Öktem HA. Antimicrobial aptamers for detection and inhibition of microbial pathogen growth. *Future Microbiol*. 2013;(8):387–401. DOI:10.2217/fmb.12.149

35. Liu G, Mao X, Phillips JA, Xu H, Tan W, Zeng L. Aptamer-nanoparticle strip biosensor for sensitive detection of cancer cells. *Analytical Chemistry*. 2009;81(24):10013–10018. DOI:1021/ac901889s

36. Kang S, Mou L, Lanman J, Velu S, Brouillette WJ, Prebelige PE. Synthesis of biotin-tagged chemical crosslinkers and their applications for mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2009;23(11):1719–1726. DOI:10.1002/rcm.4066

37. Chen H, Medley C, Sefah K, Shangguan D, Tang Z, Meng L, Smith J, Tan W. Molecular recognition of small-cell lung cancer cells using aptamers. *ChemMedChem*. 2008;(3):991–1001. DOI:10.1002/cmdc.200800030

38. Kunii T, Ogura S, Mie M, Kobatake E. Selection of DNA aptamers recognizing small cell lung cancer us-

ing living cell-selex. 2011;(136):1310-1312. DOI:10.1039/c0an00962h

39. Jimenez E, Sefah K, Lopez-Colon D, Van Simaeyes D, Chen H, Tockman M, Tan W. Generation of lung adenocarcinoma DNA aptamers for cancer studies. *Plos One*. 2012;7:46222.

40. Hu J, Zhao Z, Liu Q, Ye M, Hu B, Wang J, Tan W. Study of the function of g-rich aptamers selected for lung adenocarcinoma. *Chemistry-an Asian Journal*. 2015;(10):1519-25. DOI:1002/asia.201500187

41. Xu L, Zhang Z, Zhao Z, Liu Q, Tan W, Fang X. Cellular internalization and cytotoxicity of aptamers selected from lung cancer cell. *American Journal of Biomedical Sciences*. 2013;(5):7-58. DOI:5099/aj130100047

42. Hu Y, Duan J, Zhan Q, Wang F, Lu X, Yang X. Novel muc1 aptamer selectively delivers cytotoxic agent to cancer cells in vitro. *Plos One*. 2012;7:31970.

43. Kurosaki T, Higuchi N, Kawakami S, Higuchi Y, Nakamura T, Kitahara T, Hashida M, Sasaki H. Self-assemble gene delivery system for molecular targeting using nucleic acid aptamer. *Gene*. 2012;(491):205-209. DOI:10.1016/j.gene.2011.09.021

44. Esposito C, Cerchia L, Catuogno S, De Vita G, Dasse J, Santamaria G, Swiderski P, Condorelli G, Giangrande P, De Franciscis V. Multifunctional aptamer-mirna conjugates for targeted cancer therapy. *Molecular Therapy*. 2014;(22):1151-1163. DOI:1038/mt.2014.5

45. Iaboni M, Russo V, Fontanella R, Roscigno G, Fiore D, Donnarumma E, Esposito C, Quintavalle C, Giangrande P, De Franciscis V. Aptamer-mirna-212 conjugate sensitizes nscl cells to trail. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*. 2016;5(3): DOI:10.1038/mtna.2016.5

46. Lai W, Wang W, Chang Y, Chang C, Yang P, Peck K. Synergistic inhibition of lung cancer cell invasion, tumor growth and angiogenesis using aptamer-siRNA chimeras. *Biomaterials*. 2014; (35):2905-2914. DOI:10.1016/j.biomaterials

47. Li J, Zheng H, Bates P, Malik T, Li X, Trent J, Ng C. Aptamer imaging with cu-64 labeled as1411: Preliminary assessment in lung cancer. *Nuclear Medicine and Biology*. 2014;(41): 179-185. DOI:1016/j.nucmed-bio.2013.10.008

48. Zhao Z, Xu L, Shi X, Tan W, Fang X, Shangguan D. Recognition of subtype non-small cell lung cancer by DNA aptamers selected from living cells. 2009;(134):1808-1814. DOI:10.1039/b904476k

49. Huang C-T, Amstislavskaya TG, Chen G-H. Selectively Concentrating Cervical Carcinoma Cells from Red Blood Cells Utilizing Dielectrophoresis with Circular ITO Electrodes in Stepping Electric Fields. *Journal of Medical and Biological Engineering*. 2012;33(1):51-58. DOI:10.5405/jmbe.1177

50. Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S. Isolation of rare circulating tumor cells in cancer patients by microchip technology. *Nature*. 2007;(450):20-27. DOI:1038/nature06385

51. Chen GH, Huang CT, Wu HH, Zamay TN, Zamay AS, Jen CP. Isolating and concentrating rare cancerous cells in large sample volumes of blood by using dielectrophoresis and stepping electric fields. *BioChip Journal*. 2014;(8):67-70. DOI:1007/s13206-014-8201-4

52. Sasakia T, Kurodab M, Katashimac K. In Vitro Assessment of Factors Affecting the Apparent Diffusion Coefficient of Ramos Cells Using Bio-phantoms. *Acta medica Okayama*. 2012;66(3): 263-270.

53. Stoff SL, Hsu C-H, Tsurkov DI. Isolation of circulating tumor cells using a microvortex-generating herringbone-chip. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(43):18392-18397.

54. Lee JA, Hwang S, Kwak J. An electrochemical impedance biosensor with aptamer-modified pyrolyzed Carbon electrode for label-free protein detection. *Sensor and Actuators B*. 2008;(129): 372-379. DOI:5681/bi.2012.013

55. Kim D-H, Rozhkova EA, Ulasov IV, Bader SD, Rajh T, Lesniak MS, Novosad V. Biofunctionalized magnetic-vortex microdiscs for targeted cancer-cell destruction. *Nature Materials*. 2010;(9):165-171. DOI:1038/nmat2591

56. Novosad V, Guslienko KYu, Shima H, Otani Y, Kim SG, Fukamichi K, Kikuchi N, Kitakami O, Shimada Y. Effect of interdot magnetostatic interaction on magnetization reversal in circular dot arrays. *Physical Review*. 2002;(65):060402. DOI:1103/PhysRevB.65.060402

57. Kolovskaya OS, Zamay TN, Zamay AS, Glazyrin YE, Spivak EA, Zubkova OA, Kadkina AV, Erkaev EN, Zamay GS, Savitskaya AG, Trufanova LV, Petrova LL, Berezovsky MV. DNA-aptamer/protein interaction as a cause of apoptosis and arrest of proliferation in Erlich ascites adenocarcinoma cells. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2014;8(1):60-72.

58. Kim PD, Zamay SS, Zamay TN, Prokopenko VS, Kolovskaya OS, Zamay GS, Princ VY, Seleznev VA, Komov AI, Spivak EA, Rudenko RY, Dybinina AV, Komarov AV, Denisenko VV, Komarova MA, Sokolov AE, Narodov AA, Zjivaev VP, Zamay AS. The antitumor effect of magnetic nanodiscs and DNA aptamer conjugates. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2015;466(5):616-619. DOI:1134/S1607672916010154

59. Belyanina IV, Zamay TN, Zamay GS, Zamay SS, Kolovskaya OS, Ivanchenko TI, Denisenko VV., Kirichenko AK, Glazyrin YE, Garanzha IV, Grigorieva VV, Shabanov AV, Veprintsev DV, Sokolov AE, Sadovskii VM, Gargaun AB, Berezovski MV, Kichkailo AS. In vivo cancer cells elimination guided by aptamer-functionalized gold-coated magnetic nanoparticles and controlled with low frequency alternating magnetic field. *Theranostics*. 2017;7(13):3326-3337.

60. Iancu C. Photothermal Therapy of Human Cancers (PTT) Using Gold Nanoparticles. *Biotechnology, Molecular Biology and Nanomedicine*. 2013;(1):53-60. DOI:10.7150/thno.17089

Сведения об авторах

Коловская Ольга Сергеевна, к.б.н., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский научный центр СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; тел.: +7(391)2201893; e-mail: olga.kolovskaya@gmail.com, http://orcid.org/0000-0003-4801-2126

Замай Татьяна Николаевна, д.б.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201893; e-mail: tzamay@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-7493-8742

Замай Галина Сергеевна, к.б.н., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский научный центр СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; тел.: +7(391)2201893; e-mail: galina.zamay@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-2980-8228.

Глазырин Юрий Евгеньевич, научный сотрудник, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский научный центр СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; тел.: +7(391)2201893; e-mail: glazyrin@ngs.ru, http://orcid.org/0000-0002-1057-4126.

Крат Алексей Васильевич, к.м.н., ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201893; e-mail: alexkrat@mail.ru.

Народов Андрей Аркадьевич, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201893; e-mail: narodov_a@mail.ru.

Замай Сергей Сергеевич, к.ф.м.н., Красноярский научный центр СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; тел.: +7(391)2201893; e-mail: sergey-zamay@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-9950-6575.

Кичкайло Анна Сергеевна, д.б.н., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский научный центр СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; тел.: +7(391)2201893; e-mail: annazamay@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0003-0690-7837.

Author information

Olga S. Kolovskaya, Cand. Biol. Sci., Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Krasnoyarsk Scientific Center of the SB RAS; Address: 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Phone: +7(391)2201893; e-mail: olga.kolovskaya@gmail.com, http://orcid.org/0000-0003-4801-2126

Tatyana N. Zamay, Dr. Biol. Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201893; e-mail: tzamay@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-7493-8742

Galina S. Zamay, Cand. Biol. Sci., Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Krasnoyarsk Scientific Center of the SB RAS, Address: 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Phone: +7(391)2201893; e-mail: galina.zamay@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-2980-8228.

Yuriy E. Glazyrin, Researcher, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Krasnoyarsk Scientific Center of the SB RAS; Address: 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Phone: +7(391)2201893; e-mail: glazyrin@ngs.ru, http://orcid.org/0000-0002-1057-4126.

Alexey V. Krat, Cand. Med. Sci., Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201893; e-mail: alexkrat@mail.ru.

Andrey A. Narodov, Dr. Med. Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201893; e-mail: narodov_a@mail.ru.

Sergey S. Zamay, Cand. Phis.-Math. Sci., Krasnoyarsk Scientific Center of the SB RAS, Address: 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Phone: +7(391)2201893; e-mail: sergey-zamay@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-9950-6575.

Anna S. Kichkailo, Dr. Biol. Sci., Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Krasnoyarsk Scientific Center of the SB RAS; Address: 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Phone: +7(391)2201893; e-mail: annazamay@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0003-0690-7837.

Поступила 06.10.2017 г.

Принята к печати 12.12.2017 г.

Оригинальные исследования / Original research



© АРТЮХОВ И. П., КАПИТОНОВ Ф. В., КАПИТОНОВ В. Ф., СЕНЧЕНКО А. Ю., ЗАМУДРЯКОВ С. С.

УДК 614.88-053(571.51-25)

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-14-19

ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА НАСЕЛЕНИЯ И АНАЛИЗ ВЫЗОВОВ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В КРАСНОЯРСКОЙ ГОРОДСКОЙ АГЛОМЕРАЦИИ

И. П. Артюхов, Ф. В. Капитонов, В. Ф. Капитонов, А. Ю. Сенченко, С. С. Замудряков

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

В литературе не освящена работа скорой помощи в формирующихся городских агломерациях, что вызывает актуальность ее изучения.

Цель исследования. Изучение возрастной структуры населения и анализ вызовов скорой медицинской помощи в Красноярской городской агломерации.

Материал и методы. Были проанализированы возрастная структура и вызовы скорой медицинской помощи (СМП) в Красноярской городской агломерации за 2016 год. Возрастная структура населения и работа СМП анализировалась по данным форм № 30 государственной медицинской статистики. Анализ полученной информации осуществлялся с использованием абсолютных и относительных показателей, а также интенсивных показателей.

Результаты. Проведенный анализ показал, что доля трудоспособного населения в агломерации составляет 62,2 %, а нетрудоспособного – 37,8 %, из которых 54,3 % приходится на население старше трудоспособного возраста. В 2016 году бригадами скорой медицинской помощи агломерации было выполнено 476939 выездов и оказана медицинская помощь при выездах 477341 человеку, из них 42,6 % были трудоспособного возраста, 31,0 % – старше трудоспособного возраста и 26,4 % – моложе трудоспособного возраста. Анализ выездов скорой медицинской помощи по поводам показал, что 83,3 % выездов были связаны с внезапными заболеваниями и состояниями, 9,2 % – несчастными случаями, 7,5 % – перевозкой больных, рожениц и родильниц. Самое большое число лиц, которым оказывалась СМП, относилась к возрастной группе старшего нетрудоспособного возраста (585,6 на 1000 населения соответствующей возрастной группы), а наименьшее к трудоспособному населению (262,0 на 1000 населения соответствующей возрастной группы). Доля госпитализированных больных, доставленных бригадами СМП, составила в целом по агломерации 39,2 % от общего числа лиц, которым оказывалась медицинская помощь, при этом их доля по территориям варьировала от 17,3 % в г. Дивногорск до 39,2 % в г. Красноярск.

Заключение. Проведенный нами анализ возрастной структуры населения и вызовов скорой медицинской помощи в Красноярской городской агломерации позволил определить объем и структуру вызовов скорой медицинской помощи по административным территориям, входящим в агломерацию и агломерацию в целом, что позволит разработать программу по ее совершенствованию.

Ключевые слова: возрастная структура населения; скорая помощь; структура вызовов.

Для цитирования: Артюхов ИП, Капитонов ФВ, Капитонов ВФ, Сенченко АЮ, Замудряков СС. Возрастная структура населения и анализ вызовов скорой медицинской помощи в Красноярской городской агломерации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 14-19. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-14-19

AGE-RELATED POPULATION STRUCTURE AND ANALYSIS OF AMBULANCE CALLS IN KRASNOYARSK URBAN AGGLOMERATION

I. P. Artyukhov, F. V. Kapitonov, V. F. Kapitonov, A. Yu. Senchenko, S. S. Zamudryakov
Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The literature does not describe the work of an ambulance in the forming urban agglomerations that causes the urgency of its study.

The aim of the research. To study the age structure of the population and analyze the ambulance calls in the Krasnoyarsk urban agglomeration.

Material and methods. The age structure and the ambulance call in the Krasnoyarsk urban agglomeration for 2016 were analyzed. The age structure of the population and the work of the ambulance was analyzed according to the data of forms No. 30 of the state medical statistics. The analysis of the received information was carried out with the use of absolute and relative indicators, as well as intensive indicators.

Results. The analysis showed that the proportion of the able-bodied population in the agglomeration is 62.2 %, and non able-bodied is 37.8 %, 54.3% of them are over working age. In 2016, there were 476939 departures of the ambulance brigades and 477341 people were provided with medical care, 42.6 % of them were of working age, 31.0 % were over working age and 26.4 % were younger than the able-bodied age. An analysis of ambulance arrivals for reasons showed that 83.3 % of visits were associated with sudden illnesses and conditions, 9.2 % - accidents, 7.5 % - transportation of patients, parturient women and puerperas. The largest number of people who got first aid belonged to the senior non able-bodied age group (585.6 per 1000 population of the corresponding age group), and the smallest to the able-bodied population (262.0 per 1000 population of the corresponding age group). The share of hospitalized patients was 39.2% of the total number of people have got the medical care, while their share in the territories was varied from 17.3 % in Divnogorsk to 39.2 % in Krasnoyarsk.

Conclusion. Our analysis of the age structure of the population and the ambulance calls in Krasnoyarsk urban agglomeration made it possible to determine the scope and structure of the ambulance calls in the administrative territories included in the agglomeration and agglomeration as a whole, which will allow us to develop a program for its improvement.

Key words: age structure of the population, ambulance, call structure.

Citation: Artyukhov IP, Kapitonov FV, Kapitonov VF, Senchenko AYU, Zamudryakov SS. Age-related population structure and analysis of ambulance calls in Krasnoyarsk urban agglomeration. *Siberian Medical Review*. 2018;(1): 14-19. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-14-19

Введение

Динамика демографического развития в Российской Федерации последние десятилетия характеризуется изменением возрастной структуры населения, в которой доля лиц старшего нетрудоспособного возраста постоянно увеличивается [1], что оказывает влияние на обращаемость населения за медицинской помощью [2].

Дефекты в работе амбулаторно-поликлинической помощи сопровождаются завышенным объемом оказания скорой медицинской помощи [3].

В структуре вызовов скорой медицинской помощи (СМП) преобладают пациенты старшего нетрудоспособного возраста и с хронической патологией [4, 5], что свидетельствует о нарушении взаимодействия работы амбулаторно-поликлинической службы и СМП [6].

В Российской Федерации разработаны основные положения развития скорой медицинской помощи [7], которые предусматривают развитие оказания СМП, включающие и развитие больниц СМП.

В литературе не освящена работа скорой помощи в формирующихся городских агломерациях, которая из-за неравномерности распределения ресурсов у входящих в ее состав административных территориальных образований, различий в их численности и возрастной структуре населения, недостаточным

развитием дорожной сети, особенностях оказания первичной медико-санитарной помощи, что вызывает актуальность ее изучения.

Цель исследования. Изучение возрастной структуры населения и анализ вызовов скорой медицинской помощи в Красноярской городской агломерации.

Материал и методы

После подписания 17.04.2008 г. соглашения, правительство Красноярского края объявило о формировании Красноярской агломерации (далее агломерация), в которую вошли города Дивногорск, Сосновоборск и населенные пункты Березовского, Емельяновского, Сухобузимского и Манского районов.

В соответствии с целью исследования были проанализированы возрастная структура и вызовы скорой медицинской помощи (СМП) в Красноярской городской агломерации за 2016 год.

Возрастная структура населения и работа СМП анализировалась по данным форм № 30 государственной медицинской статистики.

Анализ полученной информации осуществлялся с использованием абсолютных и относительных показателей, а также интенсивных показателей.

Результаты и обсуждение

Численность населения Красноярской городской агломерации в 2016 году составила 1 262 508 человек,

Таблица 1

Численность и структура населения по административным территориям Красноярской городской агломерации на 31.12.17 г.

Территория	Младше трудоспособного возраста		Трудоспособного возраста		Старше трудоспособного возраста		Всего населения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
г. Красноярск	180976	17,0	674055	63,1	212830	19,9	1067861	100,0
г. Дивногорск	5595	16,9	18918	57,1	8603	26,0	33116	100,0
г. Сосновоборск	7157	19,3	21298	57,4	8638	23,3	37093	100,0
Березовский район	8136	20,1	23369	57,9	8862	22,0	40367	100,0
Емельяновский район	8695	18,1	29360	61,0	10079	20,9	48134	100,0
Манский район	3464	21,8	7854	49,3	4607	28,9	15925	100,0
Сухобузимский район	4056	20,3	10164	50,8	5792	28,9	20012	100,0
Агломерация в целом	218079	17,3	785018	62,2	259411	20,5	1262508	100,0

что составляет 44,0 % от всей численности населения Красноярского края (2 866 490).

Основная масса населения (84,6 %) проживает в г. Красноярске, являющимся центром агломерации, на остальные городские поселения и сельские районы приходится 15,4 %.

Доля трудоспособного населения в агломерации составляет 62,2 %, а нетрудоспособного 37,8 %, из которых 54,3 % приходится на население старше трудоспособного возраста.

Структура населения по административным территориям агломерации имеет значительные отличия. Самая большая доля населения трудоспособного возраста отмечается в г. Красноярске, а самая низкая в Манском районе. Наибольшая доля населения старшего трудоспособного возраста (женщины в возрасте 55 лет и старше, мужчины в возрасте 60 лет и старше) и младшего трудоспособного возраста (0-17 лет включительно) отмечается в Манском и Сухобузимском районах (табл. 1).

Население Красноярской городской агломерации обслуживается 7-ю станциями (отделениями) СПМ. По числу выполненных выездов в год, 14,3 % из них

отнесены к VI категории (менее 5 тысяч), 28,6 % – к V категории (от 5 до 10 тысяч), 42,8 % – к IV категории (от 10 до 25 тысяч) и 14,3 % – к I категории (от 75 до 100 тысяч).

В 2016 году бригадами скорой медицинской помощи агломерации было выполнено 476939 выездов и оказана медицинская помощь при выездах 477341 человеку.

Анализ выездов скорой медицинской помощи по поводам показал, что 83,3 % выездов были связаны с внезапными заболеваниями и состояниями, 9,2 % – несчастными случаями, 7,5 % – перевозкой больных, рожениц и родильниц.

Следует отметить, что структура выездов СПМ по отдельным административным территориям имеет значимые различия (табл. 2).

Анализ возрастного состава лиц, которым оказана медицинская помощь при выездах, показал, что 42,6 % были трудоспособного возраста, 31,0 % – старше трудоспособного возраста и 26,4 % – моложе трудоспособного возраста. По отдельным территориям агломерации, доля лиц трудоспособного возраста, которым была оказана СПМ варьировала от 26,4 % до

Таблица 2

Численность и структура выездов СПМ по административным территориям Красноярской городской агломерации за 2016 год

Территория	Внезапные заболевания и состояния		Несчастные случаи		Перевозка больных, рожениц и родильниц		Всего вызовов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
г. Красноярск	355183	83,9	38064	9,0	30020	7,1	423267	100,0
г. Дивногорск	8823	85,0	886	8,5	678	6,5	10387	100,0
г. Сосновоборск	10733	89,4	931	7,8	336	2,8	12000	100,0
Березовский район	10635	86,3	1100	8,9	594	4,8	12329	100,0
Емельяновский район	4644	45,5	1847	18,1	3717	36,4	10208	100,0
Манский район	1818	76,5	452	19,0	106	4,5	2376	100,0
Сухобузимский район	5609	88,0	558	8,8	205	3,2	6372	100,0
Агломерация в целом	397445	83,3	43838	9,2	35656	7,5	476939	100,0

Таблица 3

Число лиц, которым оказывалась скорая медицинская помощь при выездах по возрастным группам в административных территориях Красноярской городской агломерации за 2016 год

Территория	Младше нетру-доспособного возраста		Трудоспособного возраста		Старше трудоспособного возраста		Всего лиц	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
г. Красноярск	113466	26,8	183790	43,4	126243	29,8	423499	100,0
г. Дивногорск	1702	16,4	3669	35,2	5035	48,4	10406	100,0
г. Сосновоборск	3640	30,2	4588	38,1	3824	31,7	12052	100,0
Березовский район	3116	25,2	5638	45,6	3608	29,2	12362	100,0
Емельяновский район	2454	23,9	2707	26,4	5089	49,7	10250	100,0
Манский район	442	18,5	1114	46,6	836	34,9	2392	100,0
Сухобузимский район	1243	19,5	2115	33,1	3022	47,4	6380	100,0
Агломерация в целом	126063	26,4	203621	42,6	147657	31,0	477341	100,0

46,6 %, младшего трудоспособного возраста от 16,4 % до 30,2 %, старшего трудоспособного возраста от 29,2 % до 48,4 % (табл. 3).

В 2016 году на территории агломерации на 1000 населения была оказана СМП 377,8 лицам, при этом наименьшее их число отмечалось в Манском районе (149,2), а наибольшее в г. Красноярске (396,4).

Самое большое число лиц, которым оказывалась СМП, относилась к возрастной группе старше трудоспособного возраста (585,6 на 1000 населения соответствующей возрастной группы), а наименьшее к трудоспособному населению (262,0 на 1000 населения соответствующей возрастной группы).

В группе старшего трудоспособного возраста показатели варьировали от 181,5 ‰ в Манском районе до 593,2 ‰ в г. Красноярске, трудоспособного возраста от 90,8 ‰ в Емельяновском районе до 329,0 ‰ в г. Сосновоборск, младше трудоспособного возраста от 29,3 ‰ в г. Сосновоборск до 623,5 ‰ в г. Красноярск (табл. 4).

Анализ показал, что время доезда бригады СМП до места вызова в целом по агломерации у 95,7 % не превысило 20 минут, у 3,8 % от 21 до 40 минут, у 7,5 % от 41 до 60 минут и у 4,2 % более 60 минут.

В то же время выявлены значительные временные различия в удельном весе доезда бригады СМП до места вызова по административным территориям агломерации (табл. 5).

Таблица 5

Удельный вес выездов бригады СМП по времени доезда до места вызова в административных территориях Красноярской городской агломерации за 2016 год (%)

Территория	До 20 минут	21 - 40 минут	41 - 60 минут	Более 60 минут
г. Красноярск	97,9	2,1	-	-
г. Дивногорск	90,2	7,4	1,4	1,0
г. Сосновоборск	97,8	1,5	0,5	0,2
Березовский район	63,1	36,8	0,1	-
Емельяновский район	73,6	15,5	9,6	1,3
Манский район	88,0	9,6	2,2	0,2
Сухобузимский район	62,8	25,5	7,5	4,2
Агломерация в целом	95,7	3,8	0,4	0,1

Доля госпитализированных больных, доставленных бригадами СМП, составила в целом по агломе-

Таблица 4

Количество вызовов на 1000 населения по возрастным группам в административных территориях Красноярской городской агломерации за 2016 год

Территория	Младше трудоспособного возраста	Трудоспособного возраста	Старше трудоспособного возраста	Всего населения
г. Красноярск	623,5	272,3	593,2	396,4
г. Дивногорск	304,2	192,3	585,3	313,7
г. Сосновоборск	29,3	329,0	553,8	323,5
Березовский район	383,0	239,8	362,2	305,4
Емельяновский район	282,2	90,8	504,9	212,1
Манский район	127,6	139,8	181,5	149,2
Сухобузимский район	306,5	207,3	521,8	318,4
Агломерация в целом	562,3	262,0	585,6	377,8

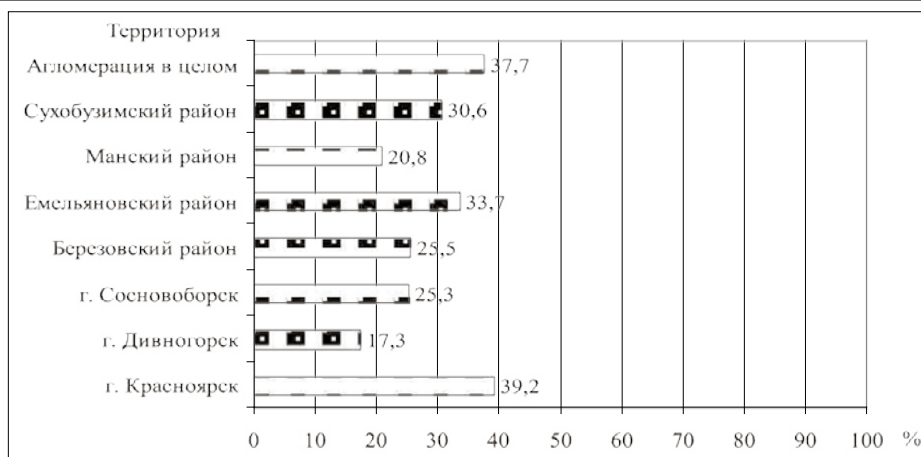


Рисунок 1. Доля госпитализированных больных, от общего числа лиц, которым оказывалась скорая медицинская помощь в административных территориях Красноярской городской агломерации за 2016 год (%).

рации 39,2 % от общего числа лиц, которым оказывалась медицинская помощь, при этом их доля по территориям варьировала от 17,3 % в г. Дивногорск до 39,2 % в г. Красноярск (рис. 1).

Полученные нами данные по возрастной структуре населения административных территорий агломерации, в которую входят: крупный промышленный центр (г. Красноярск), два малых города (Дивногорск и Сосновоборск) и четыре сельских района (Березовский, Емельяновский, Манский и Сухобузимский), не противоречат данным других авторов о возрастной структуре населения городов и сельских районов различных регионов России [1].

Возрастные различия населения в обращаемости за скорой медицинской помощью были освещены в работах А. Л. Верткина и Э. И. Узуевой [8], С. Н. Мальцева [9] и др.

По мнению С. Н. Мальцева [9], значительный удельный вес лиц старшего нетрудоспособного возраста, в общей возрастной структуре населения, приводит к увеличению нагрузки на службу скорой медицинской помощи. Полученные нами данные показывают, что повышенный объем потребляемой СМП отмечается не только в возрастной группе лиц старше трудоспособного возраста, но и в возрастной группе лиц младше трудоспособного возраста. В то же время, различия в обращениях за СМП этих возрастных групп по административным образованиям агломерации, имеет существенные различия, которые могут быть связаны, как с доступностью скорой медицинской помощи, так и с различиями в организации амбулаторно-поликлинической помощи.

Можно отметить, что высокий удельный вес вызовов, при которых время доезда бригады СМП составляет менее 20 минут в целом по агломерации, соответствует целевым показателям государственной программы развития здравоохранения Российской

Федерации до 2020 года, которая предусматривает увеличение доли выездов бригады СМП до больно-го менее 20 минут до 90 % к 2018 году [10]. Низкая доля вызовов, при которых время доезда бригады СМП менее 20 минут в сельских районах агломерации, связана не только с отдаленностью населенных пунктов, но и недостаточно развитой дорожной инфраструктурой.

Высокий уровень госпитализации пациентов, которым оказывалась СМП, по нашему мнению, связан с недостатками в организации амбулаторно-поликлинической помощи и ее преемственности со стационарными учреждениями.

Заключение

Таким образом, изучение возрастной структуры населения и анализ вызовов СМП в Красноярской городской агломерации показало:

- доля населения трудоспособного возраста составляет 62,2 %, старше трудоспособного возраста – 20,5 %, младше трудоспособного возраста – 17,3 %;
- доля лиц, которым оказана скорая медицинская помощь при выездах по возрасту распределились следующим образом: 42,6 % были трудоспособного возраста, 31,0 % - старше трудоспособного возраста и 26,4 % - младше трудоспособного возраста;
- удельный вес вызовов по поводу внезапных заболеваний и состояний составил 83,3 %, несчастные случаи – 9,2 %, перевозка больных, рожениц и родильниц – 7,5 %;
- количество вызовов на 1000 населения составило в возрастной группе трудоспособного возраста 262,0, старше трудоспособного возраста – 585,6, младше трудоспособного возраста – 562,3;
- большинство выездов скорой медицинской помощи (95,7 %) по времени доезда до места вызова были выполнены до 20 минут, то есть в соответствии с временем, регламентированным приказом;

- доля госпитализированных больных, от числа лиц, которым была оказана СМП составила 39,2 %.

Литература / References

1. Демографическое развитие Москвы: тенденции, проблемы, перспективы. Под ред. Елизаров ВВ, Савостина ЕА. Москва: ООО «Вариант»; 2015. 156 с. [Elizarov VV, Savostina EA, editors. Demographic development of Moscow: trends, challenges, and prospects. Moscow: ООО «Variant»; 2015. 156 p. (In Russian)]

2. Андриянова ЕА, Позднова ЮА. Факторы формирования социальных стереотипов городского населения в отношении амбулаторно-поликлинической помощи. *Известия саратовского университета. Новая серия. Серия: социология. Политология.* 2012;(1):40-5. [Andrijanova EA, Pozdnova JuA. Formation of social stereotypes factors of urban population concerning the out-patient-polyclinic help. *Izvestiya of Saratov University. New Series. Series: Sociology. Politology.* 2012;(1):40-5. (in Russian)]

3. Мычка ВБ, Узуева ЭИ, Сокол АА, Шевцова ВА. Почему больные вызывают скорую помощь во время работы поликлиник? У нас есть ответ. *Врач скорой помощи.* 2014; (1):4-11. [Mychka VB, Uzueva EI, Sokol AA, Shevtsova VA. Why do patients call for an ambulance while clinics work? We have the answer. *Vrach Skoroj Pomoshhi.* 2014;(1):4-11. (in Russian)]

4. Салеев ВБ. Структура вызовов скорой медицинской помощи к хроническим больным пожилого возраста. *Врач скорой помощи.* 2011;(2):4. [Saleev VB. Structure of ambulance calls to aged patients having chronic diseases. *Vrach Skoroj Pomoshhi.* 2011;(2):4. (in Russian)]

5. Агранович НВ, Андросова ТА, Ермолаева НЮ. Вопросы организации оказания медицинской помощи пожилым больным с сердечно-сосудистой патологией на амбулаторном этапе. *Заместитель главного врача.* 2013;(2):14-21. [Agranovich NV, Androsova TA, Ermolaeva NJu. Questions of the organization of providing medical care of elderly patients with cardiovascular pathology at the ambulatory stage. *Zamestitel' Glavnogo Vrachy.* 2013;(2):14-21. (in Russian)]

6. Верткин АЛ, Узуева ЭИ. Преемственность в оказании скорой и амбулаторно-поликлинической медицинской помощи. *Врач скорой помощи.* 2012;(12):37-8. [Vertkin AL, Uzueva EI. Continuity in ambulance and ambulatory-polyclinic medical help performance. *Vrach Skoroj Pomoshhi.* 2012;(12):37-8. (in Russian)]

7. Багненко СФ. Основные положения концепции развития скорой медицинской помощи в Российской Федерации. *Скорая медицинская помощь.* 2009;10(2):50-54. [Bagnenko SF. Strategic concept of the development of emergency medical care in Russian Federation. *Emergency Medical Care.* 2009;10(2):50-54. (in Russian)]

8. Верткин АЛ, Узуева ЭИ. Особенности взаимодействия работы амбулаторно-поликлинической службы и скорой медицинской помощи. *Врач скорой помощи.* 2013;(1):33-36. [Vertkin AL, Uzueva EI. Peculiarities of interaction of the work of the ambulatory-polyclinic service and ambulance of medical care. *Vrach Skoroj Pomoshhi.* 2013;(1):033-036. (in Russian)]

9. Мальцев СН. Особенности обращаемости пациентов пенсионного возраста за различными видами медицинской помощи и нагрузка на соответствующие службы здравоохранения. *Омский научный вестник.* 2012;1(108):104-7. [Maltsev SN. Features of appealability of pension age patients for various kinds of medical treatment and the amount of work for corresponding health services. *Omsk Scientific Bulletin.* 2012;1(108):104-7. (in Russian)]

10. Мирошниченко АГ, Стожаров ВВ, Барсукова ИМ, Линец ЮП. Скорая медицинская помощь в свете государственной программы развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 года. *Скорая медицинская помощь* 2013;14(2):004-009. [Miroshnichenko AG, Stozharov VV, Barsukova IM, Linec JuP. Emergency medical service in the light of the state program of development of health care of the Russian Federation till 2020. *Emergency Medical Care.* 2013;14(2):004-009. (In Russian)]

Сведения об авторах

Артохов Иван Павлович, д.м.н., профессор, ректор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7 (391)2201395; e-mail: rector@krasgmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5939-6017>

Капитонов Владимир Федорович, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2216460; e-mail: Vkapit5@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9212-3910>

Капитонов Федор Владимирович, аспирант кафедры управления здравоохранения института последипломного образования; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2216460; e-mail: kapitonovfedor@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6337-7257>

Сенченко Алексей Юрьевич, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2216460; e-mail: sentchenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0190-5800>

Замудряков Сергей Сергеевич, студент 6 курса лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2216460.

Author information

Ivan P. Artyukhov, Dr.Med.Sci., Professor, Rector, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 (391)2201395; e-mail: rector@krasgmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5939-6017>

Vladimir F. Kapitonov, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2216460; e-mail: Vkapit5@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9212-3910>

Fyodor V. Kapitonov, Postgraduate Student, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2216460; e-mail: kapitonovfedor@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6337-7257>

Alexey Yu. Senchenko, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2216460; e-mail: sentchenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0190-5800>

Sergey S. Zamudryakov, Student, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2216460.

Поступила 11.10.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

© ЧЕРДАНЦЕВ Д. В., ПЕРВОВА О. В., ТРОФИМОВИЧ Ю. Г., ПОПОВ А. Е., ШАПКИНА В. А., ТАХТОБИН Е. Г., НАРКЕВИЧ А. Н.

УДК 616.381-002-089.8

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-20-26

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ САНАЦИИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

Д. В. Черданцев, О. В. Первова, Ю. Г. Трофимович, А. Е. Попов, В. А. Шапкина, Е. Г. Тахтобин, А. Н. Наркевич

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Сравнительная оценка эффективности использования вакуум-ассистированной лапароскопии и вакуум-инстилляционной лапароскопии у больных распространенным гнойным перитонитом.

Материал и методы. Работа выполнена сотрудниками кафедры хирургических болезней имени проф. А. М. Дыхно Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого на базе Красноярского краевого гнойно-септического центра. В исследование вошло 23 пациента, которых лечили с использованием вакуум-ассистированной лапароскопии и 24 пациента, у которых применялась вакуум-инстилляционная лапароскопия с помощью оригинального инстилляционно-дренажного устройства. Для оценки эффективности применения классической и инстилляционной схемы лечения с помощью локального отрицательного давления использовались шкала оценки органной дисфункции SOFA (Sepsis-related Organ Failure), индекс брюшной полости. Изучали динамику изменений микробной обсемененности брюшной полости, сроки мышечно-фасциального закрытия лапароскопии, динамику изменений внутрибрюшного давления, частоту осложнений, летальность, продолжительность пребывания больных в условиях реаниматологического отделения и общую длительность госпитального периода лечения.

Результаты. Анализ полученных результатов показал, что вакуумно-инстилляционная лапароскопия более эффективна при санации брюшной полости в периоперационном периоде. Это позволяет снизить бактериальную обсемененность и выполнить ранее первичное мышечно-фасциальное закрытие брюшной полости. Использование вакуумно-инстилляционной лапароскопии снижает частоту развития кишечных свищей и абсцессов брюшной полости. Показатель летальности у пациентов распространенным гнойным перитонитом при использовании вакуум-ассистированной лапароскопии и вакуумно-инстилляционной лапароскопии сравнимы.

Заключение. Метод вакуумно-инстилляционной лапароскопии позволяет повысить эффективность периоперационной санации брюшной полости.

Ключевые слова: хирургия, лапароскопия, открытый живот, распространенный гнойный перитонит, вакуумная терапия, вакуум-инстилляционная терапия.

Для цитирования: Черданцев ДВ, Первова ОВ, Трофимович ЮГ, Попов АЕ, Шапкина ВА, Тахтобин ЕГ, Наркевич АН. Возможности повышения эффективности периоперационной санации брюшной полости при перитоните. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(1): 20-26. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-20-26

POSSIBILITIES OF IMPROVING THE EFFICIENCY OF PERIOPERATIVE SANITATION OF ABDOMINAL CAVITY AT PERITONITIS

D. V. Cherdantsev, O. V. Pervova, Yu. G. Trofimovich, A. E. Popov, V. A. Shapkina, E. G. Takhtobin, A. N. Narkevich

Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research. Comparative evaluation of the use effectiveness of vacuum-assisted laparoscopy and vacuum-instillation laparoscopy in patients with advanced purulent peritonitis.

Material and methods. The work was carried out by employees of the Department of Surgical Diseases named after prof. A. M. Dykhno, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky on the basis of the Krasnoyarsk Regional Purulent-Septic Center. The study included 23 patients who were treated with vacuum assisted laparoscopy and 24 patients who had vacuum-instillation laparoscopy using an original instillation-drainage device. To assess the effectiveness of using classical and instillation treatment regimen with local negative pressure, the SOFA (Sepsis-related Organ Failure) scale and the abdominal cavity score were used. The dynamics of changes in microbial contamination of the abdominal cavity, the time of muscular-fascial closure of laparostoma, the dynamics of changes in intra-abdominal pressure, the frequency of complications, lethality, the durability of stay of patients in the intensive care unit and the total length of the hospital treatment period were studied.

Results. An analysis of the results showed that vacuum-instillation laparoscopy is more effective in the sanitation of the abdominal cavity in the perioperative period. It allows to reduce bacterial contamination and perform earlier primary muscular-fascial closure of the abdominal cavity. The use of vacuum-instillation laparoscopy reduces the incidence of intestinal fistula and abdominal abscesses. The mortality rate in patients with widespread purulent peritonitis with the use of vacuum-assisted laparoscopy and vacuum-instillation laparoscopy is comparable.

Conclusion. The method of vacuum-instillation laparoscopy allows to increase the efficiency of perioperative sanitation of the abdominal cavity.

Key words: surgery, laparoscopy, open abdomen, widespread purulent peritonitis, vacuum therapy, vacuum-instillation therapy.

Citation: Cherdantsev DV, Pervova OV, Trofimovich YuG, Popov AE, Shapkina VA, Takhtobin EG, Narkevich AN. Possibilities of improving the efficiency of perioperative sanitation of abdominal cavity at peritonitis. *Siberian Medical Review.* 2018;(1): 20-26. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-20-26

Введение

Исторический опыт использования отрицательного давления в лечебных целях достаточно большой, разнообразен и клинический диапазон ситуаций, когда предпринимались попытки применения отрицательного давления с лечебной целью. Однако пионерами в новейшей истории вакуумной терапии принято считать американских ученых М. J. Morykwas, L. C. Argenta, которые в 1997 году опубликовали работу, где доказали улучшение результатов лечения ран при использовании калиброванного отрицательного давления [1].

Идея об использовании локального отрицательного давления для контроля за брюшной полостью в условиях открытого живота пришла существенно позднее, хотя поисковые исследования в этом направлении велись достаточно интенсивно [2-4]. В 2003 году компания KCI (Сан-Антонио, США) начала производство перевязочных систем для наложения вакуум-ассистированной лапаростомы.

Применение отрицательного давления при распространенном гнойном перитоните позволяет воздействовать на несколько ключевых звеньев патогенеза интраабдоминальной инфекции. Метод дает возможность эффективно удалять экссудат из брюшной полости, снижать бактериальную обсемененность, обеспечивает профилактику и лечение синдрома интраабдоминальной гипертензии, препятствует повторному экзогенному инфицированию брюшной полости и передней брюшной стенки [5, 6]. На фоне дозированного воздействия на брюшную полость и переднюю брюшную стенку отрицательного давления в условиях открытого живота в меньшей степени происходит демедиализация прямых мышц живота, поэтому улучшаются условия для первичного мышечно-фасциального закрытия лапаростомы и профилируется возможность развития послеоперационных вентральных грыж [7-9].

Вместе с тем, ряд исследователей отмечают, что данный метод может способствовать развитию ишемии зон кишечника, близких к источнику отрицательного давления, появлению петехиальных и эрозивных кровотечений, повышает риск развития кишечных свищей [10-12]. Кроме того, отрицательное давление, создающееся на уровне лапаротомной раны, способствует слипанию кишечных петель и формированию недренируемых жидкостных межпетельных скоплений, которые впоследствии могут трансформироваться в межпетельные абсцессы.

В настоящее время проводится системная работа как российскими, так и зарубежными исследователями по оценке результатов применения вакуум-ассистированной лапаростомии (ВАЛ), определению показаний для использования метода [13, 14]. Ведутся разработки новых моделей вакуумной терапии при

распространенном гнойном перитоните, которые могли бы повысить эффективность метода [15]. Одно из наиболее перспективных направлений – это вакуумно-инстилляционная терапия. Лишь единичные публикации зарубежных хирургов посвящены опыту применения этого метода при распространенном гнойном перитоните.

Материал и методы

Работа выполнена на базе научно-образовательного центра «Хирургия» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ на кафедре хирургических болезней им. проф. А. М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО. Набор материала проводился в период с 2014 по 2017 годы в Красноярском краевом гнойно-септическом центре (КГСЦ).

Критерием включения в исследование было наличие распространенного гнойного перитонита вследствие травматической, воспалительной или ятрогенной перфорации полого органа с тяжестью состояния на момент начала курации не менее 10 баллов по шкале SOFA. В исследование включались только те больные, которым в лечебных учреждениях первичного звена была выполнена одна операция и наложена лапаростома, повторные санирующие вмешательства выполнялись в условиях КГСЦ.

В исследование вошло 47 больных распространенным гнойным перитонитом. Больные разделены на 2 группы. В первую клиническую группу вошли 23 пациента, у которых была наложена стандартная вакуум-ассистированная лапаростома (ВАЛ) с применением аппарата VivanoTec® S042 (Hartmann, Германия) в режиме постоянного вакуумирования с отрицательным давлением 120 мм рт. ст. Во вторую группу включили 24 больных, у которых в периоперационном периоде использовалась вакуум-инстилляционная лапаростомия (ВИЛ).

Установку вакуум-ассистированной лапаростомы проводили в соответствии с рекомендациями компании-изготовителя. Абдоминальный комплект Vivano Med Abdominal Kit в сочетании с аппаратом VivanoTec обеспечивают создание контролируемого отрицательного давления (вакуума) в области абдоминальной раны и в брюшной полости. Под воздействием отрицательного давления раневой экссудат отводится через специальное покрытие для органов брюшной полости Vivano Med Abdominal, дренирующую губку Vivano Med Foam и соединительную систему VivanoTecPort в контейнер для сбора экссудата, прикрепленный к аппарату VivanoTec. Пленочная повязка Hydrofilm надежно и герметично закрывает рану и таким образом, в комбинации с соединительной системой, обеспечивает оптимальное применение вакуума и отведение раневого экссудата. При необходимости дозированно сближали края операционной раны с помощью силиконовых трубок (рис.

1). В периперационном периоде аппарат работал в непрерывном режиме, создавая отрицательное давление 120 мм.рт.ст. Смена повязки проводилась через 48 часов. В зависимости от локального состояния брюшной полости решали вопрос о необходимости повторной ВАЛ или закрытия брюшной полости.

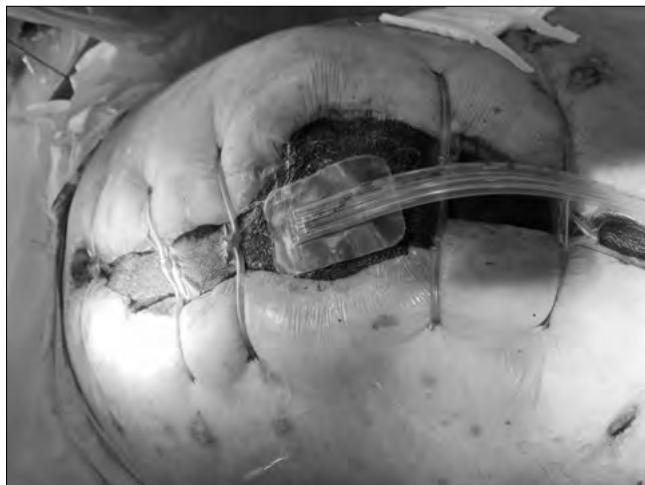


Рисунок 1. Вакуум-ассистированная лапаростома.

У больных второй группы кроме наложения вакуум-ассистированной лапаростомы (ВАЛ) в брюшную полость через контрапертуру в мезогастральной или подвздошной области вводилось оригинальное инстилляционно-дренажное устройство (ИДУ), заявка на патент РФ №2017109585 от 12.04.2017 г. (рис. 2).

Бранши ИДУ устанавливались в верхний и нижний кишечные синусы, в правый и левый боковые каналы, а также в подпеченочное пространство и малый таз. В периперационном периоде проводилась вакуумно-инстилляционная терапия. Для этого аппарат отрицательного давления отключался, через ИДУ в брюшную полость вводилось 800 мл физиологического раствора. Затем следовала экспозиция раствора в течение 20 минут, после чего на 6 часов включался аппарат VivanoТес в постоянном режиме с отрицательным давлением минус 120 мм рт.ст. В течение суток повторялось 4 рабочих цикла. Смена повязки проводилась через 48 часов. Метод лечения получил название вакуум-инстилляционной лапаростомии (ВИЛ). Инстилляционно-дренажное устройство обеспечивало не только введение раствора в брюшную полость, но и дренирование критических анатомических образований брюшной полости на этапе подключения аппарата для создания отрицательного давления.

Для оценки эффективности проводимого лечения использовали определение тяжести состояния больных распространенным гнойным перитонитом по шкале SOFA, локальный статус в брюшной полости оценивали с помощью индекса брюшной полости по В. С. Савельеву (ИБП). Изучали динамику изменений микробного числа в экссудате, полученном из брюш-

ной полости в процессе выполнения санационных операций. Изучали величину внутрибрюшного давления, а также оценивали частоту осложнений, продолжительность пребывания больных в реаниматологическом отделении и общую продолжительность госпитализации.



Рисунок 2. Инстилляционно-дренажное устройство.

Соответствие статистического распределения эмпирических показателей теоретическому нормальному распределению Гаусса оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, то они представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me (P25; P75). Качественные данные представлены в виде процентов и ошибок процентов (P±ОШ %).

Для оценки статистической значимости различий количественных данных между двумя несвязанными группами при статистическом сравнении использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различий качественных данных при наличии в таблице сопряженности всех абсолютных значений более 10 использовали критерий χ^2 , при наличии абсолютных значений в таблице сопряженности от 5 до 10 – критерий χ^2 с поправкой Йейтса, а при наличии абсолютных значений менее 5 – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки статистической связи между количественными данными использовали коэффициент корреляции Спирмена (ρ).

Результаты и обсуждение

У пациентов 2-й группы была исследована эффективность вакуум-инстилляционной лапаростомии в лечении РПП с применением разработанного инстилляционно-дренажного устройства. Предложенная методика представляет собой комбинацию инстилляции физиологического раствора в брюшную полость и вакуумную аспирацию перитонеального экссудата с помощью калиброванного отрицательного давления.

На этапе поступления в специализированное отделение у больных 1 группы медиана тяжести состояния по шкале SOFA составляла 13 (11;15) баллов, у больных 2 группы - 12,5 (11;13) баллов ($p = 0,023$). На фоне применения ВИЛ, наблюдалась схожая с 1-й группой динамика (табл. 1). Статистически значимых различий на 1, 4, 7, 14 и 21 сутки наблюдения не зарегистрировано. Регресс показателей органной дисфункции при использовании ВАЛ и ВИЛ происходил в сравнимые сроки.

Таблица 1

Динамика показателей SOFA у пациентов 1 и 2 групп

Группы	Сутки курации Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)					
	Исх. (0)	1	4	7	14	21
1 группа (ВАЛ) (n=23)	13 (11;15)	12 (10;15)	8,5 (5;14)	2 (0;3,7)	0 (0;3,25)	0 (0;2,75)
2 группа (ВИЛ) (n=24)	12,5 (11;13)	11 (10;13)	8 (6;12)	2 (0;3,2)	0 (0;1)	0 (0;2,5)

Пациенты 1 и 2 группы были сравнимы в отношении локального статуса в брюшной полости. На этапе выполнения первичного вмешательства медиана значений ИБП у больных 1 и 2 группы составляла 18 (17; 21) и 18,5 (17; 21) соответственно ($p = 0,054$). При исследовании ИБП в динамике лечения с применением ВИЛ, было установлено, что после проведения первичной операции в КГСЦ отмечалось снижение медианы значений ИБП у больных 1 группы до 14 (10; 17) баллов, у больных 2 группы показатель снизился до 9 (6,5; 12) ($p=0,037$). Впоследствии статистически значимых отличий динамики изменений показателя не зарегистрировано, отмечалась однонаправленная динамика снижения ИБП в обеих группах до этапа принятия решения о возможности закрытия брюшной полости.

Анализ микробной контаминации брюшной полости у пациентов 1 и 2 группы подтвердил закономерности оценки эффективности методов, полученные на основании исследования индекса брюшной полости (табл. 2). У всех пациентов обеих групп по результатам бактериологического исследования экссудата брюшной полости на этапе первичного хирургического вмешательства в КГСЦ микробное число превышало 10^5 . Снижение микробного числа менее 10^5 произошло у 17 больных (70,8±9,3 %) 2 группы и 12 больных (52,3±10,4 %) 1 группы. Уже первая процедура ВИЛ продемонстрировала более высокую эффективность в отношении периперитонеальной санации брюшной полости. Зафиксирована прямая сильная корреляционная связь ($r = 0,98$ при $p=0,017$) динамики изменений ИБП и микробной обсеменен-

ности брюшной полости. Положительная динамика в отношении локального статуса в брюшной полости и снижения микробного числа позволили принять решение о первичном мышечно-фасциальном закрытии брюшной полости после 2 операции в КГСЦ у 12 больных (52,3±10,4 %) 1 группы и 18 больных (75,3±8,8 %) 2 группы. Летальных исходов после первичной операции в КГСЦ не было, однако после второй операции погибли 2 больных (8,7±5,9 %) первой группы и столько же пациентов 2 группы (8,3±5,6 %). У этих пациентов брюшная полость была не закрыта, оставлена лапаростома, причиной смерти стал септический шок.

На 6 сутки пребывания в КГСЦ в режиме открытого живота велись 9 больных (39,4±10,2 %) 1 группы и 4 (16,7±7,6 %) пациента второй группы. После 2 санации удалось закрыть брюшную полость у двух пациентов в каждой группе. В обеих группах оставались больные с высокой бактериальной обсемененностью и высоким индексом брюшной полости. Летальных исходов после второй санации не было. Третья санация потребовалась 7 больным (30,4±9,6 %) 1 группы и 2 пациентам (8,3±5,6 %) 2 группы. После 3 санации зафиксирован очередной пик летальности, в обеих группах погибло по 2 больных. Пациентов, которым потребовалось бы проведение более 4 операций во второй группе не было. В первой группе одному пациенту было выполнено 5 операций, но, несмотря на проводимое лечение, он умер на фоне нарастающей полиорганной недостаточности.

Медиана величины внутрибрюшного давления у больных 1-2 групп в первые сутки наблюдения составляла 14,2 (13;18) и 16 (15;17) соответственно. При оценке динамики изменений величины внутрибрюшного давления (ВБД) у пациентов 1 и 2 групп группы отмечено статистически значимое снижение величины показателя в сравнении с исходными значениями уже после первой процедуры ($p=0,017$). Статистически значимых отличий в динамике изменений этого параметра между группами не выявлено. На этапе закрытия брюшной полости признаков внутрибрюшной гипертензии не было.

Нормализация величины внутрибрюшного давления происходит благодаря технологическим особенностям вакуум-ассистированной лапаростомы. Метод не требует сведения краев лапаротомной раны, сохраняющийся диастаз между краями лапаротомной раны вкупе с активным удалением перитонеального экссудата, уменьшением отека париетальной и висцеральной брюшины приводят к снижению внутрибрюшного давления. Снижение внутрибрюшного давления сопровождается восстановлением микроциркуляции, снижением тканевой гипоксии. Это клинически реализуется уменьшением риска стрессовых перфораций и формирования кишечных свищей.

Таблица 2

Микробное число, сроки закрытия брюшной полости и летальность у больных 1-2 групп

Операция	Микробное число	Количество больных (n/%)		Закрытие брюшной полости (n/%)		Exitus (n%)	
		1 группа (n=23)	2 группа (n=24)	1 группа (n=23)	2 группа (n=24)	1 группа (n=23)	2 группа (n=24)
Первичная операция в КГСЦ	10 ⁷	4/17,4±7,9	5/20,8±8,3	0/0	0/0	0/0	0/0
	10 ⁸	13/56,5±10,3	12/50,0±10,2				
	10 ⁹	6/26,1±9,2	7/29,2±9,3				
1 санация	<10 ⁵	12/52,3±10,4	17/70,8±9,3	12/52,2±10,4	18/75,0±8,8	2/8,7±5,9	2/8,2±5,6
	10 ⁶	7/30,4±9,6	2/8,2±5,6				
	10 ⁷	2/8,7±5,9	1/4,1±4,0				
	10 ⁸	1/4,3±4,2	1/4,1±4,0				
	10 ⁹	1/4,3±4,2	1/4,1±4,0				
2 санация	<10 ⁵	2/8,7±5,9	2/8,3±5,6	2/8,7±5,9	2/8,3±5,6	0/0	0/0
	10 ⁶	3/13,0±7,0	0/0				
	10 ⁷	4/17,3±7,9	0/0				
	10 ⁸	0/0	0/0				
	10 ⁹	0/0	2/8,3±5,6				
3 санация	<10 ⁵	3/13,0±7,0	0/0	4/17,3±7,9	0/0	3/13,0±7,0	3/12,5±6,8
	10 ⁶	1/4,3±4,2	0/0				
	10 ⁷	0/0	0/0				
	10 ⁸	0/0	0/0				
	10 ⁹	3/13,0±7,0	2/8,3±5,6				
4 санация	<10 ⁵	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	10 ⁶	1/4,3±4,2	0/0				
	10 ⁷	0/0	0/0				
5 санация	<10 ⁵	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/4,1±4,0
	10 ⁶	0/0	0/0				
	10 ⁸	1/4,3±4,2	0/0				

Кроме того, сокращение длительности функционирования лапаростомы на фоне применения ВАЛ и ВИЛ сопровождаются менее выраженной демедиализацией прямых мышц живота, по сравнению с традиционными методами ведения «открытого живота» и позволило нам осуществить первичное мышечно-фасциальное закрытие брюшной полости у всех выживших пациентов.

Важной опцией оценки эффективности любого метода хирургического лечения является анализ осложнений и летальности. В группе больных с применением ВИЛ количество интраабдоминальных осложнений было ниже, чем у пациентов 1 группы (табл. 3). Такие показатели были достигнуты благодаря уменьшению, более, чем в 1,3 раза частоты формирования стрессовых перфораций и кишечных свищей, по сравнению с больными 2-й группы. Применение разработанного нами ИДУ в сочетании с ВАЛ позволило в 1,5 раза снизить вероятность формирования недренируемых межпечельных жидкостных скоплений из которых впоследствии формируются абсцессы брюшной полости.

Существенных различий в частоте развития отдельных осложнений между группами вакуум-инстилляционной и вакуум-ассистированной лапаростомы выявлено не было. Это, вероятно, связано с идентичностью методик наложения вакуумных повязок. Нагноение передней брюшной стенки с применением ВИЛ встречалось в 16,7±7,6 % случаев, что лишь на 5,0 % ниже, чем у пациентов 1-й группы.

Экстраабдоминальные осложнения оценивались с точки зрения прогрессирования явлений СПОН и развития септического шока. Так, среди пациентов 1-й группы септический шок был выявлен у 4 пациентов (21,7±8,6 %) и явился причиной летального исхода у этих больных. Плеврит и пневмония осложняли течение послеоперационного периода пациентов 2-й группы в 16,7±7,6 % и 12,5±6,7 % случаев соответственно. По-видимому, сокращение частоты интраабдоминальных осложнений, особенно в случае их поддиафрагмального расположения в определенной степени способствовали снижению количества контактных плевритов у больных 2-й группы.

Таблица 3

Осложнения у больных 1 и 2 группы

Осложнения	1 группа n/%±ОШ%	2 группа n/%±ОШ%	p
Интраабдоминальные			
Стрессовые перфорации, свищи	14/60,8±10,2	9/37,5±10,2	0,109
Абсцессы брюшной полости	19/82,6±7,9	13/54,0±10,2	0,075
Стрессовые язвы ЖКТ, осложненные кровотечением	1/4,3±4,2	1/4,1±4,0	1,000
Со стороны передней брюшной стенки			
Кровотечение из передней брюшной стенки	2/8,7±5,8	1/4,1±4,4	0,609
Нагноение послеоперационной раны	5/21,7±8,6	4/16,7±7,6	0,730
Экстраабдоминальные:			
Септический шок	5/21,7±8,6	4/16,7±7,6	0,730
Пневмония	3/13,0±7,1	3/12,5±6,7	1,000
Плеврит	5/21,7±8,5	4/16,7±7,6	0,730

Таким образом, применение ВИЛ сопровождалось более ранними сроками купирования воспалительного процесса в брюшной полости, позволяя более эффективно контролировать отлогие места брюшной полости, снижать число интраабдоминальных осложнений, что создавало условия для первичного мышечно-фасциального закрытия брюшной полости в относительно ранние сроки.

Медиана продолжительности пребывания пациентов 2-й группы в реаниматологическом отделении составила 9 (8;10) суток, больных 1 группы – 14 (12;16). Медиана общей продолжительности стационарного этапа лечения у больных 1 группы 26 (22;30) суток, второй – 19 (17;21). Умерло 8 больных 1 группы и 6 больных 2 группы, летальность составила 34,7±9,9 % и 25,4±8,9 % соответственно.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования, свидетельствуют о перспективности применения метода вакуум-инстилляционной лапароскопии при распространенном гнойном перитоните. Фракционное периоперационное введение в брюшную полость физиологического раствора способствует более быстрому ее очищению. Происходит разбавление перитонеального экссудата, увеличивается его текучесть и, как следствие, повышается эффективность его элиминации из брюшной полости с помощью аппаратов для создания калиброванного отрицательного давления.

Снижение бактериальной обсемененности способствует уменьшению явлений воспаления брюшины, что, в свою очередь, дает возможность выполнить в более ранние сроки первичное мышечно-фасциальное закрытие брюшной полости. Метод не оказывает значимого влияния на раннюю летальность от септического шока при распространенном гнойном перитоните, но уменьшение потребности в санирующих

операциях способствует восстановлению витальных функций и уменьшает сроки пребывания больных в реаниматологическом отделении.

Важным положительным эффектом ВИЛ является уменьшение частоты развития кишечных свищей и абсцессов брюшной полости на фоне применения метода. Именно эти осложнения существенно удлиняют общую экспозицию открытого живота у пациента и становятся главной причиной поздней летальности.

Убедительных данных о снижении летальности при использовании ВИЛ в сравнении с ВАЛ не получено, но, на наш взгляд, это связано с небольшой выборкой и результаты могут измениться при накоплении опыта применения методики.

Исследование выполнено при поддержке краевого государственного автономного учреждения «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» в рамках реализации проекта «Разработка оборудования для новой технологии лечения распространенного гнойного перитонита с помощью периоперационной барботажной инстилляционно-вакуумной санации брюшной полости».

Литература / References

- Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Annals of Plastic Surgery*. 1997;38(6):553-62. DOI: 10.1097/00000637-199706000-00001
- Garner GB, Ware DN, Cocanour CS, Duke JH, McKinley BA, Kozar RA, Moore FA. Vacuum-assisted wound closure provides early fascial reapproximation in trauma patients with open abdomens. *The American Journal of Surgery*. 2001;182(6):630-8. DOI:10.1016/s0002-9610(01)00786-3
- Miller PR, Thompson JT, Faler BJ, Meredith JW, Chang MC. Late fascial closure in lieu of ventral hernia:

the next step in open abdomen management. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2002;53(5):843-9. DOI: 10.1097/00005373-200211000-00007

4. Tao Q, Ren J, Ji Z, Liu S, Wang B, Zheng Y, Gu G, Wang X, Li J. VAWCM-Instillation Improves Delayed Primary Fascial Closure of Open Septic Abdomen. *Gastroenterology Research and Practice*. 2014;(2014):245-182. DOI:10.1155/2014/245182

5. Черданцев ДВ, Первова ОВ, Шапкина ВА, Дятлов ВЮ, Трофимович ЮГ, Борисов АГ, Беленюк ВД, Гвоздев ИИ, Амельченко АА, Анохина АР. Концепция комплексного подхода в ведение пациентов с тяжелыми формами распространенного гнойного перитонита. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;12(3):498–503. [Cherdantsev DV, Pervova OV, Shapkina VA, Dyatlov VY, Trofimovich YG, Borisov AG, Belenyuk VD, Gvozdev II, Amelchenko AA, Anok-china AR. The concept of integrated approach in management of patients with heavy forms of disposed purity peritonitis. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;12(3):498–503. (In Russian)]

6. Fernández LG. Management of the open abdomen: clinical recommendations for the trauma/acute care surgeon and general surgeon. *International Wound Journal*. 2016;13(3):25-34. DOI:10.1111/iwj.12655

7. Navsaria P, Nicol A, Hudson D, Cockwill J, Smith J. Negative pressure wound therapy management of the open abdomen following trauma: a prospective study and systematic review. *World Journal of Emergency Surgery* 2013;8(1):4. DOI:10.1186/1749-7922-8-4

8. Plaudis H, Rudzats A, Melberga L, Kazaka I, Suba O, Pupelis G. Abdominal negative-pressure therapy: a new method in countering abdominal compartment and peritonitis - prospective study and critical review of literature. *Annals of Intensive Care*. 2012;2(1):23. DOI: 1186/2110-5820-2-s1-s23

9. Roberts DJ, Zygun DA, Grendar J, Ball CG, Robertson HL, Ouellet JF, Cheatham ML, Kirkpatrick AW. Negative-pressure wound therapy for critically ill adults with open abdominal wounds: a systematic review. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(3):629-39. DOI:10.1097/ta.0b013e31825c130e

10. Lindstedt S, Malmsjö M, Hansson J, Hlebowicz J, Ingemansson R. Pressure transduction and fluid evacuation during conventional negative pressure wound therapy of the open abdomen and NPWT using a protective disc over the intestines. *BMC Surgery*. 2012;(12): 4. DOI:10.1186/1471-2482-12-4

11. Schmelzle M, Alldinger I, Matthaei H, Aydin F, Wallert I, Eisenberger CF, Schulte am Esch III, Dizdar L, Topp SA, Yang Q, Knoefel WT. Long-term vacuum-assisted closure in open abdomen due to secondary peritonitis: a retrospective evaluation of a selected group of patients. *Digestive Surgery*. 2010;27(4):272-8. DOI:10.1159/000314609

12. Atema JJ. Systematic review and meta-analysis of the open abdomen and temporary abdominal closure techniques in non-trauma patients. *World Journal of Surgery*. 2015;39(4):912–925. DOI: 10.1007/s00268-014-2883-6

13. Coccolini F, Ceresoli M. The role of open abdomen in non-trauma patient: WSES Consensus Paper. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017;(12):39-4. DOI: 10.1186/s13017-017-0146-1

14. Pliakos I. The effect of vacuum-assisted closure in bacterial clearance of the infected abdomen. *Surgical Infection*. 2014;(15):1–23. DOI: 10.1089/sur.2012.156

15. Daskalaki A, Xenaki S, Venianaki M. Well-promising outcomes with vacuum-assisted closure in an infected wound following laparotomy: A case report. *Annals of medicine and surgery*. 2016;(10):73-76. DOI: 10.1016/j.amsu.2016.07.027

Сведения об авторах

Черданцев Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Воиной-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79029407852; e-mail: gs7@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4743-45652>

Первова Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Воиной-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79059707230; e-mail: olga-pervova@mail.ru

Трофимович Юрий Геннадьевич, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Воиной-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79059712929; e-mail: tyurg@yandex.ru

Попов Александр Евгеньевич, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Воиной-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79135612322; e-mail: doc.popovae@mail.ru

Шапкина Валерия Анатольевна, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Воиной-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79131933448; e-mail: homa89@yandex.ru

Тахтобин Евгений Геннадьевич, студент лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Воиной-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79831539278; e-mail: teg294@mail.ru

Наркевич Артем Николаевич, к.м.н., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Воиной-Ясенецкого; тел.: +79080159723; e-mail: narkevichart@gmail.com, <http://orcid.org/H-5830-2012>

Author information

Dmitriy V. Cherdantsev, Dr. Med. Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +79029407852; e-mail: gs7@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4743-45652>

Olga V. Pervova, Dr. Med. Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +79059707230; e-mail: olga-pervova@mail.ru

Yuriy G. Trofimovich, Assistant, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +79059712929; e-mail: tyurg@yandex.ru

Alexander E. Popov, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +79135612322; e-mail: doc.popovae@mail.ru

Valeriya A. Shapkina, Postgraduate Student, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +79131933448; e-mail: homa89@yandex.ru

Evgeniy G. Takhtobin, undergraduate Student, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +79831539278; e-mail: teg294@mail.ru

Artem N. Narkevich, Cand. Med. Sci., Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 9080159723; e-mail: narkevichart@gmail.com, <http://orcid.org/H-5830-2012>

© ПЕРВОВА О. В., ЧЕРДАНЦЕВ Д. В., ШАПКИНА В. А., ТРОФИМОВИЧ Ю. Г., ШАДЕРОВ И. А., ЖУРБЕНКО Е. О., НАРКЕВИЧ А. Н.

УДК 616.381-002-089.85

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-27-35

ИНТРААБДОМИНАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОГО И ЛАБОРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА

О. В. Первова, Д. В. Черданцев, В. А. Шапкина, Ю. Г. Трофимович, И. А. Шадеров, Е. О. Журбенко, А. Н. Наркевич

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Оценка состояния больных распространенным гнойным перитонитом и прогнозирование исхода заболевания.

Материал и методы. В исследование вошло 50 больных распространенным гнойным перитонитом. Которые были эвакуированы из лечебных учреждений первичного звена после выполнения хирургической санации очага внутрибрюшной инфекции. Оценка тяжести состояния проводилась с использованием современных шкал SAPS-II и SOFA. Из лабораторных показателей в панель исследования включены лейкоцитарный индекс интоксикации, С-реактивный белок, прокальцитонин и лактат. Дополнительно оценивалась микробное число в перитонеальном экссудате и величина внутрибрюшного давления.

Результаты. Изучение динамики указанных показателей с использованием современных методов статистической обработки позволило определить пороговые значения указанных параметров и критические сроки, когда на основе комплексной оценки диагностических данных требуется принятие решения об изменении хирургической тактики и протокола интенсивной терапии.

Заключение. Можно предположить, что при выполнении 2-й санирующей операции повышение прогностических критериев выше пороговых величин позволяет не только прогнозировать исход заболевания, но планировать необходимость изменения лечебной тактики с точки зрения активизации хирургических и реаниматологических мероприятий.

Ключевые слова: хирургия, распространенный гнойный перитонит, абдоминальный сепсис, интраабдоминальная инфекция, лапаростомия, открытый живот, абдоминальный компартмент синдром.

Для цитирования: Первова ОВ, Черданцев ДВ, Шапкина ВА, Трофимович ЮГ, Шадеров ИА, Журбенко ЕО, Наркевич АН. Интраабдоминальная инфекция: принципы клинического и лабораторного мониторинга. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 27-35. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-27-35

INTRAABDOMINAL INFECTION: THE PRINCIPLES OF CLINICAL AND LABORATORY MONITORING

O. V. Pervova, D. V. Cherdantsev, V. A. Shapkina, Yu. G. Trofimovich, I. A. Shaderov, E. O. Zhurbenko, A. N. Narkevich

Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research. Assessment of patients condition with widespread purulent peritonitis and predicting the outcome of the disease.

Material and methods. The study included 50 patients with widespread purulent peritonitis, who were evacuated from primary care facilities after performing a surgical sanitation of the focus of intra-abdominal infection. Assessment of the condition severity was carried out using modern scales SAPS-II and SOFA. From the laboratory indicators, the leukocyte intoxication index, C-reactive protein, procalcitonin and lactate were included in the study panel. Additionally, the microbial number in peritoneal exudate and the value of intra-abdominal pressure were evaluated.

Results. Studying the dynamics of these indicators using modern methods of statistical processing allowed us to determine the threshold values of these parameters and the critical periods when, based on a comprehensive assessment of diagnostic data, a decision is required to change the surgical tactics and the protocol of intensive therapy.

Conclusion. It can be assumed that when performing the 2nd sanitizing operation, increasing the predictive criteria above the threshold values allows not only to predict the outcome of the disease, but also to plan the need for changing the therapeutic tactics in terms of activating surgical and intensive care measures.

Key words: surgery, widespread purulent peritonitis, abdominal sepsis, intra-abdominal infection, laparostomy, open abdomen, abdominal compartment syndrome.

Citation: Pervova OV, Cherdantsev DV, Shapkina VA, Trofimovich YuG, Shaderov IA, Zhurbenko EO, Narkevich AN. Intraabdominal infection: the principles of clinical and laboratory monitoring. *Siberian Medical Review*. 2018;(1): 27-35. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-27-35

Введение

Распространенный гнойный перитонит (РГП) осложняет течение заболеваний органов брюшной полости в 15-25 % случаев, оставаясь одним из самых грозных осложнений в абдоминальной хирургии [1, 2]. Число случаев перитонита на протяжении последних лет имеет тенденцию к увеличению, а показатели летальности остаются неутешительными и варьируют, по данным отечественных и зарубежных хирур-

гов, от 30 % до 70 % [3, 4]. Развитие у пациентов с РГП абдоминального сепсиса и септического шока, увеличивает этот показатель до 60-80% [5].

Важное значение с точки зрения прогнозирования исхода перитонита и выбора тактики лечения имеет стратификация тяжести заболевания. Оценка тяжести состояния больного проводят по общепризнанным шкалам: SAPS I-II, APACHE II [5, 6]. Для определения выраженности полиорганной дисфункции и

эффективности лечебных мероприятий в динамике наиболее распространенными используют шкалы SOFA, MODS. Стратификацию тяжести локального поражения брюшной полости проводят с помощью Мангеймского индекса перитонита (МИП) [5, 6]. Кроме того, при планировании хирургической стратегии, широкое применение получили такие шкалы, как прогностический индекс релапаротомий (ПИР) и индекс брюшной полости (ИБП) [7-9].

Представляет интерес оценка динамики изменений биохимических показателей – С-реактивного белка, прокальцитонина, лактата крови. Во многих исследованиях убедительно показана диагностическая значимость исследования уровня острофазных белков (прокальцитонин и С-реактивный белок) в определении активности системного воспалительного ответа [4, 10, 11].

Известно, что степень выраженности синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) при перитоните во многом определяет тяжесть состояния и прогноз, являясь, с одной стороны, следствием патологического процесса брюшной полости, а с другой – пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности. Внедрение в клиническую практику открытого метода ведения брюшной полости определило интерес исследователей в отношении поиска принципов объективной динамической оценки течения как локального, так и системного воспалительного процесса [12, 13]. Особенно актуально решение этой проблемы для пациентов с продолжающимся перитонитом после проведения нескольких санирующих операций. Именно такие клинические случаи сопряжены с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений перитонита [7, 10, 14].

Системный мониторинг с анализом динамики параметров у больных с РПП является важнейшей составляющей лечебно-диагностического процесса, так как от своевременности и обоснованности принимаемых клинических решений зависит жизнь пациента [14]. Вместе с тем, до настоящего времени окончательно не решен вопрос о том, какие шкалы, биохимические параметры позволяют получить наиболее объективную информацию о состоянии больного [15].

Материал и методы

Для определения показателей, которые дают возможность объективизировать тяжесть состояния больного перитонитом, было обследовано 50 больных с РПП, которых лечили в режиме санационных релапаротомий «по программе» в условиях Красноярского краевого гнойно-септического центра. Все больные были доставлены санитарной авиацией после выполнения первичного вмешательства в лечебных учреждениях первичного звена. Сроки доставки в специализированный стационар составляли от 24 до 48 часов с момента выполнения первичной операции. Критерии

включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 80 лет; нозологическая форма по МКБ 10 K65.0 (перитонит острый), как осложнение перфорации полых органов брюшной полости воспалительной, травматической или ятрогенной этиологии; клиническая форма: распространенный гнойный, фибринозно-гнойный; исходная тяжесть по шкале SOFA более 10 баллов. Критерии исключения: ВИЧ-инфекция; туберкулез; беременность; злокачественная опухоль любой локализации 4 ст; хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации; мезентериальный тромбоз; панкреонекроз; отказ пациента от участия в исследовании; повторная санирующая операция, выполненная в условиях лечебного учреждения первичного звена. Пациенты были разделены на 2 группы по исходу лечения: 1 группа – благоприятный исход, 2 группа – летальный исход.

Тяжесть состояния больных определяли в зависимости от выраженности системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции, с использованием критериев R. Bone (1991), а также интегральных шкал SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score) и SOFA (Sepsis-related Organ Failure). Интраоперационно тяжесть перитонита оценивали по величине индекса брюшной полости по В. С. Савельеву (ИБП) в баллах.

Лабораторные методы исследования включали: развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. Из специфических маркеров тяжести течения сепсиса и эндогенной интоксикации определяли уровень прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) и лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). Оценка основных показателей производилась исходно, а также на 1, 4, 7, 14, 21 сутки пребывания больного в гнойно-септическом центре. Во время каждой лапаротомии перед санацией у всех больных производили забор экссудата из брюшной полости на микробиологическое исследование. Определяли микробное число. Величину внутрибрюшного давления (ВБД) оценивали, руководствуясь рекомендациями Всемирного общества по абдоминальному компартмент-синдрому (WSACS). Измерение ВБД проводили непрямым способом в мочевом пузыре с помощью системы UnoMeter TM Abdo-Pressure TM компании Unomedical и стандартным методом Kron через катетер Фоллея.

Соответствие статистического распределения эмпирических показателей теоретическому нормальному распределению Гаусса оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, то они представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me (P₂₅; P₇₅)). Качественные данные представлены в виде процентов, в таблице 5 рассчитаны ошибки процентов (P±ОШ%).

Для оценки статистической значимости различий количественных данных между двумя несвязанными группами при статистическом сравнении использовали критерий Манна-Уитни, а между двумя связанными группами – критерий Вилкоксона. Для оценки статистической значимости различий качественных данных при наличии в таблице сопряженности всех абсолютных значений более 10 использовали критерий χ^2 , при наличии абсолютных значений в таблице сопряженности от 5 до 10 – критерий χ^2 с поправкой Йейтса, а при наличии абсолютных значений менее 5 – точный критерий Фишера. Для оценки статистической связи между количественными данными использовали коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Для определения пороговых диагностических значений количественных параметров с наибольшими показателями чувствительности (Se) и специфичности (Sp) использовался ROC-анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Состояние пациентов на момент поступления соответствовало сепсису (медиана шкалы SOFA 12 (10;13) баллов, медиана шкалы SAPS-II 21 (18;23) балл).

Выраженность ССВР и эндотоксикоза лабораторно выражалась в повышении уровня содержания в крови таких показателей, как С-реактивный белок, лактат, прокальцитонин, а также увеличением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

У всех пациентов уровень С-реактивного белка был повышен, и его медиана составила 58 (38;85) мг/л.

Медиана концентрации лактата крови в первые сутки госпитализации составляла 2,3 (1,7;2,9) ммоль/л, значение ЛИИ достигало 6,65 (4,8;8,7) баллов, уровень прокальцитонина почти у половины больных превышал 10,0 нг/мл. Интраоперационно тяжесть перитонита по шкале МИП соответствовала II степени, медиана 26 (21;28) баллов, а медиана значений ИБП составляла 17 (16;18) баллов. У всех больных исходно регистрировалась интраабдоминальная гипертензия, соответствующая II степени.

В 1-е сутки наблюдения после операции в условиях гнойно-септического центра Краевой клинической больницы отмечалась тенденция к повышению медианы показателя SOFA, в сравнении с исходным значением, с 12 (10;13) до 16,5 (14;18) баллов ($p=0,046$). Это подтверждает стрессовое воздействие операционной и анестезиологической травмы. При дальнейшем анализе статистически значимое снижение медианы этого показателя наблюдалось лишь на 7-е сутки наблюдения и составляло 7,0 (4;10) баллов ($p=0,043$). Нормализация значений SOFA у выживших больных происходила на 14-е сутки курации (табл. 1).

Отмеченная закономерность, на наш взгляд, была обусловлена, тем, что на первом этапе исследования динамика изменений показателей оценивалась вне зависимости от исхода перитонита. Дифференцированный анализ в зависимости от исхода заболевания позволил выявить тренды, которые существенно отличались от результатов оценки выборки в целом. При дифференцированной оценке медианы показателей SOFA у пациентов с благоприятным исходом, наблюдалось

Таблица 1

Динамика показателей SOFA

Группы	Сутки курации Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵)					
	исходные (0)	1	4	7	14	21
Все пациенты (n =50)	12 (10;13)	16,5 (14;18)	14 (10;15)	7 (4;10)	2 (0;14)	0 (0;0,5)
1 группа Благоприятный исход (n = 31)	11,5 (8;15)	12,5 (9;18) $p^1_{0-1}=0,056$	10,5 (0;16) $p^1_{1-4}=0,021$ $p^2_{2-4}=0,009$	3,5 (0;9) $p^1_{1-7}=0,043$	1,5 (0;5)	0 (0;1)
2 группа Летальный исход (n = 19)	12,5 (11;18)	16,5 (13;18) $p^1_{0-1}=0,047$ $p^2_{1-4}=0,042$	17 (13;18) $p^1_{1-4}=0,038$	17,5 (14;23) $p^1_{4-7}=0,047$ $p^2_{7-14}=0,036$	17,5 (14;21) $p^1_{7-14}=0,029$	17,5 (14;22) $p^1_{14-21}<0,0001$

Примечание: p^1_{0-1} – статистическая значимость различий внутри группы за время поступления и в первые сутки; p^2_{1-4} – статистическая значимость различий между группами в первые сутки; p^1_{1-4} – статистическая значимость различий внутри группы на первые и четвертые сутки; p^2_{2-4} – статистическая значимость различий между группами на четвертые сутки; p^1_{1-7} – статистическая значимость различий внутри группы на первые и седьмые сутки; p^1_{4-7} – статистическая значимость различий внутри группы на четвертые и седьмые сутки; p^2_{7-14} – статистическая значимость различий между группами на седьмые сутки; p^1_{7-14} – статистическая значимость различий внутри группы на седьмые и четырнадцатые сутки; p^1_{14-21} – статистическая значимость различий внутри группы на четырнадцатые и двадцать первые сутки.

незначительное повышение значений в первые сутки после операции с 11,5 (8;15) до 12,5 (9;18), с последующим их снижением до нормальных величин - 3,5 (0;9) на 7-е сутки курации. Среди пациентов с летальным исходом, напротив, в первую неделю происходило градиентное увеличение значений шкалы SOFA, а начиная с 7-х суток лечения наблюдалась стагнация показателя на уровне 17,5 баллов. Следует отметить, что статистически значимые различия показателя SOFA среди пациентов с различным исходом регистрировались с четвертых суток наблюдения (табл. 1).

При оценке медианы концентрации лактата крови после первой операции в условиях специализированного отделения наблюдалась тенденция к увеличению этого показателя с 2,3 (1,7;2,8) ммоль/л до 3,2 (2,9;4,1) ммоль/л, в дальнейшем, на протяжении первой недели уровень лактата крови колебался незначительно. На 14-е сутки исследования происходило статистически значимое снижение медианы концентрации показателя до 1,6 (0,9;3,9) ($p=0,047$), с нормализацией уровня лактата на 21-е сутки наблюдения.

При дифференцированной оценке медианы динамики изменений уровня лактата оказалось, что у пациентов с благоприятным исходом происходило его увеличение до 3,1 (2,7; 3,5) ммоль/л, с последующим стойким регрессом, достигающим нормальных значений на 14 сутки наблюдения. Обращает на себя внимание факт, что статистически значимые различия между показателями лактата среди выживших и умерших пациентов отмечались на 4-е сутки курации, динамика изменений показателя повторяла закономерности, зафиксированные в отношении колебаний величины баллов по шкале SOFA ($p=0,022$).

Медианы динамики лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) характеризовалась статистически значимым повышением этого показателя в первые сутки послеоперационного периода с 6,65 (4,8;8,7) до 8,3 (5,2;9,5) баллов ($p=0,044$), что подтверждало стрессовое воздействие операционной и анестезиологической травмы при хирургическом вмешательстве. В дальнейшем регистрировалось статистически значимое снижение уровня ЛИИ, в среднем, на 20 % с нормализацией показателя на 21-е сутки курации.

В случаях летального исхода, происходило прогрессирующее увеличение уровня лактата на протяжении всего периода наблюдения. Синхронно отмечалось нарастание клиники полиорганной недостаточности, что подтверждало значимость оценки концентрации лактата крови в диагностике и прогнозе неблагоприятного исхода заболевания.

При поступлении, у всех пациентов уровень С-реактивного белка значительно превышал нормальные значения. В динамике, происходило его стабильное снижение ($p=0,032$). Минимальная медиана 10 (8;14) мг/л была зарегистрирована на 21-е сутки наблюдения (табл. 2).

Следует отметить, что у пациентов с благоприятным исходом, начиная уже с 1-х суток послеоперационного периода, происходило статистически значимое снижение уровня СРБ. Умеренно повышенные значения СРБ после купирования перитонита, по всей видимости, связаны с наличием послеоперационных осложнений.

У больных с летальным исходом, концентрация СРБ не опускалась ниже 78 мг/л на протяжении двух недель курации. Сравнивая показатели СРБ у пациен-

Таблица 2

Динамика изменений уровня С-реактивного белка в зависимости от исхода заболевания

Группы	Сутки курации Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵)					
	Исх. (0)	1	4	7	14	21
Все пациенты (n = 50)	96 (58;125)	68 (47;85)	47 (34;68)	30 (13;49)	15 (10;35)	10 (8;14)
1 группа Благоприятный исход (n = 31)	89 (56;114)	62 (27; 79) $p^1_{0-1} < 0,0001$	42 (24;62) $p^1_{1-4} = 0,024$	21 (18;35) $p^1_{4-7} = 0,049$	13 (10;27) $p^1_{7-14} < 0,0001$	9 (8;18) $p^1_{14-21} < 0,0001$
2 группа Летальный исход (n = 19)	102 (69;135)	89 (58; 105) $p^1_{0-1} < 0,001$ $p^2_{1-4} < 0,001$	76 (68;98) $p^1_{1-4} < 0,001$ $p^2_{4-7} < 0,001$	78 (58;101) $p^1_{4-7} < 0,0001$ $p^2_{7-14} < 0,0001$	80 (75;115) $p^1_{7-14} < 0,001$	78 (65;98) $p^1_{14-21} < 0,0001$

Примечание: p^1_{0-1} - статистическая значимость различий внутри группы на момент поступления и первые сутки; p^2_{1-4} - статистическая значимость различий между группами на первые сутки; p^1_{1-4} - статистическая значимость различий внутри группы на первые и четвертые сутки; p^2_{4-7} - статистическая значимость различий между группами на четвертые сутки; p^1_{1-7} - статистическая значимость различий внутри группы на первые и седьмые сутки; p^1_{4-7} - статистическая значимость различий внутри группы на четвертые и седьмые сутки; p^2_{7-14} - статистическая значимость различий между группами на седьмые сутки; p^1_{7-14} - статистическая значимость различий внутри группы на седьмые и четырнадцатые сутки; p^1_{14-21} - статистическая значимость различий внутри группы на четырнадцатые и двадцать первые сутки.

тов с различным исходом, отмечается их статистически значимое различие уже с 1-х суток курации (табл. 2). Выявленная взаимосвязь подтверждает высокую информативность показателя СРБ в определении выраженности системной воспалительной реакции.

Как известно, активированные бактериальными эндотоксинами или провоспалительными цитокинами макрофаги являются основными продуцентами прокальцитонина (ПКТ). Определение ПКТ не является рутинным методом исследования, однако, учитывая тяжесть инфекционного процесса у исследуемых больных, за время наблюдения его определяли не менее 3-х раз, что позволило оценить динамику этого показателя. Так, при поступлении у всех больных отмечалось повышение уровня ПКТ более 0,5 нг/мл, из них у 48,1 % отмечалось повышение более 2,0 нг/мл, у 43,9 % более 10 нг/мл. В динамике на 1 сутки после операции показатели ПКТ так же оставались высокими и превышали 2 нг/л у 98,8 % пациентов. На 4-е сутки курации нормальные значения ПКТ регистрировались лишь у 2,8 % пациентов, у 46,1 % пациентов этот показатель превышал 2 нг/мл, что свидетельствовало о продолжении инфекционно-воспалительного процесса. Нормальный уровень ПКТ был отмечен у 15,8 % пациентов на 7-е сутки курации, у 30,3 % пациентов - на 14-е сутки. Причем у всех этих больных исход заболевания был благоприятным. При неблагоприятном течении заболевания, у 83,6 % и 70,2 % пациентов на 7-е и 14-е сутки курации, соответственно, значения ПКТ были выше нормы, что можно рассматривать, как неблагоприятный прогностический признак (табл. 3).

Таблица 3

Динамика уровня ПКТ среди пациентов с РПП

Сроки исследования	ПКТ <0,5	ПКТ ≥0,5	ПКТ ≥2,0	ПКТ ≥10
При поступлении	-	8,9%	48,1%	43,9%
1 сутки курации	-	-	98,8% ($p_{0-1}=0,031$)	2,2% ($p_{0-1}=0,037$)
4 сутки курации	2,2%	19,2%	46,1% ($p_{1-4}=0,047$)	31,9% ($p_{1-4}=0,055$)
7 сутки курации	15,8% ($p_{4-7}=0,019$)	48,2%	15,8%	19,6% ($p_{4-7}=0,038$)
14 сутки курации	30,3% ($p_{7-14}=0,022$)	52,2% ($p_{7-14}=0,015$)	15,8%	2,2% ($p_{7-14}=0,009$)
21 сутки курации	56% ($p_{14-21}=0,011$)	4,5% ($p_{14-21}=0,039$)	-	2,2%

Примечание: p_{0-1} - статистическая значимость различий на момент поступления и в первые сутки; p_{1-4} - статистическая значимость различий на первые и четвертые сутки; p_{1-7} - статистическая значимость различий на первые и седьмые сутки; p_{4-7} - статистическая значимость различий на четвертые и седьмые сутки; p_{7-14} - статистическая значимость различий на седьмые и четырнадцатые сутки; p_{14-21} - статистическая значимость различий на четырнадцатые и двадцать первые сутки.

различий на седьмые и четырнадцатые сутки; p_{14-21} - статистическая значимость различий на четырнадцатые и двадцать первые сутки.

Медиана количества saniрующих операций на одного больного в условиях специализированного отделения, у пациентов с применением традиционной лапаростомии составила 5,5 (4;6) операций, при этом следует отметить, что максимальное количество операций среди выживших пациентов составляло 6, а у пациентов с неблагоприятным исходом достигло 10 операций. Коэффициент операций среди выживших пациентов составил 4,3 операции, среди больных с летальным исходом этот показатель превышал значения в 1,5 раза и был равен 6,5 санациям. Такие результаты позволяют сделать вывод, что увеличение количества проводимых санационных вмешательств является плохим прогностическим признаком в отношении исхода РПП.

Контроль за состоянием брюшной полости осуществляли с помощью динамической оценки ИБП при каждой saniрующей операции. При анализе динамики изменения ИБП, статистически значимое снижение этого показателя, в сравнении с исходным, наблюдалось лишь на 2-ю санацию ($p=0,047$). При проведении 3-й санации отмечалась тенденция к возрастанию этого показателя ($p=0,058$), однако в последующем отмечалось снижение индекса с его нормализацией на 5-й санации (табл. 4). Интерес вызывает тот факт, что к 6-й санации вновь регистрировалось возрастание значений ИБП до 15 баллов ($p=0,058$) и в последующем несмотря на санацию первичного очага инфекции, уровень локальных воспалительных изменений оставался высоким, составляя 16,5 баллов (табл. 4).

При дифференциальной оценке показателей ИБП в зависимости от исхода, были отмечены следующие закономерности: у выживших пациентов регистрировалось статистически значимое уменьшение выраженности воспалительного процесса брюшной полости к моменту 2-й санации ($p=0,048$) (табл. 4). К моменту выполнения 3-й санации у пациентов с благоприятным исходом отмечалась тенденция к увеличению ИБП, однако на 4-й санации значения ИБП были близки к нормальным, а купирование явлений воспаления брюшной полости, с соответствующим ИБП равным 9 баллам и закрытием брюшной полости (табл. 4).

При летальном исходе заболевания статистически значимых изменений состояния брюшной полости на фоне проведения этапных санаций не отмечалось. ИБП колебался на уровне, характеризующем выраженные явления воспаления брюшины и составлял 16,5-17 баллов (табл. 4). Такие показатели свидетельствовали о недостаточной эффективности хирургического лечения у этих больных.

Таблица 4

Динамика ИБП у больных РГП в зависимости от исхода заболевания

Операция (санация)	Все пациенты группы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵)	Пациенты с благоприятным исходом Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵)	Пациенты с летальным исходом Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵)
Исходно (0)	18 (16;19)	17 (14;18)	18,5 (16;21)
1 санация	14 (10;17)	12 (10;16)	17 (16;22)
2 санация	10 (10;17) p ¹ _{0,2} =0,047	9 (9;17) p ¹ _{0,2} =0,047 p ² ₂ =0,043	19 (13;20)
3 санация	15 (11,17) p ¹ _{2,3} =0,058	13,5 (10;17)	18 (12;20)
4 санация	13 (10;18)	11 (10;13)	16,5 (12;18)
5 санация	10 (8;16)	9 (8;10)	17 (12;17)
6 санация	15 (11;16) p ¹ _{5,6} =0,058	Закрытие лапаростомы	15 (11;16)
7 санация	16,5 (16;17)		16,5 (16;17)
8 санация	16,5 (15;18)		16,5 (15;18)
9 санация	16,5 (15;19)		16,5 (15;19)

Примечание: p¹ - статистическая значимость различий внутри группы; p² - статистическая значимость различий между группами; p_n - статистическая значимость различий в зависимости от суток курации.

Таким образом, можно предположить, что состояние брюшной полости к моменту выполнения 2-й программированной санации с наложением традиционной лапаростомы (4-е сутки лечения) является прогностически значимой, так как свидетельствует об эффективности или неэффективности проводимого хирургического лечения.

При бактериологическом исследовании микробного экссудата, при стартовой операции в ККБ у большинства пациентов первой группы (52,7 %) микробное число было равно 10⁸ МТ, что свидетельствовало о высокой контаминации брюшной полости. При первой санирующей операции по программе было отмечено явное уменьшение количества микробных тел: у 42,4 % пациентов - до 10⁷ МТ, у 24,6 % пациентов - до <10⁵ МТ (p=0,031). При этом, у 26 % больных на фоне снижения микробной контаминации было отмечено убедительное купирование воспалительных явлений брюшной полости, что позволило выполнить закрытие лапаростомы. У 8,3 % пациентов к моменту выполнения 1-й программируемой санации, количество микробных тел в экссудате составляло 10⁹, из них у 2,5 % пациентов в эти сроки заболевание завершилось летальным исходом. При выполнении 2-й программированной операции в 22,2 % случаев наблюдалось снижение микробного числа до уровня <10⁵, что в совокупности с регрессом основных проявлений РГП послужило причиной к завершению санирующей операции и закрытию брюшной полости (p=0,045). Однако, у 77,3 % пациентов, на фоне традиционного ведения брюшной полости, к моменту 2-й санации сохранялись повышенное микробное число в экссудате (>10⁶ микробных тел), среди которых у 27,8 % пациен-

тов микробное число составляло 10⁸ микробных тел, а у 2,7 % - 10⁹ микробных тел, при этом летальный исход зафиксирован у 8,2 % пациентов.

По четыре операции (3-я санация) было выполнено 48,2 % больных, из них у 37,5 % (9 пациентов) микробная обсемененность брюшной полости составила 10⁷ МТ, у 16,7 % (4 пациента) - 10⁸ МТ. При этом неблагоприятный исход заболевания имел место у 18,3 % (p=0,013). У 8,1 % пациентов - микробное число не превышало 10⁵ МТ, что послужило основанием для закрытия брюшной полости у 6,7 % пациентов (p=0,023).

При выполнении 4-й программированной санирующей операции, у 50,5 % пациентов с продолжающимся перитонитом, количество микробных тел составляло 10⁶ МТ, а у 33,3 % пациентов - 10⁷ МТ, из них у 2,1% заболевание завершилось летальным исходом. У 16,7 % пациентов к 4-й санации количество микробных тел в экссудате брюшной полости было <10⁵, лапаростома у этих пациентов была закрыта (p=0,037). При выполнении 5-й программируемой санации (6 операция в ККБ) у 5-ти пациентов явления перитонита были купированы, что подтверждалось медианой значений ИБП - 9,2 (8;10) баллов и результатами бактериологического исследования (10⁵, 10⁶ МТ) (p=0,027). У одного пациента, умершего после проведения 6-ти операций, с учетом стартовой операции в условиях специализированного отделения, степень микробной контаминации перитонеального экссудата составляла 10⁸ МТ. У пациентов, перенесших семь и более операций, отмечался длительно некупирующийся перитонит, что сопровождалось высокой степенью контаминации брюшной полости (микробное

число не опускалось ниже 10^7 МТ) и увеличением значений ИБП (16,5 баллов), что не позволяло выполнить закрытие брюшной полости ($p=0,055$).

Анализируя результаты бактериологического исследования перитонеального экссудата, можно сделать вывод, что 2-я санирующая операция является определяющей с точки зрения прогноза заболевания и оценки эффективности проводимого лечения ($p=0,014$).

Продолжающийся перитонит, требующий выполнения большего количества операций, характеризуется высокой частотой локальных и системных осложнений, таких как стрессовые перфорации полых органов, абсцессы брюшной полости, которые усугубляют течение патологического процесса в брюшной полости и поддерживают высокую степень инфицированности брюшной полости. Это создает необходимость продолжительного лечения больных по технологии открытого живота.

Анализ осложнений показал, что интраабдоминальные осложнения встречались в $94\pm 3,4$ % случаев (табл. 5).

Таблица 5

Характеристика осложнений у пациентов обеих групп (n=50)

Осложнения	n/%±ОШ%
Интраабдоминальные:	47/94±3,4
Стрессовые перфорации, свищи	35/70±6,5
Абсцессы брюшной полости	46/92±3,8
Стрессовые язвы ЖКТ, осложненные кровотечением	4/8±3,8
Со стороны передней брюшной стенки и забрюшинной клетчатки:	35/70±6,4
Кровотечение из передней брюшной стенки	4/8±3,8
Инфекция в области лапаротомной раны	34/68±6,6
Экстраабдоминальные:	31/62±6,8
Септический шок	15/30±6,5
Пневмония	11/22±5,8
Плеврит	27/54±7
ТЭЛА	1/2±1,9

Течение РПП осложнялось абсцессами брюшной полости в $92\pm 3,8$ % случаев, стрессовыми перфорациями и свищами – в $70\pm 6,5$ %. На долю осложнений со стороны передней брюшной стенки (ПБС) пришлось $70\pm 6,4$ % осложнений, наиболее часто встречались нагноения лапаротомной раны – у $68\pm 6,6$ % больных, кровотечения из ПБС осложняли течение перитонита в $8\pm 3,8$ % случаев.

При анализе экстраабдоминальных осложнений, следует отметить, что абдоминальный сепсис и СПОН регистрировались у всех пациентов при поступлении (SOFA - 12 (10;13) баллов, SAPS-II - 21 (18;23) балл). Поэтому, оценку экстраабдоминальных осложнений осуществляли с точки зрения прогрес-

сирования явлений СПОН и развития септического шока. Септический шок регистрировался у $30\pm 6,5$ % пациентов, что во всех случаях послужило причиной летального исхода. Пневмония была зарегистрирована у $22\pm 5,8$ % пациентов, плеврит - у 54 ± 7 %. У 1-го пациента, течение послеоперационного периода осложнилось ТЭЛА, что и стало причиной летального исхода.

Больные с РПП относятся к группе риска по формированию синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), поэтому, ежедневный мониторинг величины ВБД является обязательным компонентом оценки эффективности проводимого лечения, планирования и/или коррекции тактики лечения. Степень ИАГ тесно связана с выраженностью воспалительных явлений в брюшной полости, тяжестью ПОН, функциональным состоянием желудочно-кишечного тракта. Исходно, у всех пациентов отмечались высокие показатели ВБД, что являлось дополнительным критерием в пользу полуоткрытого ведения брюшной полости. После стартовой операции в ККБ, медиана значений ВБД составляла 16 (16;17) мм.рт.ст. ($p=0,043$), что соответствовало 2-й степени интраабдоминальной гипертензии. В дальнейшем, у пациентов с различными вариантами течения РПП, динамика ВБД имела разнонаправленный характер. В случаях благоприятного исхода, медиана показателей ВБД отличалась динамическим снижением уже после 1-й санации и достигала нормальных величин - 10 (8;10) мм.рт.ст. ($p=0,041$) к моменту разрешения перитонита (5-я санация). У пациентов с неблагоприятным исходом, напротив, была отмечена стагнация значений на уровне, близком к исходному, на протяжении всего периода наблюдения.

Общеизвестно, что при длительном периоде ведения брюшной полости по методу «открытого живота» возникает проблема демедиализации мышц передней брюшной стенки, сопровождающаяся значительной редуцией объема брюшной полости. Это создает определенные сложности при возникновении необходимости мышечно-фасциального закрытия брюшной полости. В этом случае попытки сопоставления латерализованных краев апоневроза сопряжены с высоким риском возникновения интраабдоминальной гипертензии и угрозой развития абдоминального компартмент-синдрома (АКС). В этой связи был рассчитан ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ), который выявил прямую связь средней силы ($\rho = 0,62$ при $p = 0,017$) между количеством санаций и величиной ВБД.

Действительно, чем длительнее период «open abdomen», тем в больше степень демедиализации мышц передней брюшной стенки и, соответственно, выше ВБД при закрытии лапаростомы. При этом необходимо подчеркнуть, что в нашем исследовании

критического повышения ВБД при закрытии брюшной полости не допускалось. У 10,8 % пациентов 1-й группы при закрытии лапаростомы при тестовом сведении краев апоневроза отмечалось увеличение ВБД до 2 степени ИАГ. Это послужило основанием для отказа к наложению первичного фасциально-мышечного шва и формированию послеоперационной вентральной грыжи ($p=0,024$).

Медиана продолжительности пребывания в стационаре у пациентов с традиционным ведением брюшной полости составила 32 (20;43) суток, из них в реанимационном отделении - 15 (9;22) суток, в хирургическом отделении - 17 (11;21) суток. Летальность в группе с применением традиционной лапаростомии составила 38,1 % (19 из 50).

Таким образом, проведенные исследования показали, что на момент госпитализации в специализированное отделение у всех пациентов имелась клиника тяжелого абдоминального сепсиса, на фоне продолжающегося РГП. При поступлении по неотложным показаниям у всех пациентов была выполнена полноценная санация очага инфекции брюшной полости в сочетании с адекватной комплексной терапией.

При анализе полученных данных исследования пациентов с различным исходом РГП, на фоне проводимых программированных санаций по традиционной методике, обращали на себя внимание следующие закономерности: к моменту 2-й санации (3-я операция в условиях ККБ), соответствующей 4-м суткам курации, регистрировались статистически значимые различия показателей выраженности ПОН (SOFA), клинко-лабораторных дынных и интраабдоминальной ситуации (ИБП) среди пациентов с различным исходом заболевания. Для уточнения закономерности выявленных отличий был проведен ROC-анализ. Полученные результаты позволили выявить пороговые величины для прогнозирования течения заболевания по неблагоприятному сценарию. Установлено, что регистрация на 4-е сутки курации значений выраженности ПОН (SOFA) 10,5 баллов (Sp-83,9 %; Se-88,9 % при $p=0,034$), показателей лактата 3,1 (Sp-74,5 %; Se-73,7 % при $p=0,045$), ЛИИ 5,1 (Sp-71,3 %; Se-73,7 % при $p=0,038$), ПКТ 2 (Sp-72,5 %; Se-100 % при $p=0,017$) и ИБП 15,5 (Sp-83,3 %; Se-72,2 % при $p=0,021$) сопряжена с высоким риском неблагоприятного течения РГП. Выявленная закономерность обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может использоваться для прогноза исхода заболевания и принятия решения о необходимости использования более активной хирургической и реаниматологической тактики.

Заключение

Динамический мониторинг состояния больных с интраабдоминальной инфекцией должен включать показатели интегральных шкал, характеризующих тя-

жесть полиорганных нарушений, а также локальный статус в брюшной полости. Следует учитывать значения биохимических показателей (прокальцитонин, лактат), которые дают возможность оценить тяжесть тканевой гипоксии и выраженность синдрома системной воспалительной реакции. Немаловажное значение имеет определение микробного числа, а также величины внутрибрюшного давления. Такой комплексный подход к мониторингу состояния пациентов дает возможность получения объективной диагностической информации о направлении развития ключевых патогенетических механизмов, определяющих исход перитонита. Критическая точка оценки параметров – 4 сутки наблюдения (2 санирующая операция). Выявленные при ROC-анализе прогностические критерии у выживших больных были ниже пороговых значений, что подтверждало эффективность применяющихся методов лечения. В то же время, у пациентов с неблагоприятным исходом, значения этих показателей превышали пороговые, что свидетельствовало о неэффективности проводимого лечения.

Таким образом, можно предположить, что при выполнении 2-й санирующей операции повышение прогностических критериев выше пороговых величин позволяет не только прогнозировать исход заболевания, но планировать необходимость изменения лечебной тактики с точки зрения активизации хирургических и реаниматологических мероприятий.

Исследование выполнено при поддержке краевого государственного автономного учреждения «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» в рамках реализации проекта «Разработка оборудования для новой технологии лечения распространенного гнойного перитонита с помощью периперационной барботажной инстилляционно-вакуумной санации брюшной полости».

Литература / References

1. Власов АП, Трофимов ВА, Григорьева ТИ. Энтеральный дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(11): 48-53. [Vlasov AP, Trofimov VA, Grigorieva TI. Enteral distress syndrome in surgery: definition, pathogenesis, diagnosis. *Journal Surgery named after N. I. Pirogov*. 2016;(11):48-53. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia20161148-53
2. Черданцев ДВ, Первова ОВ, Дятлов ВЮ. Современные возможности санации брюшной полости при распространенном гнойном перитоните. *Хирургия им. Н. И. Пирогова*. 2013;(10):32-37. [Cherdantsev DV, Pervova OV, Dyatlov VY. Modern opportunities of abdominal sanitation during the generalized purulent peritonitis. *Journal Surgery named after N. I. Pirogov*. 2013;(10):32-37. (In Russian)]

3. Дябкин ЕВ, Винник ЮС. Факторно-этиологический анализ заболеваемости перитонитом. *Научное обозрение*. 2015;(22):75–77. [Dyabkin EV, Vinnik YS. Factor-etiological analysis of peritonitis rate. *Science Review*. 2015;(22):75–77. (In Russian)]

4. Sartelli M, Abu-Zidan F, Ansaloni L. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World Journal of Emergency Surgery* 2015;(10):35–39. DOI: 10.1186/s13017-015-0032-7

5. Гельфанд БР, Проценко ДН, Подачин ПВ. Синдром интраабдоминальной гипертензии у хирургических больных. *Инфекции в хирургии*. 2007;(3):20–29. [Gelfand BR, Procenko DN, Podachin PV. Intraabdominal hypertension syndrome in surgical patients. *Infections in surgery*. 2007;(3):20–29. (In Russian)]

6. Здзитовецкий ДЭ, Борисов РН, Бердников ДС. Динамика системного воспаления при этапном хирургическом лечении больных распространённым гнойным перитонитом в зависимости от способа временного закрытия брюшной полости. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;(3):67–71. [Zdzitowiecki DE, Borisov RN, Berdnikov DS. Dynamics of systemic inflammation with terminal surgical treatment of patients with advanced purulent peritonitis, depending on the method of temporary closure of the abdominal cavity. *Journal of New Medical Technologies*. 2012;(3):67–71. (In Russian)]

7. Nagy KK, Fildes JJ, Mahr C. Experience with three prosthetic materials in temporary abdominal wall closure. *The American Journal of Surgery*. 1996;(5):331–35.

8. Mimatsu K, Oida T, Kanou H. Open abdomen management after massive bowel resection for superior mesenteric arterial occlusion. *Surgery Today*. 2006;(3):241–44.

9. Roberts DJ, Zygun DA, Grendar J, Ball CG, Robertson HL, Ouellet JF, Cheatham ML, Kirkpatrick AW. Negative-pressure wound therapy for critically ill adults with open abdominal wounds: a systematic review. *The Journal Of Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(3):629–39. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825c130e

10. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Waele JD. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Medicine*. 2013;(7):1190–196. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z

11. Pliakos I, Papavramidis TS, Michalopoulos N. The value of vacuum-assisted closure in septic patients treated with laparostomy. *The American Journal of Surgery*. 2012;(78):957–61.

12. Черданцев ДВ, Первова ОВ, Шапкина ВА, Дятлов ВЮ, Трофимович ЮГ, Борисов АГ, Беленюк ВД, Гвоздев ИИ, Амелченко АА, Анохина АР. Концепция комплексного подхода в ведение пациентов с тяжелыми формами распространенного гнойного перитонита. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;12(3):498–503. [Cherdantsev DV,

Pervova OV, Shapkina VA, Dyatlov VY, Trofimovich YG, Borisov AG, Belenyuk VD, Gvozdev II, Amelchenko AA, Anok-china AR. The concept of integrated approach in management of patients with heavy forms of disposed purulent peritonitis. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;12(3):498–503. (In Russian)]

13. Garner GB, Ware DN, Cocanour CS, Duke JH, McKinley BA, Kozar RA, Moore FA. Vacuum-assisted wound closure provides early fascial reapproximation in trauma patients with open abdomens. *The American Journal of Surgery*. 2001;182(6):630–638.

14. Bruhin A, Ferreira F, Chariker M, Smith J, Runkel N. Systematic review and evidence based recommendations for the use of negative pressure wound therapy in the open abdomen. *International Journal of Surgery*. 2014;(12):1105–1114. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.08.396

15. Willms A. Management of the open abdomen using vacuum-assisted wound closure and mesh-mediated fascial traction. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2015;(400):1–95. DOI: 10.1007/s00423-014-1240-4.

Сведения об авторах

Первова Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79059707230; e-mail: olga-pervova@mail.ru

Черданцев Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79029407852; e-mail: gs7@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4743-45652>

Шапкина Валерия Анатольевна, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79131933448; e-mail: homa89@yandex.ru

Трофимович Юрий Геннадьевич, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79059712929; e-mail: tyurg@yandex.ru

Шадеров Иван Анатольевич, студент лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79131906900; e-mail: ivanshaderov@gmail.com

Журбенко Екатерина Олеговна, студентка факультета медицинской кибернетики, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79130423109; e-mail: vinogradova71@bk.ru

Наркевич Артем Николаевич, к.м.н., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; тел.: +79080159723; e-mail: narkevichart@gmail.com, <http://orcid.org/H-5830-2012>

Author information

O'ga V. Pervova, Dr. Med. Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone:+79059707230; e-mail: olga-pervova@mail.ru

Dmitriy V. Cherdantsev, Dr. Med. Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone:+79029407852; e-mail: gs7@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4743-45652>

Valeriya A. Shapkina, Postgraduate Student, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone:+79131933448; e-mail: homa89@yandex.ru

Yuriy G. Trofimovich, Assistant, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone:+79059712929; e-mail: tyurg@yandex.ru

Ivan A. Shaderv, Undergraduate Student, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone:+79131906900; e-mail: ivanshaderov@gmail.com

Ekaterina O. Zhurbenko, Undergraduate Student, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone:+79130423109; e-mail: vinogradova71@bk.ru

Artem N. Narkevich, Cand. Med. Sci., Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone:+79080159723; e-mail: narkevichart@gmail.com, <http://orcid.org/H-5830-2012>

Поступила 17.11.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

© БАЙКЕ Е. В., ДУТОВА А. А., БАЙКЕ Е. Е.

УДК 616.28-008-07

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-36-43

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

Е. В. Байке¹, А. А. Дутова², Е. Е. Байке²

¹Краевая клиническая больница №1, Чита 672038, Российская Федерация

²Читинская государственная медицинская академия, Чита 672090, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости генетического полиморфизма *IL-1β* (*C3953T*, *T511C*, *T31C*), *IL-10* (*G1082A*, *C592A*, *C819T*) и его ассоциацию с концентрацией *IL-1β*, *IL-10* в сыворотке крови и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезией у больных разными формами хронического гнойного среднего отита.

Материал и методы. Обследованы 299 пациентов с хроническим гнойным средним отитом (146 пациентов с мезотимпанитом, 153 – с эптитимпанитом) и 183 человека без патологии (контрольная группа). Всем обследуемым для верификации диагноза были выполнены стандартные общеклинические, рентгенологические, аудиометрические исследования, проведен молекулярно-генетический анализ ДНК методом ПЦР и иммунологическое исследование методом ИФА. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6,0 (StatSoftInc., США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался менее 0,05.

Результаты. Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа *C/C* и гетерозиготного генотипа *-T/C* по высокопродуцирующему аллелю *C** гена *IL-1β* соответственно в полиморфных локусах *31* и *511* и гомозиготных генотипов *A/A* и *C/C* по низкопродуцирующим аллелям соответственно *A** и *C** гена *IL-10* соответственно в полиморфных локусах *-1082* и *-819* в группе пациентов с кариозно-деструктивным течением хронического гнойного среднего отита. Зарегистрированы высокие значения содержания *IL-1β* ($p < 0,05$) на фоне низких значений *IL-10* ($p < 0,05$) в сыворотке крови у лиц с эптитимпанитом при носительстве высокопродуцирующих вариантов генов провоспалительных цитокинов и низкопродуцирующих аллелей противовоспалительных цитокинов. Лимфоцитарно-тромбоцитарная депрессия обнаружена у всех пациентов с хроническим гнойным средним отитом.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что общим иммунопатогенетическим звеном хронического гнойного среднего отита является ось: гены *IL-1β*, *IL-10* – соответствующие цитокины – лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия. Носительство генотипов *-31CC* и *-511TC* промотора гена *IL-1β* повышает вероятность развития деструктивной формы заболевания.

Ключевые слова: интерлейкины, однонуклеотидный полиморфизм, хронический гнойный средний отит, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия.

Для цитирования: Байке ЕВ, Дутова АА, Байке ЕЕ. Иммуногенетические механизмы патогенеза хронического гнойного среднего отита. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 36-43. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-36-43

IMMUNOGENETIC MECHANISMS OF PATHOGENESIS THE CHRONIC PURULENT OTITIS MEDIA

Е. В. Байке¹, А. А. Дутова², Е. Е. Байке²

¹ Regional Clinical Hospital №1, Chita 672038, Russian Federation

² Chita State Medical Academy, Chita 672090, Russian Federation

The aim of the research. To study the frequency of genetic polymorphism of *IL-1β* (*C3953T*, *T511C*, *T31C*), *IL-10* (*G1082A*, *C592A*, *C819T*) and its association with concentration *IL-1β*, *IL-10* in the blood serum and lymphocytic-platelet adhesion in patients with various forms of chronic purulent otitis media.

Material and methods. 299 patients with chronic purulent otitis media (146 patients with mesotympanitis, 153 with epitympanitis) and 183 patients without pathology (control group) were examined. All patients had standard clinical, x-ray, audiometric examinations to verify the diagnosis, molecular genetic analysis of DNA by PCR and immunological examination by ELISA were carried out. Statistical processing of the obtained data was carried out using a software package STATISTICA 6,0 (StatSoftInc., USA). The critical level of significance in testing of statistical hypotheses was taken to be less than 0.05.

Results. A statistically significant prevalence of the homozygous genotype *C / C* and the heterozygous genotype *-T / C* over the high-producing allele *C** *IL-1β* gene, respectively, in polymorphic loci *31* and *511* and homozygous genotypes *A / A* and *C / C* for the low-producing alleles of the *A** and *C** *IL-10* gene respectively in the polymorphic loci *-1082* and *-819* in the group of patients with a cariouse-destructive course of chronic purulent otitis media. High values of *IL-1β* ($p < 0.05$) were registered against a background of low *IL-10* values ($p < 0.05$) in the serum of patients with epitympanitis in the carriage of high-producing variants of the genes of pro-inflammatory cytokines and low-producing alleles of anti-inflammatory cytokines. Lymphocytic-platelet depression was found in all patients with chronic purulent otitis media.

Conclusion. The data obtained suggest that the common immunopathogenetic link of chronic purulent otitis media is the axis: genes *IL-1β*, *IL-10* - the corresponding cytokines - lymphocytic-platelet adhesion. The carrier of genotypes *-31CC* and *-511TS* promoter of the *IL-1β* gene increases the possibility of developing a destructive form of the disease.

Key words: interleukins, single nucleotide polymorphism, chronic purulent otitis media, lymphocytic-platelet adhesion.

Citation: Bayke EV, Dutova AA, Bayke EE. Immunogenetic mechanisms of pathogenesis the chronic purulent otitis media. *Siberian Medical Review*. 2018;(1): 36-43. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-36-43

Введение

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) – это хроническое гнойное воспаление среднего уха, протекающее с наличием стойкой перфорации барабанной перепонки, постоянным или периодически повторяющимся гноетечением из уха и снижением слуха различной степени, постепенно прогрессирующем при длительном течении заболевания. Во всем мире хроническим гнойным средним отитом страдают от 1 до 46 % населения, проживающего в развитых и развивающихся странах, это около 65-330 млн человек, 60 % из них имеют значительное снижение слуха [1]. При этом хронический средний отит с холестеатомой выявляется у 24-63 % больных независимо от локализации перфорации барабанной перепонки. Костная резорбция, сопровождающая такие случаи, обнаруживается в 78,8 % и более случаев, что является причиной развития отогенных осложнений [2]. В этой связи ХГСО является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой, так как более половины всех больных являются лицами трудоспособного возраста.

В патогенезе ХГСО в иммунный ответ вовлекаются как местные, так и общие механизмы защиты. Уровень иммунных реакций, особенно слизистой оболочки среднего уха, имеет непосредственное отношение к проблеме становления хронического воспаления и, в известной мере, к организации характера воспалительного ответа. Главная роль в обеспечении межклеточной кооперации при реализации позитивной и негативной иммунорегуляции, отводится цитокинам. Функционирование цитокиновой сети зависит от индивидуальных различий в продукции экспрессируемых интерлейкинов, обусловленных генетическими особенностями индивида [3-5].

В связи с вышеизложенным, представляется актуальным комплексное изучение патогенетических закономерностей течения ХГСО, а также поиск генетических и иммунологических предикторов тяжести течения заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 299 пациентов, находившихся на стационарном лечении в оториноларингологическом отделении Краевой клинической больницы г. Читы. Все обследуемые были разделены на 2 группы. Первую составили 146 пациентов, страдающих туботимпанальной формой хронического гнойного среднего отита. Вторая группа была представлена 153 больными эптитимпано-антральной формой хронического отита, у которых жалобы, анамнестические данные, отомикроскопия, рентгенограммы и дальнейшее оперативное лечение подтверждали кариозно-деструктивные процессы в среднем ухе. Контрольная группа состояла из 183 человек, никогда не страдавших заболеваниями уха. По национальной

принадлежности все исследуемые являлись русскими, родившимися и проживающими на территории Забайкальского края, были сопоставимы по возрасту и полу.

Всем обследуемым были выполнены стандартные общеклинические, рентгенологические, аудиометрические исследования. Молекулярно-генетическому анализу подвергали геномную ДНК 482 человек, выделенную из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс – кровь» (ООО НТП «Литех», г. Москва) с последующей амплификацией (ДТ-916, Махугене, Германия) и детекцией продуктов в режиме реального времени. Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: гомозиготный генотип по «диному» аллелю, гетерозиготный генотип по мутантному аллелю, гомозиготный генотип по мутантному аллелю.

Для исследования при тестировании ДНК пациентов были включены те цитокины, которые являются функционально значимыми для развития деструктивных процессов в среднем ухе. Особый интерес представляли следующие полиморфизмы генов про- и противовоспалительных цитокинов *IL-1 β* (*C3953T*, *T511C*, *T31C*), *IL-10* (*G1082A*, *C592A*, *C819T*).

Подсчет общего числа лейкоцитов проводили стандартным методом в камере Горяева. Субпопуляции лимфоцитов определяли методом иммуногистохимии с использованием моноклональных антител ТОО «МедБиоспектр» (Москва). Определение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, относящегося к функциональным тестам оценки иммунокомпетентных клеток, проводили по методу, предложенному Ю.А. Витковским с соавт. [6].

Для определения концентрации цитокинов (*IL-1b*, *IL-6*, *IL-10*, *TNFa*) использовали наборы реагентов ООО «Вектор-Бест».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью электронных программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США), с определением статистической значимости различий при $p < 0,05$.

При нормальном распределении признака использовали параметрические методы статистики. Результаты представлены как среднее значение со стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$). Для сопоставления двух групп применялся критерий Стьюдента. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применялся критерий с (Пирсона), при необходимости вводилась поправка на Йейтса на непрерывность. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 .

Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношения шансов (OR). Величина $OR = 1$

указывала на отсутствие ассоциации, $OR > 1$ – наблюдается при положительной ассоциации «фактора риска» и $OR < 1$ – отрицательная ассоциация аллеля, генотипа с заболеванием. Обсуждение величин OR проводили при уровне значимости не более 5 %.

Вычислялась оценка взаимосвязи качественных признаков на принципе взаимной сопряженности с использованием коэффициента Юла (Q -коэффициент) и коэффициент контингенции (Φ , Φ).

Результаты и обсуждение

В ходе молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии полиморфных ДНК-локусов генов следующих цитокинов *IL-1 β* (*C3953T*, *T511C*, *T31C*) и *IL-10* (*G1082A*, *C592A*, *C819T*) у больных и здоровых людей. Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет разницы наблюдаемого и ожидаемого гетерозиготного генотипа или гомозиготного генотипа по мутантному аллелю выявлено только для *IL-1 β* (*T31C*) и *IL-1 β* (*T511C*) (табл. 1).

Таблица 1

Тест Харди-Вайнберга для изучаемых генетических полиморфизмов при хроническом гнойном среднем отите ($n=299$) (χ^2 , $df=1$)

Показатели	Генотипы	Наблюдаемые частоты	HWE	χ^2	p
IL-1 β (T31C)	T/T	0,217	0,188	4,41	0,04
	T/C	0,431	0,491		
	C/C	0,351	0,321		
IL-1 β (T511C)	T/T	0,278	0,323	10,36	0,001
	T/C	0,582	0,491		
	C/C	0,140	0,186		

Примечание: указаны полиморфизмы с частотным отклонением от равновесия Харди-Вайнберга.

Анализ промоторных участков генов цитокинов, оказывающих регуляторное действие на функции иммунной системы, показал, что в развитии ХГСО имеются генетически детерминированные предпосылки. Для жителей Забайкальского края, страдающих хроническим воспалительным процессом среднего уха, характерно носительство гомозиготного генотипа *C/C* гена *IL-1 β* в позиции 3953 ($Q=0,6$), присутствие гомозиготного генотипа *C/C* гена *IL-1 β* в позиции 31 ($Q=0,6$), гомозиготного генотипа *A/A* гена *IL-10* в позиции 1082 ($Q=0,7$; $\Phi=0,5$) и гомозиготного генотипа *T/T* гена *IL-10* в позиции 819 ($Q=0,5$). При этом, риски развития хронического воспалительного процесса в среднем ухе будут существенно ниже при имеющихся генотипе *C/C* гена *IL-1 β* (*T511C*) ($OR = 0,24$; 95% CI (0,15 – 0,37)), генотипе *T/T* гена *IL-1 β* (*T31C*) ($OR = 0,29$; 95% CI (0,19 – 0,43)) и генотипе *G/G* гена *IL-10* (*G1082A*) ($OR = 0,27$; 95% CI (0,18 – 0,41)).

Обзор современной литературы свидетельствует о том, что персональные различия в продукции ме-

диаторов воспаления, лежащие в основе активности воспалительного процесса, определены полиморфизмом генов [7]. Наличие положительной связи между состоянием определенного генетического полиморфизма и проявлением патологии, позволяет говорить о связи этого варианта с конкретной патологией [8]. Функциональные полиморфные варианты генов, кодирующие белки *IL-1 β* и *IL-10*, могут оказывать влияние не только на предрасположенность к развитию заболевания, но и на характер его течения.

Так, для лиц с кариозно-деструктивной формой ХГСО характерно носительство гомозиготного генотипа *C/C* гена *IL-1 β* в полиморфном локусе 3953 ($OR = 3,264$; 95 % CI (2,059 – 5,174); $p < 0,01$), гомозиготного генотипа *C/C* гена *IL-1 β* в полиморфном локусе 31 ($OR = 7,822$; 95 % CI (4,654 – 13,148)). Кроме того, присутствие гетерозиготного генотипа *T/C* гена *IL-1 β* в позиции 511 также значимо для формирования агрессивно протекающего патологического процесса в среднем ухе ($OR = 6,7$; 95 % CI (4,095 – 10,972)). При этом, имеющиеся гомозиготные генотипы по низкопродуктирующим аллелям *A** и *C** гена *IL-10* в позициях 1082 ($OR = 8,254$; 95 % CI (4,906 – 13,886); $p < 0,01$) и 819 ($OR = 3,136$; 95 % CI (1,708 – 5,756); $p < 0,01$) соответственно также способствуют усугублению деструктивного процесса в среднем ухе (табл. 2).

В то же время, выявленное носительство гомозиготного генотипа *C/C* гена *IL-1 β* в позиции 3953 ($OR = 3,146$; 95 % CI (1,975 – 5,012); $p < 0,01$), гомозиготного генотипа *C/C* и гетерозиготного генотипа *T/C* по высокопродуктирующему аллелю *C** гена *IL-1 β* соответственно в полиморфных локусах 511 и 31 ($OR = 1,913$; 95 % CI (1,181 – 3,099); $p < 0,01$), ($OR = 2,209$; 95 %, $p < 0,01$), а также увеличение частоты встречаемости гетерозиготных генотипов *G/A* и *C/T* гена *IL-10* соответственно в полиморфных локусах -1082 и -819 ($OR = 3,271$; 95 % CI : (2,074 – 5,157); $p < 0,01$) и ($OR = 1,632$; 95 %, $p < 0,01$) соответственно) определяло развитие хронического воспаления в среднем ухе по мукозному типу, клинически проявляющимся симптомами туботимпанальной формы хронического гнойного среднего отита.

Главная роль в определении вариантов воспалительного ответа и развитие специфических иммунологических реакций при внедрении патогенов при ХГСО, обусловленных начальными этапами развития воспалительной реакции, отводится цитокинам. Количественные изменения в продукции медиаторов воспаления связаны с заменой единичного химического звена в нуклеотидных последовательностях ДНК, так называемым полиморфизмом единичных нуклеотидов. Уровень экспрессируемых цитокинов влияет на функциональную активность клеток, принимающих участие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета при реализации воспалительного ответа [7].

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов при разных формах хронического гнойного среднего отита

Гено типы/ аллели	Контроль n=183 (%)	Мезотимпанит n=146 (%)	Эпитимпанит n=153 (%)	χ^2 , p		OR (95%CI)	
				для 1-ой клин.группы	для 2-ой клин.группы	для 1-ой клин.группы	для 2-ой клин.группы
Полиморфизм IL-1 β (C3953T)							
C/C	46 (25,1)	75 (51,3)	80 (52,3)	22,926*	25,064*	3,146 (1,975-5,012)	3,264 (2,059-5,174)
C/T	103(56,2)	63 (43,1)	65 (42,5)	5,091*	5,808*	0,59 (0,38-0,914)	0,574 (0,372-0,885)
T/T	34 (18,7)	8 (5,6)	8 (5,2)	11,365*	12,386*	0,254 (0,114-0,518)	0,242 (0,108-0,54)
C	195 (53)	207 (72,9)	216 (73,5)	20,460*	20,299*	2,136 (1,542-2,957)	2,105 (1,528-2,899)
T	171 (47)	85(27,1)	90 (26,5)	20,460*	20,299*	0,468 (0,338-0,648)	0,475 (0,345-0,655)
Полиморфизм IL-1 β (T511C)							
T/T	42 (23)	53 (36,3)	30 (19,6)	6,413*	0,372	0,543 (0,34-0,868)	0,019 (0,005-0,079)
T/C	66 (36)	53 (36,3)	121 (79,1)	0,005	60,755*	1,01 (0,643-1,589)	6,703 (4,095-10,972)
C/C	75 (41)	40 (27,4)	2 (1,3)	6,009*	72,031*	1,913 (1,181-3,099)	0,819 (0,483-1,387)
T	150 (41)	159 (54,4)	181 (59,1)	11,294*	21,285*	1,722 (1,262-2,348)	2,085 (1,531-2,839)
C	216 (59)	133 (45,6)	125 (40,9)	11,294*	21,285*	0,581 (0,426-0,792)	0,48 (0,352-0,653)
Полиморфизм IL-1 β (T31C)							
T/T	90 (49,2)	48 (32,9)	17 (11,1)	8,208*	53,903*	0,506 (0,322-0,794)	0,129 (0,072-0,231)
T/C	66 (36)	81 (55,5)	48 (31,4)	11,610*	0,623	2,209 (1,416-3,445)	0,810 (0,514-1,278)
C/C	27 (14,8)	17 (11,6)	88 (57,5)	0,436	65,802*	0,761 (0,397-1,459)	7,822 (4,654-13,148)
T	246 (67)	177 (60,6)	82 (26,8)	2,798	107,342*	0,751 (0,545-1,034)	0,179 (0,128-0,249)
C	120 (33)	115 (39,4)	224 (73,2)	2,798	107,342*	1,332 (0,967-1,835)	5,6 (4,009-7,821)
Полиморфизм IL-10 (G1082A)							
G/G	87 (47,5)	34 (23,3)	25 (16,4)	19,515*	35,115*	0,335 (0,207-0,542)	0,216 (0,128-0,362)
G/A	69 (37,7)	97 (66,4)	38 (24,8)	25,684*	5,779*	3,271 (2,074-5,157)	0,546 (0,34-0,876)
A/A	27 (14,8)	15 (10,3)	90 (58,8)	1,089	69,378*	0,662 (0,338-1,296)	8,254 (4,906-13,886)
G	243 (66)	165 (56,5)	88 (28,8)	6,326*	92,945*	0,658 (0,479-0,903)	0,204 (0,147-0,284)
A	123 (34)	127 (43,5)	218 (71,2)	6,326*	92,945*	1,521 (1,107-2,088)	4,894 (3,522-6,802)
Полиморфизм IL-10 (C592A)							
C/C	81 (44,3)	60 (41,1)	73 (47,7)	0,216	0,273	0,879 (0,566-1,364)	1,149 (0,747-1,768)
C/A	96 (52,4)	83 (56,8)	80 (52,3)	0,466	0,006	1,194 (0,771-1,849)	0,993 (0,646-1,527)
A/A	6 (3,3)	3 (2,1)	0	0,133	3,409	0,619 (0,152-2,518)	0,000
C	258 (70)	203 (69,5)	226 (73,9)	0,034	0,777	0,955 (0,683-1,335)	1,183 (0,842-1,661)
A	108 (29)	89 (30,5)	80 (26,1)	0,034	0,777	1,047 (0,749-1,465)	0,846 (0,602-1,188)
Полиморфизм IL-10 (C819T)							
C/C	87 (47,5)	45 (30,8)	65 (42,5)	8,766*	0,668	0,492 (0,312-0,775)	0,834 (0,541-1,287)
C/T	78 (42,6)	80 (54,7)	49 (32,0)	4,345*	3,542	1,632 (1,053-2,529)	0,634 (0,405-0,993)
T/T	18 (9,9)	21(14,5)	39 (25,5)	1,201	13,406*	1,54 (0,787-3,013)	3,136 (1,708-5,756)
C	252 (68)	170 (58,2)	179 (58,5)	7,528*	7,327*	0,63 (0,457-0,869)	0,638 (0,464-0,876)
T	114 (32)	122 (41,8)	127 (41,5)	7,528*	7,327*	1,586 (1,151-2,187)	1,568 (1,142-2,154)

Примечание: * - статистическая значимость между группой здоровых лиц и больными клинических при $p < 0,05$.

Исходя из этого, нами было изучено влияние SNP генов IL-1 β и IL-10 на продукцию кодируемых цитокинов при разных вариантах течения ХГСО (табл. 3, 4).

Таблица 3

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных эпитимпано-антральной формой хронического гнойного среднего отита, ассоциированного с часто встречающимися полиморфизмами генов IL-1 β , IL-10, пг/мл (M \pm m)

Цитокин, пг/мл	Генотипы IL-1 β (%)		
	C/C -3953 (52,3)	T/C -511 (79,1)	C/C -31 (57,5)
IL-1 β	22,87 \pm 0,36	21,8 \pm 0,19	32,5 \pm 0,29
	Генотипы IL-10 (%)		
	A/A -1082 (58,8)	C/A -592 (52,3)	C/C -819 (42,5)
IL-10	0,72 \pm 0,22	0,57 \pm 0,15	1 \pm 0,1

Таблица 4

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных туботимпанальной формой хронического гнойного среднего отита, ассоциированного с часто встречающимися полиморфизмами генов IL-1 β , IL-10, пг/мл (M \pm m)

Цитокин, пг/мл	Генотипы IL-1 β (%)		
	C/C -3953 (51,3)	T/T -511 (36,3)	T/C -31 (55,5)
IL-1 β	14,42 \pm 0,25	11,8 \pm 0,12	7,7 \pm 0,21
	Генотипы IL-10 (%)		
	G/A -1082 (66,4)	C/A -592 (56,8)	C/T -819 (54,7)
IL-10	1,5 \pm 0,12	0,69 \pm 0,3	0,9 \pm 0,18

Так, при эпитимпано-антральной форме содержание IL-1 β в сыворотке крови зарегистрировано на 57 % выше относительно концентрации этого цитокина у лиц с доброкачественным течением туботимпанальной формой ХГСО ($p < 0,05$). Низкий уровень противовоспалительного IL-10 у пациентов второй группы, скорее всего, был обусловлен обладанием ими низкопродуцирующих аллелей A* и T* SNP гена IL-10 соответственно в позициях -1082 и -819. Разница в содержании цитокинов у пациентов с разными формами ХГСО при носительстве одинаковых генотипов полиморфизмов генов, в частности IL-1 β -3953C/C, по нашему мнению, определена участием других цитокинов в иммунной защите индивида.

Любой воспалительный процесс среднего уха сопровождается повреждением эпителиоцитов слизистой оболочки и целостности эндотелия, затруднением экспрессии большинства молекул адгезии, результатом чего является нарушение кооперации и миграции клеток в зоне травмы, осуществляющих репаративные функции [9]. Тромбоциты, синтези-

руя и секретируя значительное число биологически активных соединений, способны вступать непосредственно в контакт с эндотелиальными клетками, гранулоцитами, моноцитами, лимфоцитами и эритроцитами, обеспечивая последним взаимодействие с коллагеновыми волокнами сосудов. Более того, тромбоциты, содержащие весь комплекс сократительных белков и способных самостоятельно передвигаться, помогают лимфоцитам перейти в очаг повреждения в условиях тока жидкости, осуществляя трофическую и репаративную функции путем секреции в окружающую среду ростковых факторов [10]. Особенность лимфоцитов адгезировать на своей поверхности кровяные пластинки способствует реализации феномена лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА), являющейся одной из физиологических функций организма, направленной на развитие иммунных реакций, воспаления и тромбоза [11]. Механизм лимфоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия включает в себя образование интегриновых и неинтегриновых мостов, таких как $\alpha_{\text{IIb}}/\beta_3$ - β_1 -связанные интегрины, Р-селектин-PSGL и CD40-CD40L. Регулирование ЛТА осуществляется цитокинами и индукторами агрегации тромбоцитов [10, 12].

Наше исследование продемонстрировало, что течение хронического гнойного среднего отита сопровождалось снижением общего и относительного количества лимфоцитов в сыворотке крови пациентов и депрессией иммунорегуляторного индекса (CD4 $^+$ /CD8 $^+$), обусловленного дефицитом Т-хелперов в крови (табл. 5).

Таблица 5

Показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у пациентов с хроническим гнойным средним отитом (M \pm m)

Показатели	Контроль (n=183)	Мезотимпанит (n=146)	Эпитимпанит (n=153)
Т-клетки (CD3 $^+$), мкл	2,1 \pm 0,21	1,92 \pm 0,1*	1,82 \pm 0,15*
ЛТА, относит. кол-во, %	14,3 \pm 1,0	8,3 \pm 0,2*	10,9 \pm 0,17*
ЛТА, абс. кол-во, $\times 10^9$ /л	0,31 \pm 0,03	0,16 \pm 0,02*	0,2 \pm 0,03
ЛТИ	3,2 \pm 0,1	1,8 \pm 0,1*	3,9 \pm 0,1*
Тх-клетки (CD3+CD4 $^+$) абс. кол-во, $\times 10^9$ /л	0,85 \pm 0,03	0,71 \pm 0,06	0,65 \pm 0,23
% ЛТА от Т-НК-клеток (CD4 $^+$)	36,5 \pm 1,13	22,5 \pm 0,07*	30,7 \pm 0,06*
Т-НК-клетки (CD4 $^+$ CD16 $^+$), абс. кол-во, $\times 10^9$ /л	1,13 \pm 0,1	0,91 \pm 0,08	0,83 \pm 0,09*
% ЛТА от Т-НК-клеток (CD4 $^+$ CD16 $^+$)	27,4 \pm 1,2	17,6 \pm 0,1*	24,1 \pm 0,12*

Примечание: * - статистическая значимость между группой здоровых лиц и больными клинических групп.

Это объясняется тем, что из всех лейкоцитов при хроническом процессе именно лимфоциты устремляются в очаг повреждения, обезвреживая вирусы и другие патогены, а также, уничтожая разрушающиеся клетки путем специфического иммунного ответа с одновременным развитием клеточного иммунодефицита и изменением значений ЛТА [13, 14]. Снижение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии регистрировалось при обеих формах ХГСО, однако, факторы, определяющие концентрацию лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов в сыворотке крови, были различны и обусловлены характером течения заболевания.

В случаях с больными туботимпанальной формой ХГСО малое количество коагрегатов явилось результатом угнетенной способности лимфоцитов к адгезии тромбоцитов, т.е. развитием феномена лейкоцитарной депрессии, часто имеющим место при вялотекущем заболевании. Это подтверждалось и крайне низким значением лимфоцитарно-тромбоцитарного индекса у больных мезотимпанитом относительно здоровых лиц.

Напротив, при холестеатомно-деструктивных процессах в среднем ухе лимфоцитарно-тромбоцитарный индекс превышал контрольные значения. Активированные лимфоциты усиленно адгезируют тромбоциты и, благодаря ретракции последних, продвигаются далее через поврежденную стенку вглубь травмированного участка, где развивается иммунный ответ [15-17]. Следовательно, низкие значения ЛТА у пациентов с эптитимпано-антральной формой ХГСО явились результатом усиленной миграции лимфоцитов из сосудистого русла в очаг повреждения.

Регресс воспалительных реакций связан с повышением в патологическом очаге и в сыворотке крови противовоспалительных цитокинов и *IL-10*, продуцируемых Th2. Увеличение уровня и *IL-10*, по данным литературы, сопровождается уменьшением ЛТА и, следовательно, прекращением миграции иммунных клеток в очаг повреждения [6, 18]. Оказываемый эффект *IL-10* позволяет регулировать, а в финале и разорвать миграционный поток лимфоцитов в месте развития воспалительной реакции. Одновременно с этим *IL-10*, замедляя свертываемость крови и стимулируя фибринолиз, устраняет гиперкоагуляцию и ишемию тканей [19-21]. Однако именно у лиц с тяжелым деструктивным течением хронического среднего отита уровень экспрессируемого цитокина в сыворотке крови выявлен в низкой концентрации (табл. 3).

Таким образом, общим иммунопатогенетическим звеном ХГСО является ось: предикторные генотипы генов *IL-1β*, *IL-10* → ассоциированный уровень одноименных цитокинов → лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия. От полиморфизма генов цитокинов зависит концентрация кодируемого активирующего

(*IL-1β*) или тормозящего (*IL-10*) цитокинов, определяющими контактные взаимодействия лимфоцитов и кровяных пластинок. Суммарно представленные факты значимо влияют на иммунный ответ при патологии среднего уха.

Заключение

У больных ХГСО выявлены все варианты изучаемых полиморфизмов генов цитокинов, большинство которых подчинено равновесию Харди-Вайнберга. Выявленная нами высокая частота встречаемости гомозиготных генотипов *C/C* гена *IL-1β* в полиморфном локусах 3953 и 31 соответственно, гетерозиготного генотипа *T/C* гена *IL-1β* в позиции 511, а также гомозиготных генотипов *A/A*, *C/C* по низкопродуцирующим аллелям соответственно *A** и *C** гена *IL-10* соответственно в полиморфном локусах -1082 и -819 пациентов с эптитимпано-антральной формой указывает на возможное их участие в этиопатогенезе заболевания в виде детерминирующего фактора в количественной продукции цитокинов, обуславливая развитие в сторону провоспалительного ответа. При деструктивных процессах в среднем ухе обнаружено увеличение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в 2 раза и лимфоцитарно-тромбоцитарного индекса на 29 % относительно этих показателей у лиц контрольной группы. Воспалительный процесс при туботимпанальной форме ХГСО сопровождался снижением уровня ЛТА и ЛТИ в 2 и в 1,7 раза соответственно.

Литература / References

1. Гаров ЕВ, Гарова ЕЕ. Современные принципы диагностики и лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Русский медицинский журнал*. 2012;(27):1355-9. [Garov EV, Garova EE. Modern principles of diagnosis and treatment of patients with chronic purulent otitis media. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2012;(27):1355-9. (In Russian)] DOI: 10.1017/s0022215116005375
2. Пальчун ВТ. Оториноларингология : рук. для врачей. М. : Гэотар-Медиа; 2013. 616 с. [Palchun VT. *Otorhinolaryngology*. Moscow : Geotar-Media; 2013. 616 p. (In Russian)]
3. Доржиева НЭ, Витковский ЮА, Судакова ЛР. Полиморфизм гена *IL-10* (С819Т) у больных с воспалительными заболеваниями пародонта в Забайкальском крае. *Забайкальский медицинский вестник*. 2011;(1):44-7. Ссылка активна на 11.02.2017. [Dorzhieva NE, Vitkovsky YuA, Sudakova LR. *IL-10* (С819Т) gene polymorphism of in patients with inflammatory periodontal diseases in the Zabaikalsky kray. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2011;(1):44-7. Accessed February 11, 2017 (In Russian)] <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2011-1/7.pdf>
4. Емельянова АН. Полиморфизм генов цитокинов ИЛ-2 (Т330G), ИЛ10 (С819Т) и ИЛ-10 (G1082A) при

хроническом вирусном гепатите С. *Молекулярная медицина*. 2013;(3):46-8. [Emelyanova AN. Polymorphism of genes of cytokines IL-2 (T330G), IL-10 (S819T) and IL-10 (G1082A) in chronic viral hepatitis C. *Molecular Medicine*. 2013;(3):46-8. (In Russian)]

5. Ризванова ФФ, Пикуза ОИ, Файзуллина РА, Гайфуллина РФ, Ризванов АА, Кравцова ОА. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. *Практическая медицина*. 2010;45(6):41-3. [Rizvanova FF, Pikuz OI, Fayzullina RA, Gayfullina RF, Rizvanov AA, Kravcova OA. Genetic diagnosis: cytokine gene polymorphism. *Practical Medicine*. 2010;45(6):41-3. (In Russian)]

6. Витковский ЮА, Кузник БИ, Солпов АВ. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования. *Иммунология*. 1999;(4):35-7. [Vitkovskij YuA, Kuznik BI, Solpov AV. The phenomenon of platelet-lymphocyte adhesion. *Immunologiya*. 1999;(4):35-7. (In Russian)]

7. Симбирцев АС, Громова АЮ, Рыдловская АВ. Роль полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета. *Медицинский академический журнал*. 2006;(1):144-9. [Simbirtsev AS, Gromova AYU, Rydlovskaya AV. The role of polymorphisms of genes of cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Medical Academic Journal*. 2006;(1):144-9. (In Russian)]

8. Crawford DC, Akey DT, Nickerson DA. The patterns of natural variation in human genes. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2005;25(6):287-312. DOI: 10.1146/annurev.genom.6.080604.162309.

9. Семинский ИЖ, Майборода АА. Особенности клеточных реакций в очагах воспаления разной этиологии. Сообщение 4. Факторы, механизмы и критерии хронизации воспаления. *Журнал инфекционной патологии*. 2000;7(3-4):33-8. [Seminskij IZh, Majboroda AA. Features cellular responses in areas of inflammation of different etiology. Message 4. Factors, mechanisms and criteria for chronic inflammation. *Zhurnal Infekcionnoj Patologii*. 2000;7(3-4):33-8. (In Russian)]

10. Витковский ЮА, Кузник БИ, Солпов АВ, Гвоздева ОВ, Роднина ОС. Состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при диффузном токсическом зобе. *Медицинская иммунология*. 2010;12(1-2):133-8. DOI: 10.15789/1563-0625-2010-1-2-133-138. [Vitkovskij YuA, Kuznik BI, Solpov AV, Gvozdeva OV, Rodnina OS. Immunity and lymphocyte-platelet adhesion in diffuse toxic goiter. *Medical Immunology*. 2010;12(1-2):133-8. (In Russian)]

11. Kuznik BI, Solpov A, Magen E. Lymphocyte-platelet crosstalk in grayes' disease. *American Journal of the Medical Sciences*. 2014;347(3):206-10. DOI: 10.1097/maj.0b013e3182831726

12. Любин АВ, Солпов АВ, Шаповалов КГ. Агрегация тромбоцитов. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012(1):112. [Lyubin AV, Solpov AV, Shapovalov

KG. Aggregation of thrombocytes. *Far East Medical Journal*. 2012;(1):112. (In Russian)]

13. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В.. Итоги 10-летнего исследования механизмов лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2008;(2):36-41. [Vitkovskij YuA, Kuznik BI, Solpov AV. Results of the 10-year study of mechanisms of lymphocyte-platelet adhesion. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2008;(2):36-41. (In Russian)]

14. Li N, Ji Q, Hjendahl P. Platelet-lymphocyte conjugation differ between lymphocyte subpopulation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2006;(4):874-881. DOI: doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01817.

15. Sigal A, Bleijs DA, Grabovsky V. The LFA-1 integrin supports rolling adhesion on ICAM-1 under physiological shear flow in a permissive cellular environment. *Immunology*. 2000;165(1):442-542. DOI: 10.4049/jimmunol.165.1.442.

16. Hawrylowich CM, Howells GL, Feldmann M. Platelet-derived interleukin-1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production. *Journal of Experimental Medicine*. 1991;174(4):785-90. DOI: 10.1084/jem.174.4.785.

17. Solpov A, Shenkman B, Vitkovsky Y, Brill G, Koltakov A, Farzam N, Varon D, Bank I, Savion N. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: Role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors. *Thrombosis and Haemostasis*. 2006;95(5):815-21. DOI: 10.1160/th05-07-0524.

18. Brandt E, Ludwig A, Peterson F, Flad HD. Platelet-derived CXC chemokines: old players in new games. *Immunology Reviews*. 2000;(17):204-16. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2000.17705.

19. Dudek A, Nesmelova I, Majo K. Platelet factor 4 promotes adhesion of hematopoietic progenitor cells and binds IL-8. *Blood*. 2003;101(12):4687-92. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2363

20. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends of Immunology*. 2004;25(9):489-95. DOI: 10.1016/j.it.2004.07.003

21. Solpov AV, Kuznik BI, Vitkovskij YuA, Yedelev D. Influence of interleukin 4 and 10 on haemostasis. *Thrombosis and Haemostasis. Abstr. XVII Congress of the ISTH, Washington D.C., August 14-21*. 1999;(34):110. DOI: 10.1016/s0248-8663(00)87076-9

22. Browder T, Folkman J, Pirie-Shepherd S. The haemostatic system as a regulator of angiogenesis. *The Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(3):1521-4. DOI: 10.1074/jbc.275.3.1521

23. Folkman J, Browder T, Palmblad J. Angiogenesis research: Guidelines for translation to clinical application. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;86(1):23-33.

24. Vitkovskij YuA, Kuznik BI, Solpov AV. Cytokine influence on lymphocyte-platelet adhesion. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;(43):2711.

Сведения об авторах

Байке Елена Викторовна, к.м.н., заведующий отделением оториноларингологии, Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 672038, г. Чита, ул. Коханского, д. 7; тел.: 89144851170; e-mail: elenabayke@yandex.ru

Дутова Анастасия Александровна, к.м.н., ассистент, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 8(3022) 354324; e-mail: dutova.nastya75@yandex.ru

Байке Евгений Ерболович, к.м.н., доцент, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 8(3022) 354324; e-mail: eugenij.bee@yandex.ru

Author information

Elena V. Bayke, Cand. Med. Sci., Head of the Department of Otorhinolaryngology, Regional Clinical Hospital; Address: 7, Kokhanskiy Str., Chita, Russian Federation 672035; Phone: +79144851170; e-mail: elenabayke@yandex.ru

Anastasiya A. Dutova, Cand. Med. Sci., Assistant, Chita State Medical Academy; Address: 39 a, Gorkiy Str., Chita, Russian Federation 672090; Phone: + 7 (3022) 354324; e-mail: dutova.nastya75@yandex.ru

Evgeniy E. Bayke, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Chita State Medical Academy; Address: 39 a, Gorkiy Str., Chita, Russian Federation 672090; Phone: + 7 (3022) 354324; e-mail: eugenij.bee@yandex.ru

Поступила 14.02.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

© ТИГАНОВ С. И., ГРИГОРЬЯН А. Ю., БЛИНКОВ Ю. Ю., ПАНКРУШЕВА Т. А., МИШИНА Е. С., ЖИЛЯЕВА Л. В.

УДК 616-002.3:615.468:615.28]-092.9

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-43-48

ПРИМЕНЕНИЕ МИРАМИСТИНА И МЕТРОНИДАЗОЛА В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ РАН

С. И. Тиганов¹, А. Ю. Григорьян², Ю. Ю. Блинков², Т. А. Панкрушева², Е. С. Мишина², Л. В. Жилиева²

¹Курская городская больница скорой медицинской помощи, Курск 305035, Российская Федерация

²Курский государственный медицинский университет, Курск 305041, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение процесса заживления экспериментальной раны при применении разработанной нами комбинации с мирамистином и метронидазолом в сравнительном аспекте с мазью «Левомеколь».

Материал и методы. Материалом для исследования послужил следующий состав: Раствор Мирамистина 0,01 % - 100,0 г, Метронидазол – 1,0 г, Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0 г. Эксперимент был выполнен на 120 крысах-самцах породы Вистар, которые были разделены на 2 статистически однородные группы по 60 животных в каждой, всем подопытным моделировалась гнойная рана по методике П. И. Толстых. В контрольной группе местное лечение раны проводилось с помощью мази «Левомеколь», в опытной группе проводили лечение составом 1. Оценку течения раневого процесса производили с помощью планиметрического, микробиологического и гистологического методов исследования. Протоколирование данных и выведение животных из опыта осуществляли на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е и 15-е сутки.

Результаты. Данные микробиологического исследования подтвердили высокую эффективность разработанной нами комбинации в отношении стандартных тест-штаммов микроорганизмов-возбудителей раневой инфекции. В результате планиметрического исследования было выявлено достоверное уменьшение площади ран в опытной группе по сравнению с контрольной на 10-е и 15-е сутки наблюдения, что указывает на более благоприятное течение процесса заживления в опытной группе. Применение в лечении гнойно-воспалительного процесса мягких тканей разработанной нами комбинации способствует скорейшему понижению микробной обсемененности ран, по сравнению с мазью «Левомеколь», что было отмечено на 8-е и 10-е сутки. После проведенного гистологического исследования было отмечено, что процессы регенерации и эпителизации протекали лучше в опытной группе по отношению к контролю.

Заключение. Таким образом, созданная нами комбинация с мирамистином и метронидазолом оказывает эффективное противомикробное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, сокращает срок течения первой и второй фазы раневого процесса по сравнению с использованием стандартного средства.

Ключевые слова: гнойная рана, лечение ран, мирамистин, метронидазол, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, мазь «Левомеколь».

Для цитирования: Тиганов СИ, Григорьян АЮ, Блинков ЮЮ, Панкрушева ТА, Мишина ЕС, Жилиева ЛВ. Применение мирамистина и метронидазола в лечении экспериментальных гнойных ран. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 43-48. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-43-48

THE USE OF MIRAMISTIN AND METRONIDAZOLE IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL PURULENT WOUNDS

S. I. Tiganov¹, A. Yu. Grigoryan², Yu. Yu. Blinkov², T. A. Pankrusheva², E. S. Mishina², L. V. Zhilyaeva²

¹ Kursk Municipal Ambulance Hospital, Kursk 305035, Russian Federation

² Kursk State Medical University, Kursk 305041, Russian Federation

The aim of the research. To study the healing process of the experimental wound with the use of our combination with miramistin and metronidazole in comparative aspect with the “Levomekol” ointment.

Material and methods. The following composition served as the material for the study: Miramistin solution 0.01 % - 100.0 g, Metronidazole 1.0 g, Sodium salt of carboxymethyl cellulose - 4.0 g. The experiment was performed on 120 male Wistar rats, which were divided into 2 statistically homogeneous groups of 60 animals in each, a purulent wound was modeled to all the experimental subjects using the method of P.I. Tolstykh. In the control group the local treatment of the wound was performed with the help of “Levomekol” ointment, in the experimental group the treatment was performed by composition 1. Assessment of the course of the wound process was carried out using planimetric, microbiological and histological methods of research. The data were registered and the animals were removed from the experiment on the 1st, 3rd, 5th, 8th, 10th and 15th days.

Results. The data of the microbiological study confirmed the high efficiency of the combination developed by us in relation to standard test strains of microorganisms-pathogens of wound infection. As a result of the planimetric study, a significant reduction in the area of wounds in the experimental group was revealed compared with the control one on the 10th and 15th day of the observation, which indicates a more favorable course of the healing process in the experimental group. The use of the combination developed by us in the treatment of the purulent-inflammatory process of the soft tissues promotes an early decrease in the microbial contamination of wounds, in comparison with the "Levomekol" ointment, that was noted on the 8th and 10th days. After the histological examination, it was noted that the processes of regeneration and epithelization proceeded better in the experimental group in relation to the control.

Conclusion. Thus, our combination with miramistin and metronidazole, has an effective antimicrobial effect against gram-positive and gram-negative microorganisms, shortens the course of the first and second phases of the wound process compared to the use of a standard agent.

Key words: purulent wound, treatment of wounds, miramistin, metronidazole, sodium salt of carboxymethylcellulose, "Levomekol" ointment.

Citation: Tiganov SI, Grigoryan AYU, Blinkov YuYu, Pankrusheva TA, Mishina ES, Zhilyaeva LV. The use of miramistin and metronidazole in the treatment of experimental purulent wounds. *Siberian Medical Review*. 2018;(1): 43-48. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-43-48

Введение

Острой проблемой хирургии в наше время является затруднение в лечении гнойных ран, что, без сомнения, связано с распространенностью гнойно-воспалительных процессов мягких тканей различной этиологии, высокой смертностью, значительными материальными расходами на лечение [1-5]. По данным литературы, гнойные осложнения в структуре хирургических заболеваний составляют 35-45 %, а летальность достигает 25 % [6-11]. В распоряжении врачей имеется обширный спектр различных методик лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей [12-16]. Несмотря на это, способ лечения ран под повязкой остается на сегодняшний день основополагающим благодаря простоте его применения, доступности и экономической выгоде [17-19]. Наличие антибиотиков в средствах для местного лечения ран порой приводит к развитию резистентности у микроорганизмов, в связи с чем, в настоящее время уделяется большое внимание антисептикам [20-22]. Одними из действенных антисептиков является мирамистин. Однако растворы при санации очага разводятся отделяемым из раны и теряют активность в течение 3-6 часов [23-25]. В связи с этим сохраняется потребность в разработке новых комбинаций с антисептиками, иммобилизованными на основе, которая способна длительно высвобождать в рану активные компоненты, это продлевает их ранозаживляющую активность и сокращает частоту смены повязок. Для усиления формулы разработанной нами комбинации и профилактики развития анаэробной инфекции мы так же ввели в состав противомикробный препарат метронидазол, чья эффективность в отношении анаэробных возбудителей не вызывает сомнений.

Цель: изучение процесса заживления экспериментальной раны при применении разработанной нами комбинации с мирамистином и метронидазолом в сравнительном аспекте с мазью «Левомеколь».

Материал и методы

Материалом для исследования послужила комбинация, состав которой разработан коллективом Курского государственного медицинского университета.

Состав 1: Раствор Мирамистина 0,01 % - 100,0 г, Метронидазол – 1,0 г, Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0 г (патент РФ № 2542376).

В экспериментах *in vitro* изучали противомикробную активность мази «Левомеколь» и изучаемого Состава 1. Было выполнено по 6 одномоментных исследований методом стандартных дисков на плотных питательных средах с использованием тест-штаммов *St. aureus* ATCC 6538-Р, *Bac. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Эксперименты *in vivo* производились на 120 белых крысах-самцах породы «Вистар». Эксперимент выполнен в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, 18.03.1986).

Экспериментальным животным воспроизводилась гнойная рана по методу П. И. Толстых. Подопытные животные были разделены на 2 группы по 60 особей в каждой: в контрольной группе ежедневно производилась обработка ран с мазью «Левомеколь»; в опытной группе - Составом 1. Перевязки производили один раз в день, ежедневно в течение 14 суток.

При планиметрии раневого дефекта оценивались динамика уменьшения площади и скорости заживления.

Процент уменьшения площади ран (ПУП) от исходного размера вычисляли по формуле:

$$\text{ПУП} = \frac{S_0 - S}{S_0} \times 100\% \quad (1)$$

где S_0 – исходный средний уровень площади на начало лечения, мм²

S – средняя площадь ран на момент измерения, мм².

Скорость заживления ран (СЗ), т.е. % уменьшения площади раны за сутки вычисляли по формуле:

$$\text{СЗ} = \frac{\text{ПУП}_1 - \text{ПУП}_0}{T} \quad (2)$$

где ПУП_1 – процент уменьшения площади ран от исходной на момент измерения;

ПУП₀ – процент уменьшения площади ран при предыдущем измерении;

T – число дней между измерениями.

Во время проведения стандартного бактериологического анализа определялась обсемененность раны микроорганизмами (КОЕ/1г ткани) путем посева фрагмента раны (с перерасчетом на один грамм веса) в чашки Петри с плотной питательной средой (агар).

Течение раневого процесса у подопытных животных анализировали с помощью гистологического метода (окраска гематоксилином и эозином). Протоколирование показателей и выведение из эксперимента животных осуществляли на 3-и, 5-е, 8-е, 10-е сутки от начала лечения. При морфометрическом исследовании микропрепаратов ран при увеличении x400, производили подсчет фибробластов, гранулоцитов, лимфоцитов и макрофагов до 100 клеток, полученные результаты отражали в процентах. Далее рассчитывали клеточный индекс (КИ) по формуле:

$$КИ = (\text{Макрофаги} + \text{Фибробласты}) / (\text{Гранулоциты} + \text{Лимфоциты}) \quad (3)$$

где клетки, расположенные в числителе, характеризуют репаративные процессы, а в знаменателе – выраженность воспалительных процессов.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Microsoft Excel 2010. Вычисляли средние величины количественных показателей (M) и среднюю ошибку средней (m). Распределение признаков определяли по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность различий оценивали по критерию Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Спектр антимикробного действия препаратов в отношении вышеописанных тест-штаммов представлен в таблице 1.

Таблица 1

Спектр антимикробного действия препаратов (M±m)

Исследуемый состав	Левомеколь (n=6)	Состав 1 (n=6)
St. aureus ATCC 6538-P	30,2±4,79	28,5±1,87
Bac. cereus ATCC 10702	21,7±3,01	27,0±2,19*
E. coli ATCC 25922	26,5±5,01	29,2±1,47
Proteus vulgaris	26,2±5,56	24,7±1,03
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	26,2±4,58	25,5±2,59
Candida albicans ATCC 885-653	11,7±2,07	27,7±1,63*

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении мази «Левомеколь» с составом 1.

При оценке данных, представленных в таблице 1, следует, что изготовленный нами Состав 1 обладает довольно значительным противомикробным дей-

ствием в отношении всех исследуемых тест-штаммов. При сопоставлении Состав 1 статистически значимо превосходил по зонам задержки роста мазь «Левомеколь» в отношении *Bac. cereus* ATCC 10702 и *Candida albicans* ATCC 885-653.

Изначальные экспериментальные раны у всех подопытных были сопоставимы по своей площади ($252,4 \pm 4,85 \text{ мм}^2$). Полученные в ходе эксперимента результаты по планиметрическому методу отражены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика площади и скорости заживления ран (M±m)

Группы	Показатель	Сроки наблюдения, сутки			
		3 (n=50)	5 (n=40)	10 (n=20)	15 (n=10)
Контрольная	Процент уменьшения площади раны	21,2±4,84	44,9±3,52	78,4±3,07	88,9±2,13
	Скорость заживления раны, %/сут.	10,5±0,51	12,0±0,69	10,1±0,54	2,0±0,12
Опытная	Процент уменьшения площади раны	30,9±4,36	52,5±3,39	88,9±2,29*	99,5±0,05*
	Скорость заживления раны, %/сут.	12,5±1,43	11,1±1,03	12,9±1,21*	1,4±0,30

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сопоставлении контрольной группы с опытной.

Со временем во всех группах наблюдалось повышение ПУП ран. Статистически значимые различия между опытной группой и контролем наблюдались, начиная с 10 суток эксперимента.

Скорость заживления в опытной группе была устойчиво высокой на протяжении всего эксперимента, что указывает на активность разработанной комбинации в первую и вторую фазу раневого процесса.

Анализ полученных результатов микробиологического исследования ран представлен в таблице 3.

Во всех группах на 1-е сутки обсемененность ран микроорганизмами составляла в среднем $14,6 \pm 1,72 \times 10^7$ КОЕ/г. С течением времени во всех группах происходило снижение контаминации ран микроорганизмами. Статистически значимые различия между опытной и контрольной группой наблюдались, начиная с 8 суток эксперимента, что указывает на высокую деконтаминационную активность изучаемой комбинации.

При исследовании микропрепаратов ран во всех группах к первым суткам от момента производства раневого дефекта поверхность всей раны была выстлана мощными фибринозно-гнойными массами, в которых обнаруживалось значительное количество погибших лейкоцитов. Глубже лежащие ткани явно

Таблица 3

Динамика микробной обсемененности ран (КОЕ в 1 г ткани) (M±m)

Группы	(КОЕ в 1 г ткани)				
	1 сут	3 сут	5 сут	8 сут	10 сут
	n=10 (в каждом исследовании)				
Контрольная	14,7±1,09x10 ⁷	19,2±2,55x10 ⁶	16,6±1,29x10 ⁵	15,5±0,38x10 ⁴	7,3±0,60x10 ⁴
Опытная	14,6±1,95x10 ⁷	13,4±2,84x10 ⁶	12,9±1,57x10 ⁵	9,0±2,15x10 ⁴ *	1,2±0,35x10 ⁴ **

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сопоставлении контрольной группы с опытной.

отечны и пропитаны макрофагами и полиморфно-ядерными лейкоцитами, находящимися на различной стадии дифференциации, пучки коллагеновых волокон дезинтегрированы и отделены друг от друга инфильтратом. Кровеносные и лимфатические сосуды дилатированы. Пастозность тканей и инфильтрат в комплексе с пропитыванием эритроцитами диссеминировалась за пределы гнойно-воспалительного дефекта по всей толщине дермы и даже на гиподерму.

На 5-е сутки в контрольной группе гнойно-воспалительный дефект был покрыт лейкоцитарно-некротическим струпом, под которым располагалась грануляционная ткань, признаки эпителизации не были обнаружены. Глубокие слои дермы пастозны. В опытной группе грануляционная ткань выстлана фибрином и достаточно четко отделен грануляционным валом. В юной грануляционной ткани отмечались хорошо выраженные процессы неоангиогенеза. Грануляционная ткань пропитана нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами.

К 10-м суткам в контрольной группе происходила организация эпителиального вала на границе дефекта. Грануляционная ткань резко отделена от интактной дермы и пропитана лейкоцитами. В опытной группе достаточно хорошо заметны признаки эпителизации дефекта. Пропитывание поверхностных слоев дермы лейкоцитами сохранено. Вновь образовавшаяся соединительная ткань достаточно васкуляризована,

признаков пастозности нет. Реактивные изменения выражены слабее, чем в контрольной группе. Участки регенерировавшего эпителия без выраженных морфологических изменений.

С целью выявления различий в процессе репаративной регенерации в сопоставляемых группах нами были проведены морфометрические исследования микропрепаратов экспериментальных ран, результаты которых представлены в таблице 4.

В процессе терапии во всех группах наблюдалось увеличение количества фибробластов по сравнению с макрофагами, лимфоцитами и гранулоцитами. С 8-х суток наблюдения максимальные значения фибробластов были отмечены в опытной группе при сопоставлении с контрольной. Кроме того, снижение количества макрофагов (по отношению к лимфоцитам) и одновременное увеличение числа лимфоцитов (над макрофагами) в опытной группе было отмечено на 3-5-е сутки, а в контрольной - на 8-10-е сутки.

На 3-и и 5-е сутки исследования не было статистически достоверных отличий между группами по изменению клеточного индекса. На 8-е сутки исследования клеточный индекс в опытной группе был 1,5 раза больше по сравнению с контрольной группой, а на 10-е сутки - в 1,6 раза. Положительное изменение клеточного индекса в опытной группе говорит о высокой регенераторной активности разработанной

Таблица 4

Динамика состава инфильтрата ран в процессе лечения (M±m) в % (n=10)

Показатели	Группы	Сроки лечения, сутки			
		3-и	5-е	8-е	10-е
Фибробласты	Контрольная	31,9±1,17	32,2±0,94	43,3±1,96	51,4±0,57
	Опытная	27,0±1,92	35,3±1,25	54,3±2,12*	65,1±2,07*
Макрофаги	Контрольная	20,6±1,51	21,4±1,26	18,4±1,51	14,7±1,64
	Опытная	23,1±1,66	18,5±1,35	14,6±1,58*	9,1±1,37*
Лимфоциты	Контрольная	17,5±1,27	19,1±2,13	16,5±2,42	15,4±1,58
	Опытная	24,8±2,25*	24,8±2,89	15,0±3,37	12,3±2,26
Гранулоциты	Контрольная	32,1±1,91	29,2±1,66	24,4±2,01	20,4±0,97
	Опытная	24,9±2,74*	21,4±1,26*	16,1±1,45*	13,5±1,27*
Клеточный индекс	Контрольная	1,06±0,034	1,10±0,027	1,51±0,041	1,85±0,027
	Опытная	1,01±0,014	1,16±0,021	2,22±0,025*	2,87±0,042*

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сопоставлении контрольной группы с опытной.

нами комбинации и о более ранней, по сравнению с контрольной группой, смене фаз раневого процесса.

Современные изыскания в области терапии раневого процесса указывают, что снижение чувствительности микроорганизмов к лекарственным средствам (особенно содержащим антибиотики) обусловлено образованием вокруг микроорганизмов биопленки, представляющей собой тонкий слой полимеров, который образует надежную броню от пагубного влияния на микроорганизмы антибиотиков, факторов иммунной системы организма. В связи с этим, действие современных антисептических препаратов зависит от их способности уничтожить биопленку. Одними из препаратов результативно разрушающим микробную биопленку являются «мирамистин» (поверхностно-активный катионный антисептик, являющийся четвертичным аммониевым соединением, обладающий широким спектром антимикробной активности в отношении аэробных и анаэробных микроорганизмов) и метронидазол (синтетический антимикробный препарат с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций). Таким образом, наши результаты планиметрических, бактериологических и гистологических исследований гнойно-воспалительного процесса мягких тканей подтверждают выраженный положительный эффект от терапии раны комбинацией с мирамистином и метронидазолом по сравнению с препаратом контрольной группы.

Заключение

1. Разработанная комбинация с мирамистином и метронидазолом обладает выраженным противовоспалительным и антимикробным действиями в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*St. aureus* ATCC 6538-Р, *Bac. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653), ускоряет сроки заживления гнойных ран в 1,3 раза по сравнению с мазью «Левомеколь», сохраняет высокую скорость заживления на протяжении всего срока лечения.

2. Способ приготовления предлагаемой комбинации оптимален для получения максимального терапевтического эффекта, прост и доступен для аптечных сетей.

Литература / References

1. Блатун ЛА. Местное медикаментозное лечение ран. *Consilium medicum: Хирургия (приложение)*. 2011;(4):51-59. [Blatun LA. Local medical treatment of wounds. *Consilium medicum: Surgery*. 2011;(4):51-59. (In Russian)]

2. George K. Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;(52):2753-2756.

3. Плотников ФВ. Комплексное лечение пациентов с гнойными ранами в зависимости от способности микроорганизмов-возбудителей формировать биопленку. *Новости*

хирургии. 2014;22(5):575-582. [Plotnikov FV. Complex treatment of patients with purulent wounds, depending on the ability of microorganisms to form biofilms pathogens. *Novosti Khirurgii*. 2014;22(5):575-582. (In Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.5.575>

4. Халилов МА. Вопросы оптимизации местного лечения гнойных ран. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2009;(3):31-37. [Halilov MA. Optimization of local treatment of purulent wounds. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2009;(3):31-37. (in Russian)]

5. Carlos JS. D-Amino Acids Enhance the Activity of Antimicrobials against Biofilms of Clinical Wound Isolates of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;(58):4353-4361.

6. Чекмарева ИА, Блатун ЛА, Терехова РП, Захарова ОА, Кочергина ЕВ, Агафонов ВА. Морфофункциональные аспекты регенерации ран при лечении йодсодержащими мазями. *Consilium medicum: Хирургия (приложение)*. 2014;(1):54-58. [Chekmareva IA, Blatun LA, Terekhova RP, Zakharova OA, Kochergina EV, Agafonov VA. Morphological and functional aspects of wound healing in the treatment of iodine-containing ointments. *Consilium medicum: Surgery*. 2014;(1):54-58. (In Russian)]

7. Бабушкина ИВ. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(2):530-533 [Babushkina IV. Metal nanoparticles in the treatment of experimental purulent wounds. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(2):530-533. (In Russian)]

8. Tanaka K. Lipid-Colloid Dressing Shows Improved Reepithelialization, Pain Relief, and Corneal Barrier Function in Split-Thickness Skin-Graft Donor Wound Healing. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2014;(13):220-225. DOI: 10.1177/1534734614541544

9. Кузнецов НА, Никитин ВГ. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран. *Consilium medicum: Хирургия (приложение)*. 2006;(2):39-46. [Kuznetsov NA, Nikitin VG. Sparing surgery and interactive dressings in the treatment of infected wounds. *Consilium medicum: Surgery*. 2006;(2):39-46. (In Russian)]

10. Тезина ЕЮ, Родина ОП, Водопьянова ОА, Семенова ЕФ, Моисеева ИЯ. Опыт сравнительного применения мазей «Фузимет» и «Левомеколь» в комплексном лечении ожоговых ран. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(3):12-16. [Tezina EYu, Rodina OP, Vodop'yanova OA, Semenova EF, Moiseeva IJa. Experience of the comparative use of ointments Fuzimet and Levomekol in the complex treatment of burn wounds. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(3):12-16. (In Russian)]

11. Яремчук АА, Хишова ОМ, Половко НП. Микробиологическое обоснование использования бензалкония хлорида в мягкой лекарственной форме для наружного применения. *Вестник фармации*. 2012;2(56):39-45. [Jaremchuk AA, Hishova OM, Polovko NP. Microbiological study using benzalkonium chloride in soft dosage form for external application. *Pharmacy Bulletin*. 2012;2(56):39-45. (In Russian)]

12. Epstein S, Ahdoot M, Marcus E, Asbell P. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2009;25(5):415-424. DOI: 10.1089/jop.2008.0140.

13. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, Bauchet A, Feldmann G, Baudouin C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells Invest. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1999;40(3):619-630.

14. Юшков АГ, Шульгина НА, Гущина АА, Юшков ГГ, Расулов ММ, Бенеманский ВВ, Бун ММ. К возможности выявления побочных явлений препарата «Метронидазол» (раствор для инфузий 0,5% 100 мл) в условиях эксперимента. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012;4-2(86):216-219. [Jushkov AG, Shul'gina NA, Gushhina AA, Jushkov GG, Rasulov MM, Benemanskiy VV, Bun MM. To identify possible side effects Metronidazole drug (a solution for infusion 0.5% 100 ml) under the experimental conditions. *Bulletin of the East-Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;4-2(86):216-219. (In Russian)]

15. Суковатых БС, Бежин АИ, Панкрушева ТА, Григорьян АЮ, Иванов АВ, Жилиева ЛВ, Кобзарева ЕВ, Андриянина ЕГ, Дубонос АА. Оценка экспериментальной и клинической эффективности иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2016;175(1):42-47. [Sukovatykh BS, Bezhin AI, Pankrusheva TA, Grigoryan AYU, Ivanov AV, Zhilyaeva LV, Kobzareva EV, Andryukhina EG, Dubonos AA. Assessment of experimental and clinical efficacy of immobilized form of chlorhexidine in treatment of purulent wounds. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2016;175(1):42-47. (In Russian)]

16. Суковатых БС, Бежин АИ, Панкрушева ТА, Григорьян АЮ, Жилиева ЛВ, Кобзарева ЕВ, Андриянина ЕГ, Мишина ЕС. Лечение гнойных ран иммобилизованными формами антисептиков. *Врач*. 2016(3):16-20. [Sukovatykh BS, Bezhin AI, Pankrusheva TA, Grigoryan AYU, Zhilyaeva LV, Kobzareva EV, Andryukhina EG, Mishina ES. Purulent wound treatment with immobilized antiseptic formulations. *The Doctor*. 2016;(3):16-20. (In Russian)]

17. Xiaomeng L. Development of a silk fibroin/HTCC/PVA sponge for chronic wound dressing. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 2014(29):398-411.

18. Жилина СВ. Стрептококки в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2009(2):46-53. [Zilina SV. Streptococci in the etiology of chronic inflammatory diseases of the skin and soft tissues. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2009;(2):46-53. (In Russian)]

19. Андреев ДЮ, Парамонов БА, Мухтарова АМ. Современные раневые покрытия. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2009;168(3):98-102. [Andreev DU, Paramonov BA, Mukhtarov AM. Modern wound dressings. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2009;168(3):98-102. (In Russian)]

20. Глухов АА, Микулич ЕВ, Алексеева НТ, Остроушко АП. Показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты как критерии качества лечения хронического экспериментального остеомиелита. *Новости хирургии*. 2013;21(6):10-16. [Glukhov AA, Mikulich EV, Alexeev NT, Ostroushko AP. Indicators of oxidative stress and antioxidant defense as a quality criteria for the treatment of chronic experimental osteomyelitis. *Novosti Khirurgii*. 2013;21(6):10-16. (In Russian)] DOI: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2013.6.10>

21. Kallstrom G. Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;(51):2753-2756. DOI: 10.1128/JCM.00522-14

22. Sanchez CJr, Akers KS, Romano DR, Woodbury RL, Hardy SK, Murray CK, Wenke JC. D-Amino Acids Enhance the Activity of Antimicrobials against Biofilms of Clinical Wound Isolates of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;(58):4353-4361. DOI: 10.1128/AAC.02468-14

23. Бачманов АЕ, Гридин АА, Холубкевич ЮП. Физические способы воздействия на гнойную рану в комплексном лечении больных хирургического профиля. *Вестник Воронежского государственного технического университета*. 2007;3(7):219-221. [Bachmanov AE, Gridin AA, Holubkevich UP. Physical methods of influence on the purulent wound in complex treatment of surgical patients. *Bulletin of Voronezh State Technical University*. 2007;3(7):219-221. (In Russian)]

24. Казарян НС, Козлов КК, Быков АЮ, Кокорин СВ, Викторов СИ. Лечение пациентов с гнойными ранами путем применения аспирационно-проточно-промывного дренажа новой конструкции. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013(12):64-68. [Kazarian NS, Kozlov KK, Bulls AU, Kokorin SV, Viktorov SI. Treatment of patients with purulent wounds through the use of aspiration-flow-washing drainage of a new design. *Annals of The Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(12):64-68. (In Russian)]

25. Окулич ВК, Федянин СД. Рациональное использование антибактериальных препаратов у пациентов с гнойными ранами, фурункулезом, фурункулами и карбункулами. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2003;2(4):30-36. [Okulich VK, Fedyanin SD. Rational use of antimicrobial drugs in patients with purulent wounds, furunculosis, boils and carbuncles. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2003;2(4):30-36.]

Сведения об авторах

Тиганов Сергей Иванович, врач-хирург, Курская городская больница скорой медицинской помощи; адрес: Российская Федерация, 305035, г. Курск, ул. Пирогова, д. 14; тел.: +7(904)5281754; e-mail: tiganov75@mail.ru

Григорьян Арсен Юрьевич, к.м.н., доцент, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; тел.: +7(920)2675197; e-mail: arsgrigorian@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Блинков Юрий Юрьевич, д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; тел.: +7(910)3131415; e-mail: BlinkovUU@kursksmu.net

Панкрушева Татьяна Александровна, д.фарм.н., профессор, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; тел.: +7(910)7408174; e-mail: pharmtech@yandex.ru

Мишина Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; тел.: +7(906)6896589; e-mail: MishinaES@kursksmu.net

Жилиева Людмила Владимировна, к.м.н., старший преподаватель, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; тел.: +7(906)6896589; e-mail: ZhilyaevaLV@kursksmu.net

Author information

Sergey I. Tiganov, surgeon, Kursk Municipal Ambulance Hospital; Address: 14, Pirogov Str., Kursk, Russian Federation 305035; Phone: +7(904)5281754; e-mail: tiganov75@mail.ru

Arsen Yu. Grigoryan, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Kursk State Medical University; Address: 3, Karl Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(920)2675197; e-mail: arsgrigorian@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Yuriy Yu. Blinkov, Dr. Med. Sci., Professor, Kursk State Medical University; Address: 3, Karl Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(910)3131415; e-mail: BlinkovUU@kursksmu.net

Tatyana A. Pankrusheva, Dr. Pharm. Sci., Professor, Kursk State Medical University; Address: 3, Karl Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(910)7408174; e-mail: pharmtech@yandex.ru

Ekaterina S. Mishina, Cand. Med. Sci., Assistant, Kursk State Medical University; Address: 3, Karl Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(906)6896589; e-mail: MishinaES@kursksmu.net

Lyudmila V. Zhilyaeva, Cand. Med. Sci., Kursk State Medical University; Address: 3, Karl Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(906)6896589; e-mail: ZhilyaevaLV@kursksmu.net

Поступила 06.03.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

© ВОРОЖЦОВА И. Н., ВАСИЛЬЦЕВА О. Я., ГОРЛОВА А. А.

УДК 616.831-005.1-005.4-005.7-06-098

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-49-53

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

И. Н. Ворожцова^{1,2}, О. Я. Васильцева¹, А. А. Горлова¹¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук, Томск 634000, Российская Федерация²Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

Цель исследования. Провести сравнительный анализ факторов риска развития эмболического инсульта по материалам историй болезни и протоколам патологоанатомических вскрытий умерших с ишемическим инсультом в стационарах г. Томска в период с 01.01.2008 по 31.12.2015 гг.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование факторов риска развития эмболического инсульта по материалам историй болезни и протоколам патологоанатомического исследования 8967 умерших в стационарах г. Томска за период с 01.01.2008 по 31.12.2015 гг. Проанализированы факторы риска эмболического ишемического инсульта в группах с фибрилляцией предсердий и с синусовым ритмом, согласно шкале CHA₂DS₂-VASc.

Результаты. Согласно протоколам патологоанатомических вскрытий эмболический ишемический инфаркт мозга выявлен у 206 умерших (2,3 %). Все они страдали артериальной гипертонией. В группе пациентов с фибрилляцией предсердий острый инфаркт миокарда зафиксирован у 22 % больных, постинфарктный кардиосклероз у 53 %, хроническая сердечная недостаточность у 86 %. Сахарный диабет диагностирован у 53 (41 %) пациентов, причем тяжелой степени у 63 %, у 47% пациентов не были достигнуты целевые значения уровня гликемии. В группе пациентов с синусовым ритмом острый инфаркт миокарда обнаружен у 24 % больных, постинфарктный кардиосклероз у 30 %, хроническая сердечная недостаточность 62 %. Сахарный диабет диагностирован у 25 % пациентов, причем тяжелой степени у 74 %, у 63 % пациентов не были достигнуты целевые значения уровня гликемии.

Заключение. Представляет интерес, что по данным аутопсии кардиоэмболический инсульт в 1,6 раза чаще диагностировался в группе с синусовым ритмом по сравнению с лицами с фибрилляцией предсердий. При этом целевые значения МНО до развития инсульта были достигнуты у 10 % пациентов. Лица с артерио-артериальным атеротромбоэмболическим типом инсульта преобладали как в группе с синусовым ритмом, так и в группе с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: эмболия, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, сахарный диабет, атеросклероз, фибрилляция предсердий, синусовый ритм.

Для цитирования: Ворожцова И.Н., Васильцева О.Я., Горлова А.А. Сравнительный анализ факторов риска развития эмболического инсульта. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 49-53. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-49-53

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RISK FACTORS FOR EMBOLIC STROKE DEVELOPMENT

I. N. Vorozhtsova^{1,2}, O. Y. Vasil'tseva¹, A. A. Gorlova¹¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634000, Russian Federation²Siberian State Medical University, Tomsk, 634000 Russian Federation

The aim of the research. To conduct a comparative analysis of risk factors for embolic stroke development based on material from the case histories and protocols of pathoanatomical autopsy of the deceased with ischemic stroke in the hospitals of Tomsk in the period from 01.01.2008 to 31.12.2015.

Material and methods. A retrospective cohort study of risk factors for embolic stroke development based on material from case histories and protocols of pathoanatomical research of 8967 deaths in hospitals in Tomsk for the period from 01.01.2008 to 31.12.2015. Risk factors for embolic ischemic stroke in groups with atrial fibrillation and sinus rhythm were analyzed, according to the scale CHA₂DS₂-VASc.

Results. According to protocols of pathoanatomical autopsy, the embolic ischemic cerebral infarction was detected in 206 deceased (2.3 %). All of them have arterial hypertension. In the group of patients with atrial fibrillation, acute myocardial infarction was in 22 % of patients, post-infarction cardiosclerosis in 53 %, chronic heart failure in 86 %. Diabetes mellitus was diagnosed in 53 (41 %) patients, with a severe degree in 63 %, in 47 % of patients the target values of the level of glycemia were not achieved. In the group of patients with sinus rhythm, acute myocardial infarction was detected in 24 % of patients, postinfarction cardiosclerosis in 30 %, chronic heart failure in 62 %. Diabetes mellitus was diagnosed in 25 % of patients, with a severe degree in 74 %, in 63 % of patients the target values of the level of glycemia were not achieved.

Conclusion. It is of interest that, according to autopsy data, cardioembolic stroke was 1.6 times more often diagnosed in the group with sinus rhythm compared to persons with atrial fibrillation. In this case, the target values of INR before the onset of stroke were reached in 10 % of patients. Persons with arterio-arterial atherothromboembolic type of stroke prevailed both in the group with sinus rhythm and in the group with atrial fibrillation.

Keywords: embolism, ischemic stroke, myocardial infarction, diabetes mellitus, atherosclerosis, atrial fibrillation, sinus rhythm.

Citation: Vorozhtsova I.N., Vasil'tseva O.Y., Gorlova A.A. Comparative analysis of the risk factors for embolic stroke development. *Siberian Medical Review*. 2018;(1): 49-53. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-49-53

Введение

В структуре инвалидизации и смертности населения ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания занимают лидирующие позиции в мире [1]. При этом ишемический инсульт по различным данным составляет 75-80 % общего числа инсультов, в 4-5 раз превышая частоту внутримозговых кровоизлияний [2, 3].

Общепризнанными факторами риска развития инсультов являются артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), атеросклероз сонных и интракраниальных артерий, сахарный диабет (СД) и органическая патология сердца. Меньшее значение имеют гиперлипидемия, курение, злоупотребление алкоголем, отягощенная наследственность по цереброваскулярным заболеваниям и сахарному диабету [4, 5]. В настоящее время согласно общепризнанной классификации TOAST (Trial of Organization 10172 in Acute Stroke Treatment) выделяется пять патогенетических подтипов ишемического инсульта: 1) вследствие атеросклероза крупных артерий (атеротромбоэмболический), 2) кардиоэмболический, 3) вследствие окклюзии мелкого сосуда (лакунарный), 4) инсульт другой установленной этиологии и 5) инсульт неустановленной этиологии [6-8]. По данным ряда авторов кардиоцеребральная эмболия составляет 30-40 % всех случаев ишемического инсульта [9, 10]. Риск эмболического инфаркта мозга увеличивается с возрастом, с увеличением количества факторов риска, таких как инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, АГ, СД.

Важнейшим фактором риска развития ишемического инсульта является ФП [11-13]. Согласно статистическим данным ФП в общей популяции населения встречается в 1-2 % случаев, причем для возрастной группы моложе 60 лет распространенность ее составляет около 0,5 %, для категории пациентов старше 60 лет – 5 %, после 75 лет – более 10 %, согласно некоторым наблюдениям ФП чаще регистрируется среди мужчин [14, 15]. Убедительно доказано, что ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз, а риск смерти в 2 раза, и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта [11, 16, 17]. Для оценки риска эмболического инсульта используются шкалы учитывающие факторы риска. В настоящее время Европейским и Российским обществами кардиологов предлагается использовать шкалу CHA2DS2-VASc [11, 18]. В соответствии с данными российских национальных рекомендаций по диагностике и лечению ФП шкала риска эмболических осложнений CHA2DS2-VASc существенно помогает врачу определить риск развития инсульта при наличии ФП [2, 11]. Однако общепринятых шкал, позволяющих стратифицировать риск эмболического инсульта у лиц с синусовым ритмом сердца пока нет [19-21].

Согласно литературным данным около 20 % всех ишемических инсультов обусловлены атеросклеротическим поражением экстракраниальных и краниальных артерий [6, 22, 23]. При этом образовавшиеся на поверх-

ности атеросклеротической бляшки тромбы способны фрагментироваться, вызывая артерио-артериальную эмболию. Эмболы могут быть рыхлыми или плотными и обычно состоят из комбинации кристаллов холестерина, элементов бляшки, скоплений тромбоцитов и фибрина [16, 17, 24, 25].

Современные методы ранней диагностики и лечения ФП сохраняют качество жизни пациентов, а также увеличивают ее продолжительность [25-27]. Однако большинство пациентов имеют множество факторов риска эмболических осложнений, что приводит к инвалидизации или летальному исходу. В связи с этим актуальным является изучение факторов риска развития эмболического инсульта.

Цель исследования: Проведение анализа факторов риска развития эмболического инсульта по материалам историй болезни и протоколов патологоанатомических вскрытий умерших с инсультом в стационарах г. Томска в период с 01.01.2008 по 31.12.2015 гг.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование факторов риска развития эмболического инсульта (атеротромбоэмболического и кардиоэмболического) путем сплошной выборки по материалам историй болезни и протоколов патологоанатомических вскрытий 8967 умерших в период с 01.01.2008 по 31.12.2015 гг. в стационарах г. Томска. Согласно протоколам патологоанатомических вскрытий эмболический ишемический инфаркт мозга диагностирован у 206 умерших (2,3 %), из которых 106 (51 %) женщины, средний возраст пациентов составил 68,8±8,5 лет. Случаев геморрагических инсультов не зарегистрировано. Основные нозологические формы у пациентов с эмболическим инсультом представлены в таблице.

Таблица

Основные нозологические формы у пациентов с эмболическим инсультом

Нозологические формы	Абсолютные значения (%)
ИБС	186 (90)
ИМ	47 (23)
ПИКС	86 (42)
АГ	199 (97)
ИЭ	29 (14)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АГ – артериальная гипертензия, ИЭ – инфекционный эндокардит.

Диагноз ишемического инсульта был выставлен на основании клинической картины, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга (МСКТ). В работе были использованы общепринятые патологоанатомические критерии эмболического ишемического инфаркта мозга: неизмененные стенки сосудов в месте

нахождения тромба; стабильная атеросклеротическая бляшка; плотно прилежащий к интиме эмбол, который легко высвобождался при вскрытии сосуда; рефлекторный спазм основной сосудистой магистрали и/или ее коллатералей; наличие тромботической площадки; соответствие формы эмбола месту образования первичного тромба [28-30].

Постоянная/пароксизмальная формы ФП были диагностированы на основании клинических, анамнестических данных и результатов инструментальных методов исследования: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографическое исследование сердца (Эхо-КГ). Проведена оценка риска эмболических осложнений у пациентов с инсультом по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Результаты и обсуждение

Проанализированы материалы истории болезни, в том числе клинические, анамнестические, инструментальные и лабораторные данные, протоколы и заключения патологоанатомических исследований умерших в стационарах г. Томска с 01.01.2008 по 31.12.2015 гг. На основании полученных данных выявлено 206 случаев эмболического инфаркта мозга – 100 (48 %) у мужчин и 106 (52 %) у женщин. Средний возраст пациентов составил $68,8 \pm 8,6$ лет.

У пациентов с эмболическим ишемическим инсультом ($n=206$), независимо от порядка госпитализации, были проанализированы данные по факторам риска его развития согласно шкале CHA₂DS₂-VASc в группах с ФП (130 пациентов (63 %)) и аналогичные параметры у лиц с синусовым ритмом (76 пациентов (37 %)).

В группе пациентов с ФП (130 человек) постоянная форма фибрилляции диагностирована у 115 (89%), пароксизмальная форма ФП - у 15 (12 %). Средний возраст пациентов с ФП составил $69,3 (\pm 9,83)$ лет. Среди этих пациентов 74 (56 %) – женщины. Согласно данным аутопсии основной причиной смерти пациентов с ФП был отек головного мозга (72 %). Реже в качестве причины смерти встречались острая сердечная недостаточность (9 %), ТЭЛА (5 %), инфаркт миокарда (5 %), инфекционно-токсический шок (4 %). При анализе структуры эмболических материалов более чем в 95 % случаев выявлены тромботические массы. Средний риск эмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 6,7 баллов. При этом необходимо отметить, что в историях болезни расчеты риска эмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc зафиксированы в единичных случаях. Инфаркт миокарда зафиксирован у 22 % больных, постинфарктный кардиосклероз у 53% больных, хроническая сердечная недостаточность у 86 %. Все умершие с ФП страдали артериальной гипертонией. Согласно данным патологоанатомического исследования атеросклероз сосудов основания мозга обнаружен в 98 % случаев. По морфологическому строению преобладали 4 (63 %) и 5 (28 %) типы бляшек. СД 2 типа диагностирован у 41 % пациентов, причем, тяжелой степени – в 63 % случаев, в стадии декомпенсации – в 47 % слу-

чаев. Определение уровня гликированного гемоглобина проводилось в единичных случаях. Источники эмболии во всех случаях были установлены при аутопсии. Важно отметить, что наиболее часто диагностировался артерио-артериальный атеротромбоэмболический тип инсульта (69 %), в частности эмболия из средних мозговых артерий (56 %) и эмболия из артерий базилярного бассейна (35 %). Кардиогенный тип эмболии выявлен в 31 % случаев. В результате эмболии наиболее часто обнаруживалось поражение теменных долей (42 %), чаще справа – 54 %, и височных долей (30 %), также чаще справа 52%. Реже выявлена эмболия артерий кровоснабжающие затылочные доли (20 %), чаще справа 58 %.

Группу с синусовым ритмом сердца составили 76 (37 %) пациентов. Средний возраст пациентов $62,1 \pm 13,5$ лет. Среди этих пациентов 33 (43 %) - женщины. Основная причина смерти в этой группе был отек головного мозга с вклиниванием мозжечка в большое затылочное отверстие (73 %). Среди других причин смерти выявлены инфекционно-токсический шок (15 %), острая сердечная недостаточность (5 %), тромбоэмболия легочной артерии (5 %), реже другие причины (2 %). При анализе структуры эмболических материалов более чем в 95 % случаях выявлены тромботические массы. Инфаркт миокарда обнаружен у 24 % больных, постинфарктный кардиосклероз у 30 %, хроническая сердечная недостаточность – у 62 %. Все лица этой группы страдали артериальной гипертонией. СД 2 типа диагностирован у 25 % пациентов, причем тяжелой степени – в 74 % случаев, в стадии декомпенсации – в 63 % случаев. Определение уровня гликированного гемоглобина, так же как и в группе с ФП проводилось у отдельных пациентов. Согласно данным патологоанатомического вскрытия атеросклероз сосудов основания мозга обнаружен в 95 % случаев, по морфологическому строению преобладали 4 (58 %) и 5 (33 %) типы бляшек. В качестве источников, практически в равной степени, установлены кардиоэмболический (49 %) и артерио-артериальный атеротромбоэмболический типы инсульта (51 %). Среди артерио-артериальных эмболий преобладали случаи эмболии из средней мозговой артерии (59 %), базилярного бассейна (21 %) и внутренних сонных артерий (8 %). Чаще выявлялось эмболическое поражение артерий кровоснабжающие теменные области (42 %), чаще справа 53 %, и височные области (22 %), также чаще справа 65 %. Реже наблюдалось поражение ствола мозга (20 %).

В проведенном нами исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий в качестве источника чаще диагностировался артерио-артериальный атеротромбоэмболический тип инсульта (69 %). Кардиогенный тип инсульта выявлялся значительно реже (31 %). В группе с синусовым ритмом кардиогенная и артерио-артериальная эмболия встречались в практически в равных долях, составив 49 % и 51 %, соответственно. Таким образом, по данным аутопсии кардиоэмболический ин-

сульт встречался в 1,6 раза чаще в группе с синусовым ритмом по сравнению с лицами группы с фибрилляцией предсердий. Однако наиболее часто кардиогенное эмболическое поражение мозга наблюдалось в группе лиц, с ишемическим инсультом, развившимся в процессе госпитализации. Среди лиц с ФП целевые значения МНО на амбулаторном этапе были достигнуты лишь у 10 % пациентов. Эта информация представляется особенно важной, поскольку согласно материалам историй болезни ни один из пациентов с эмболическим инсультом не использовал в лечении новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан).

Метаболические нарушения имели пациенты как в группах с синусовым ритмом, так и с ФП. Артериальной гипертензией страдали все пациенты. Однако СД встречался в 1,6 раза чаще у лиц с ФП по сравнению с группой с синусовым ритмом и имел более тяжелое течение. Общеизвестно, что у пациентов с сахарным диабетом механизмы развития атеросклероза принципиально не отличаются от пациентов без сахарного диабета, однако, в условиях стойкой гипергликемии прогрессирование процесса идет более стремительно и злокачественно. Многочисленные механизмы злокачественности атерогенеза реализуются посредством различных обменных процессов утилизации глюкозы и ее метаболитов в клетках сосудов. Это обусловлено усилением окислительного стресса, дисфункцией эндотелия и повышением концентрации конечных гликозилированных продуктов обмена. Данные процессы усиливают и ускоряют адгезию моноцитов крови к сосудистому эндотелию, являясь тем самым одним из главных пусковых механизмов формирования атеросклеротической бляшки. [19]. По данным аутопсии атеросклеротическое поражение сосудов, участвующих в кровоснабжении головного мозга, выявлено, соответственно, в 98 % и 95 % случаев. Причем в подавляющем большинстве у пациентов имели место атеросклеротические бляшки 4 и 5 типа. Однако согласно материалам историй болезни липидный профиль и гликозилированный гемоглобин у пациентов с инсультом оценивались в единичных случаях.

Заключение

Важно подчеркнуть, что при наличии нескольких факторов риска значительно повышается опасность развития инсульта. В проведенном нами исследовании все лица с эмболическим инсультом страдали артериальной гипертензией. У подавляющего большинства (97 %) пациентов выявлено атеросклеротическое поражение мозговых артерий. Более 30 % – страдали сахарным диабетом 2 типа. В целом все умершие с ишемическим инсультом имели метаболические нарушения, проявлявшиеся клинически и лабораторно-инструментальными изменениями показателей жирового, липидного и углеводного обмена. Представляет интерес, что по данным аутопсии кардиоэмболический инсульт в 1,6 раза чаще диагностировался в группе с синусовым ритмом по сравнению с лицами группы с фибрилляцией

предсердий. При этом целевые значения МНО до развития инсульта были достигнуты у 10 % пациентов.

Литература / References

1. Стаховская ЛВ, Котова СВ. Инсульт: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2013. 400 с. [Stakhovskaya LV, Kotova SV. Stroke: A Guide for Physicians. M.: Medical News Agency, LTD; 2013. 400 p. (In Russian)]
2. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Концепция мультипликативного эффекта риска развития повторных тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2016; 141(2):28-32. [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. The concept of the multiplicative effect of the risk of recurrent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2016; 141(2):28-32. (In Russia)]
3. Скороходов АП, Хаханова ОН, Куташов ВА. Факторы риска, влияющие на исход кардиоэмболического инсульта. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2016; 19(1):113-118. [Skorokhodov AP, Hahanova ON, Kutashov VA. Risk factors influencing the outcome of cardioembolic stroke. *Applied and IT Research in Medicine*. 2016; 19(1):113-118. (In Russia)]
4. Куташов ВА, Скороходов АП, Хаханова ОН. Профилактика кардиоэмболических инсультов. *Медицина*. 2016; 1(14):40-43. [Kutashov VA, Skorokhodov AP, Hahanova ON. Prevention of cardioembolic strokes. *Medicine*. 2016; 1(14):40-43. (In Russia)]
5. Стаховская ЛВ, Клочихина ОА. Характеристика основных типов инсульта в России (по данным территориально-популяционного регистра 2009–2013 гг.). *Consilium medicum*. 2015; 17(9):8-11. [Stakhovskaya LV, Klochikhina OA. Characteristics of the main types of stroke in Russia (according to the territorial-population registry, 2009-2013). *Consilium Medicum*. 2015; 17(9):8-11. (In Russia)]
6. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA. Guidelines for the prevention of stroke in women. A statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; (45): 1545–88. DOI: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48.
7. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; (46):3020–3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074.
8. Евдокименко АН. Патоморфология и основные факторы возникновения инфарктов головного мозга при атеросклерозе. *Фундаментальные исследования*. 2011; 6:57-60. [Evdokimenko AN. Pathomorphology and the main factors leading to heart attacks of the brain in atherosclerosis. *Fundamental Research*. 2011; (6):57-60. (In Russian)]

9. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ 2012г. *Практическая медицина*. 2014;6(82):37-47. [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RKO, VNOA, ASSH 2012. *Practical Medicine*. 2014;6(82):37-47. (In Russian)]

10. Скирденко ЮП, Жеребилов ВВ, Шустов АВ, Николаев НА. Фибрилляция предсердий: проблемы и перспективы медицинского сопровождения, лечения и профилактики на современном этапе. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;(3):115-122. [Skirtenko YuP, Zherebilov VV, Shustov AV, Nikolaev NA. Atrial fibrillation: problems and prospects of medical support, treatment and prevention at the present stage. *Scientific Review. Medical Science*. 2016;(3):115-122. (In Russian)]

11. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Прогноз и профилактика кардиоэмболического инсульта при фибрилляции предсердий. *Медицинский совет*. 2013;(12):6-12. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Prediction and prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation. *Medical Council*. 2013;(12):6-12. (In Russian)]

12. Шилов АМ. Патопфизиология и принципы лечения фибрилляции предсердий. *Русский медицинский журнал*. 2011;(14): 877-883. [Shilov AM. Pathophysiology and principles of treatment of atrial fibrillation. *Russian Medical Journal*. 2011;(14):877-83. (In Russian)]

13. January CT, Wann Samuel L, Alpert Joseph S, Calkins H, Cigarroa Joaquin E. Guidelines for the management of atrial fibrillation – executive summary. *European Heart Journal*. 2010;(278):25–39.

14. Сыров АВ, Поздняков ЮМ. Антиаритмическая терапия фибрилляции предсердий. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2016;3(10):59-67. [Syrov AV, Pozdnyakov YUM. Antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation. *Cardiology: news, views, education*. 2016;3(10):59-67. (In Russian)]

15. Бокерия ЛА, Шенгелия ЛД. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы. *Анналы аритмологии*. 2014;11(1):4-14. [Bockeria LA, Shengelia LD. Mechanisms of atrial fibrillation: from ideas and hypotheses to effective understanding of the problem. *Annaly Aritmologii*. 2014;11(1):4-14. (In Russian)]

16. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2010;31(19):369-429.

17. Meschia James F, Bushnell C, Boden-Albala B. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046.

18. Стаховская ЛВ, Клочихина ОА. Характеристика основных типов инсульта в России (по данным территориально-популяционного регистра 2009–2013 гг.). *Consilium medicum*. 2015; 17(9):8-11. [Stakhovskaya LV, Klochi-

hina OA. Characteristics of the main types of stroke in Russia (according to the territorial-population registry, 2009-2013). *Consilium Medicum*. 2015; 17(9):8-11. (In Russia)]

19. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM, Furie KL. Cryptogenic Stroke: Research and Practice. *Circulation Research*. 2017;120(3):527-540. DOI: 10.1161/CIRCRESA-NA.116.308447.

20. Shah Z, Jeevanantham V, Masoomi R, Tadros P. Managing Antiplatelet Therapy and Anticoagulants in Patients with Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2015;8(4):1318. DOI: 10.4022/jafib.1318.

21. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiology Review*. 2011;91(1):265-325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009.

22. Дедов ИИ. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1142 с. [Dedov II. Key words Endocrinology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1142 p. (In Russian)]

23. Wong CW. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: what are the obstacles? *Hong Kong Medical Journal*. 2016;(22):608-15. DOI: 10.12809/hkmj154803.

24. Czick ME, Shapter CL, Silverman DI. Atrial Fibrillation: The Science behind Its Defiance. *Aging and Disease*. 2016;7(5):635–656. DOI: 10.14336/AD.2016.0211.

25. Пальцев МА. Патологическая анатомия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 1264 с. [Pal'tsev MA. Morbid anatomy: national leadership. M.: GEOTAR Media; 2011. 1264 p. (In Russian)]

26. Струков АИ. Патологическая анатомия: учебник. М.: Литтерра; 2010. 880 с. [Strukov AI. Pathological anatomy: a textbook. Moscow: Litterra; 2010. 880 p. (In Russian)]

Сведения об авторах

Ворожцова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук; адрес: Российская Федерация, 634000, г. Томск, пер. Кооперативный; заведующая кафедрой эндокринологии и диabetологии, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(3822)557230; e-mail: abv@mail.tomsknet.ru

Васильцева Оксана Ярославна, д.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук; адрес: Российская Федерация, 634000, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; тел.: +7 (3822)555026; e-mail: vasil'tseva@cardio-tomsk.ru

Горлова Анастасия Андреевна, аспирант, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский Национальный исследовательского медицинского центра Российской Академии наук; адрес: Российская Федерация, 634000, г. Томск, пер. Кооперативный; тел.: +7 (3822) 555026; e-mail: angorlova@bk.ru

Author information

Irina N. Vorozhtsova, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences; Address: 5, Kooperativny Lane, Tomsk, Russian Federation 634000; Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow Tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(3822)557230; e-mail: abv@mail.tomsknet.ru

Oksana Ya. Vasil'tseva, Dr. Med. Sci., Researcher, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences; Address: 5, Kooperativny Lane, Tomsk, Russian Federation 634000; Phone: +7 (3822)555026; e-mail: vasil'tseva@cardio-tomsk.ru

Anastasiya A. Gorlova, Postgraduate student, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences; Address: 5, Kooperativny Lane, Tomsk, Russian Federation 634000; Phone: +7 (3822) 555026; e-mail: angorlova@bk.ru

Поступила 28.02.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

© ГАЗЕНКАМПФ А. А., КОРЧАГИН Е. Е., ДОВБЫШ Н. Ю., КУРНОСОВ Д. А., ГРИЦАН А. И., ИКОННИКОВА И. В., ПЕСТРЯКОВА Е. В., ГАЗЕНКАМПФ К. А.

УДК 616.831-005.4-08:612.216.2

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-54-59

ВЛИЯНИЕ ПАССИВНОЙ ВЕРТИКАЛИЗАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

А. А. Газенкампф^{1,2}, Е. Е. Корчагин^{1,2}, Н. Ю. Довбыш^{1,2}, Д. А. Курносов¹, А. И. Грицан^{1,2}, И. В. Иконникова¹, Е. В. Пестрякова¹, К. А. Газенкампф²

¹Краевая клиническая больница, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить эффективность проведения пассивной вертикализации на фоне проводимой ИВЛ у больных с острым нарушением мозгового кровообращения.

Материал и методы. Проведен анализ 55-и историй болезней пациентов с диагнозом – острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, находящихся на ИВЛ. Пациенты разделены на две группы: группа 1 – с проведением пассивной вертикализации, группа 2 – без проведения пассивной вертикализации.

Результаты. Респираторная поддержка пациентам в обеих группах начиналась практически в равные сроки с момента госпитализации, что объяснимо идентичной исходной тяжестью пациентов. В сопоставимые у пациентов в обеих группах была диагностирована вентилятор-ассоциированная пневмония. Возникновение гемодинамических нарушений, требующих проведения инотропной поддержки и ее длительность, так же имели сопоставимые показатели в обеих группах, не имеющие статистически достоверной разницы. Длительность стационарного лечения, нахождения в отделении реанимации и длительность проведения ИВЛ в группе 1 значительно превышают данные показатели в группе 2, что, на наш взгляд связано с меньшей смертностью среди пациентов, которым проводилась вертикализация (данные показатели имеют высокую статистическую достоверность). Анализ неврологического дефицита у выживших пациентов по ШИГ достоверных различий не показал.

Заключение. Применение ранней вертикализации у больных с ишемическим инсультом на фоне проведения ИВЛ не приводит к ухудшению в неврологическом и соматическом статусах. У больных с ишемическим инсультом на фоне проведения ИВЛ – увеличивает сроки проведения ИВЛ, нахождения пациента в отделении реанимации и в стационаре за счет достоверного снижения смертности по сравнению с пациентами, которым вертикализация не проводилась.

Ключевые слова: ишемический инсульт, пассивная вертикализация, искусственная вентиляция легких, интенсивная терапия, реабилитация, сосудистый центр.

Для цитирования: Газенкампф АА, Корчагин ЕЕ, Довбыш НЮ, Курносов ДА, Грицан АИ, Иконникова ИВ, Пестрякова ЕВ, Газенкампф КА. Влияние пассивной вертикализации на течение ишемического инсульта при проведении искусственной вентиляции легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 54-59. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-54-59

THE INFLUENCE OF PASSIVE VERTICALIZATION ON THE ISCHEMIC STROKE IN THE PROCESS OF ARTIFICIAL VENTILATION OF LUNGS

A. A. Gazenkampf^{1,2}, E. E. Korchagin¹, N. Y. Dovbysh^{1,2}, D. A. Kurnosov¹, A. I. Gritsan^{1,2}, I. V. Ikonnikova¹, E. V. Pestryakova¹, K. A. Gazenkampf²

¹Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research. To assess the effectiveness of passive verticalization on the background of ongoing ventilation in patients with acute impairment of cerebral circulation.

Material and methods. The analysis of 55 cases of patients diseases with a diagnosis - acute disorder of cerebral circulation by ischemic type, that are on AVL. Patients are divided into two groups: group 1 - with passive verticalization, group 2 - without passive verticalization

Results. Respiratory support for patients in both groups began almost on an equal time frame from the moment of hospitalization, tht is explained by the identical initial severity of the patients. In patients of both groups, a ventilator-associated pneumonia was diagnosed. The beginning of hemodynamic disorders requiring inotropic support and its duration, also had comparable indicators in both groups, not having a statistically significant difference. The duration of inpatient treatment, stay in intensive care unit and duration of AVL in group 1 significantly exceed those indicators in group 2, that, in our opinion, is associated with lower mortality among patients who had verticalization (these indicators have a high statistical reliability). An analysis of the neurologic deficit in surviving patients for SHIG did not show any significant differences.

Conclusion. The use of early verticalization in patients with ischemic stroke on the background of AVL does not lead to a deterioration in the neurological and somatic statuses. In patients with ischemic stroke on the background of ventilation - increases the timing of ventilation, available in the intensive care unit and in the hospital for reliable in comparison with patients who had no verticalization.

Key words: ischemic stroke, passive verticalization, artificial ventilation, intensive therapy, rehabilitation, vascular center.

Citation: Gazenkampf AA, Korchagin EE, Dovbysh NY, Kurnosov DA, Gritsan AI, Ikonnikova IV, Pestryakova EV, Gazenkampf KA. The influence of passive verticalization on the ischemic stroke in the process of artificial ventilation of lungs. *Siberian Medical Review*. 2018;(1): 54-59. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-54-59

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания традиционно лидируют в структуре смертности и заболеваемости в различных, в том числе, экономически развитых государствах. Третье место занимает острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Важно, что 30 % пациентов, перенесших инсульт, не переживают однолетний рубеж, 80 % среди выживших больных приобретают стойкую инвалидизацию [1]. Пациенты, перенесшие ОНМК, страдают не только от двигательных нарушений, но и когнитивной дисфункции [2, 3]. Связано это как с непосредственным повреждением головного мозга, так и осложнениями, возникающими вследствие длительной гиподинамии (пролежни, пневмонии и прочее).

Мнение о том, что любой тяжелый пациент должен быть помещен в горизонтальное положение, сформулировано еще в XIX в. хирургом Джоном Хилтоном [4]. Этот постулат стал классикой позиционирования пациентов и актуален, прежде всего, для больных, находящихся в условиях ОРИТ [5]. В XX веке доктрину «постельного режима» дополнили седация и миоплегия, став важными составляющими протокола поддержки гипометаболического статуса пациента, необходимого для поддержания перфузионно-метаболического сопряжения [6, 7].

На фоне безусловных и понятных плюсов такого «лечебного ограничения подвижности» существуют и ряд серьезных минусов. Прежде всего, развитие синдрома нервно-мышечных нарушений по типу полинейропатии и/или миопатии, который проявляется прогрессирующей общей мышечной слабостью, приводящей, кроме прочего, к сложностям при отлучении пациента от респиратора [8, 9]. В ряде случаев можно говорить о респираторной нейропатии, как об отдельном осложнении длительной гиподинамии [10, 11].

Не вызывает сомнений, что наличие штатной реабилитационной службы в стационаре положительно влияет на результаты лечения. Арсенал реабилитационных мероприятий, применимых к «реанимационным» пациентам, сегодня достаточно широк и включает в себя как «щадящие» методы (массаж, пассивные движения), так и достаточно агрессивные.

Одним из современных методов реабилитации пациентов в условиях ОРИТ является вертикализация, направленная на профилактику и устранение осложнений, сопровождающих длительное пребывание пациента в лежачем положении [12].

Вертикализация – это процесс постепенного активного или пассивного перевода пациентов, не способных, в силу тяжести состояния, сделать этого самостоятельно, из лежачего в вертикальное положение. Наибольший эффект отмечается при проведении вертикализации в первые 24 – 48 часов от начала заболевания [13].

Основная цель методики – ортостатическая тренировка, сохранение афферентных импульсов от мышечно-сухожильных и суставных рецепторов, поддержание

адекватного вегетативного обеспечения движения, активизация респираторной функции, стимуляция рефлекторных механизмов работы кишечника и мочевого пузыря [14, 15].

Материал и методы

Авторами проанализировано 55 медицинских карт пациентов с диагнозом: ишемический инсульт. Пациенты разделены на две группы. Группа 1 (32 человека) – пациенты, которым проводилась пассивная вертикализация. Группа 2 (23 человека) – противопоказаний к проведению вертикализации выявлено не было, однако, последняя не проводилась по иным причинам.

Пациенты обеих групп получали терапию согласно международным рекомендациям [16]. Искусственная вентиляция легких проводилась респираторами «Hamelton C2» (Швейцария). Пациентам из первой группы вертикализацию проводили с помощью стола для вертикализации «BeKa Hospital» (Германия), по методике, изложенной в российских клинических рекомендациях [17].

Абсолютными противопоказаниями к проведению вертикализации являлись: ТЭЛА, нарушение сознания либо, связанное с ним двигательное возбуждение, острая коронарная недостаточность, острая хирургическая патология, прогрессивное течение ОНМК, необходимость проведения инотропной поддержки, отрицательная реакция на малонагрузочную функциональную пробу (при проведении теста с комфортным апноэ, теста с комфортной гипервентиляцией). Относительные противопоказания: значимая дислокация срединных структур головного мозга, САК (субарахноидальное кровоизлияние), угнетение сознания до уровня комы и ниже, САД более 180 мм рт. ст., ЧСС более 110 ударов в минуту, повышение температуры более 37,5°C.

Проба включала пять этапов вертикализации: перевод пациента из горизонтального положения и подъем на 20°, 40°, 60°, 80°, возвращение пациента в исходное горизонтальное положение (перевод стола-вертикализатора в положение с углом наклона 5°) и контроль восстановления показателей гемодинамики до исходных значений. Во время процедуры проводилась оценка АД и ЧСС, общего состояния больного и ухудшения неврологического статуса. Если при прохождении пробы отсутствовали признаки ортостатической гипотензии, после экспозиции в три минуты осуществлялся переход к следующему этапу вертикализации.

Прекращение процедуры вертикализации проводилось в случае повышения САД более чем на 20 мм рт. ст. от исходного уровня, либо возникновения признаков ортостатической гипотензии: снижении САД более чем на 20 мм рт. ст. и/или снижении ДАД более чем на 10 мм рт. ст., при развитии тахикардии более 120 ударов в минуту и при развитии десинхронизации с респиратором [5].

Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1
Сравнительная характеристика исследуемых групп

Показатели	Группы сравнения		p
	группа 1 n=32	группа 2 n=23	
Число больных, абс (%)	32 (58,2)	23 (41,8)	
Мужчины, абс (%)	21 (65,6)	13 (56,5)	>0,05
Женщины, абс (%)	11 (34,4)	10 (43,5)	>0,05
Возраст, лет Me [Q25;Q75]	59 (45,5;68)	69 (58;79)	>0,05
Масса тела, кг Me Q25;Q75]	80 (71;92)	75 (68;83)	>0,05

Всем пациентам проводилась оценка тяжести состояния по шкалам SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – шкала оценки системных органных нарушений), NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала инсульта Национального института здоровья), CGS (CGS - Glasgow Coma Scale) – шкала ком Глазго на 7-ми этапах: при поступлении, на 1-ые, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е сутки с момента поступления. На указанных выше этапах проводилась оценка показателей респираторного статуса: Clt,d, FiO₂, SaO₂, PaO₂, PaCO₂, pH, ABE, AaDO₂, PaO₂/FiO₂, Qs/Qt, Hb, Лактат, a-vCO₂. Кроме того, в обеих группах оценивались следующие параметры: время начала респираторной поддержки; сутки с момента госпитализации, на которые диагностирована пневмония; длительность проведения ИВЛ и ИП; количество дней, проведенных в отделении реанимации и в стационаре; исход лечения среди выживших по ШИГ (шкала исходов Глазго); ситуация на 28-ой день госпитализации.

Согласно определению, нозокомиальной пневмонией, связанной с ИВЛ (вентилятор-ассоциированной пневмонией – ВАП) считали пневмонию с развитием клиничко-рентгенологических признаков не ранее, чем через 48 часов с момента интубации трахеи и старта ИВЛ [17]. Диагностика ВАП проводилась согласно критериям, указанным в международных и отечественных рекомендациях [17, 18].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в программе Microsoft Office Excel и Biostat 2013. С учетом характера распределения результатов, отличного от нормального, в качестве

оценки использовались медиана (Me) среднеквадратического отклонения (σ) и интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля (Me, [Q25; Q75]). Значимость различий количественных признаков в сравниваемых группах оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. В описательном анализе полученных результатов исследования для качественных признаков производился расчет абсолютных значений и процентных долей с их ошибками репрезентативности (± m).

Для сравнительного анализа качественных показателей в двух группах пациентов по одному признаку использовали критерий χ² Пирсона. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп на момент поступления в стационар были сопоставимы по тяжести состояния (см. табл. 2). Анализ показателей респираторного статуса не выявил значимых различий между группами на всех этапах исследования.

Из таблицы 3 видно, что респираторная поддержка пациентам в обеих группах начиналась в схожие сроки с момента поступления в стационар, что объяснимо сопоставимой исходной тяжестью пациентов. В относительном равные же сроки у пациентов в обеих группах была диагностирована ВАП. Однако у пациентов группы 1 (с проведением вертикализации), данное осложнение встречалось несколько реже, чем в группе 2 (31,2±8,2 % против 34,8±9,9 %), но без статистически значимой разницы.

Необходимость проведения ИП на фоне возникновения гемодинамических нарушений, а также длительность ее проведения, так же имели сопоставимые значения в обеих группах.

Высокий уровень статистически значимых различий между группами показал анализ летальности. Данный показатель был значительно меньше в группе пациентов с проведением вертикализации в сравнении со второй группой. Данный факт, на наш взгляд, явился причиной более длительного нахождения пациентов из первой группы на ИВЛ, в ОРИТ и в стационаре. Анализ неврологического дефицита у вы-

Таблица 2

Тяжесть состояния пациентов (Me (Q25; Q75))

Шкалы	Группы	Этапы исследования						
		1 этап (исх.)	2 этап (1 сут.)	3 этап (3 сут.)	4 этап (5 сут.)	5 этап (7 сут.)	6 этап (10 сут.)	7 этап (20 сут.)
SOFA, баллы	1	7 (5;9)	7 (5;9)	6,5 (5;9)	6 (5;9)	6 (5;8)	7 (5;8)	7 (6;8)
	2	8 (5;10)	8 (5;9)	7 (5;9)	7 (5;8)	6 (5;8)	7 (6;8)	7 (6;8)
Шкала ком Глазго, баллы	1	10 (6;13)	9 (6;13)	8 (6;13)	7 (4;12)	7 (6;10)	9 (6;11)	11 (7;12)
	2	10 (6;14)	10 (6;11)	8 (6;10)	7 (6;11)	8 (5;10)	7,5 (5;10)	9,5 (7;11)
NIHSS	1	4,5 (2;7)	4,3 (3;7)	4,5 (2;8)	4,4 (2;6)	4,5 (3;8)	4,5 (2;7)	4,5 (2;7)
	2	4,6 (3;8)	4,4 (2;8)	4,4 (3;7)	4,5 (2;6)	4,4 (3;7)	4,4 (2;6)	4,4 (3;7)

Таблица 3

Результаты лечения (абс. (%±m), Me (Q25; Q75))

Показатели	1 группа	2 группа	P
Количество пациентов в группе	32	23	
Начало ИВЛ, сут. с момента госпитализации,	1 (1;4)	2 (1;2)	>0,05
Длительность ИВЛ, сут.,	30(20;45)	14 (10;24)	<0,05
Длительность нахождения в ОАР, сут.	40 (27,5;59)	26 (20;46)	>0,05
Кол-во пациентов, которым была диагностирована пневмония, абс.	10 (31,2±8,2)	8 (34,8±9,9)	>0,05
Диагностика пневмонии (сутки с момента госпитализации)	8 (4;10)	4 (3;16)	>0,05
Кол-во пациентов, получавших ИП, абс. (%)	6 (18,8±6,9)	9 (39,1±10,2)	>0,05
Длительность ИП, сут.	5 (3;13)	10 (5;16)	>0,05
Длительность стационарного лечения, сут.	61 (36;76)	42,5 (26;68)	>0,05
Количество летальных исходов, абс. (%)	12 (37,5±8,6)	18 (78,3±8,6)	<0,01
Исход по шкале ШИГ (выжившие), баллов	2 (1;4)	1 (1;4)	>0,05
Результаты на 28-е сутки:			
- умер, абс. (%)	0	5 (21,7±8,6)	<0,01
- жив, находится в ОАР, абс. (%)	17 (53,1±8,8)	7 (30,5±9,6)	>0,05
- жив, переведен из ОАР, абс. (%)	14 (43,8±8,8)	10 (43,5±10,3)	>0,05
- выписан	1 (3,1±3,1)	1 (4,3±4,2)	>0,05

живших пациентов по ШИГ статистически значимых различий не показал.

В рамках обсуждения полученных результатов следует констатировать, что польза проведения комплексной реабилитации в ранние сроки нахождения пациента в ОРИТ, в том числе, на фоне проведения респираторной поддержки не вызывает сомнений [19, 20]. В литературе имеется достаточное количество информации о том, что пассивная вертикализация в сочетании с другими методами «пассивного» воздействия, (постуральный дренаж, дыхательная гимнастика, массаж, нервно-мышечная электростимуляция), безопасна и может быть рекомендована пациентам с ОНМК различной степени тяжести. [21, 22]. Кроме того, было показано, что пассивная вертикализация, в сочетании с фиксацией изменения ЭЭГ (а именно, отсутствие изменений электрической активности головного мозга в ответ на изменение положения тела пациента), является достоверным маркером отрицательного прогноза развития заболевания [23]. Тем не менее, необходимо помнить и о том, что проведение пассивной вертикализации тяжелого пациента с любой патологией, в том числе и инсультом, влечет за собой изменения гемодинамики, которые могут быть достаточно значимыми для больного [24, 25, 26]. Особенно, это важно для пациентов со стенозированными сонными артериями – показано значительное снижение скоростей кровотока по церебральным сосудам при проведении вертикализации пациента [27].

Заключение

Применение ранней пассивной вертикализации у больных с ишемическим инсультом на фоне проведения ИВЛ не влечет за собой ухудшения в неврологическом и соматическом статусах.

Применение ранней пассивной вертикализации достоверно снижает уровень госпитальной летальности у пациентов с ишемическим инсультом, находящихся на ИВЛ.

Снижение госпитальной летальности у обсуждаемой группы пациентов приводит к увеличению сроков проведения ИВЛ, нахождения пациента в ОРИТ и в стационаре.

Литература / References

1. Дамулин ИВ, Екушева ЕВ. Процессы нейропластичности после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(3):69-74. [Damulin IV, Eku sheva EV. The processes of neuroplasticity after stroke. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;(3):69-74. (In Russian)]
2. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Инсульт и когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;(2):8-16. [Zaharov VV, Vahnina NV. Stroke and cognitive disorders. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2011;(2):8-16. (In Russian)]
3. Прокопенко СВ, Можейко ЕЮ, Корягина ТД, Анай-оол ТС. Проблема постинсультных когнитивных нарушений. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016; (1): 18-25. [Prokopenko SV, Mozhejko EJu, Korjagina TD, Anajool TS. The problem of post-stroke cognitive impairment. *Siberian Medical Review*. 2016;(1):18-25. (In Russian)]
4. Cameron S, Ball I, Cepinskas G, Choong K, Doherty TJ, Ellis CG, Martin CM, Mele TS, Sharpe M, Shoemaker JK, Fraser DD. Early mobilization in the critical care unit: A review of adult and pediatric literature. *Journal of Critical Care*. 2015;(30):664-72. DOI: 10.1016/j.jcsc.2015.03.032
5. Белкин АА, Давыдова НС, Лейдерман ИН. Bed-rest режим в интенсивной терапии и реанимации. *Медицина-Урал*. 2014;8(188): 15–21. [Belkin AA, Davydova NS, Lejderman IN. Bed-rest treatment in intensive care and intensive care. *Medicine-Ural*. 2014;8(188):15-21. (In Russian)]
6. Белкин АА, Алашеев АМ, Давыдова НС. Обоснование реанимационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома «после интенсивной терапии»

(ПИТ-синдром). *Вестник восстановительной медицины*. 2014;(1):37–43. [Belkin AA, Alashev AM, Davydova NS. Substantiation of resuscitative rehabilitation in the prevention and treatment of the syndrome after intensive care (PIT syndrome). *Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation*. 2014;(1):37–43. (In Russian)]

7. Белкин АА, Лейдерман ИН, Петриков СС. Национальное руководство по питанию; 2013:2–19. [Belkin AA, Lejderman IN, Petrikov SS. National guidelines on nutrition; 2013: 2–19. (In Russian)]

8. Appleton RT, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: a systematic review. *Journal of the Intensive Care Society*. 2015;16(2):126–136. 2014. DOI:10.1177/1751143714563016

9. Алашеев АМ, Белкин АА, Давыдова НС. Полиневромиопатия критических состояний. Методическое пособие; 2013: 35с. [Alashev AM, Belkin AA, Davydova NS. Polyneuropathy of critical states. Metodicheskoe posobie; 2013: 35p. (In Russian)]

10. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, Schönhofer B, Stiller K, van de Leur H, Vincent JL. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Medicine*. 2008; 34(7);1188–1199. DOI: 10.1007/s00134-008-1026-7

11. Belkin A, Alashev AM, Gulina GA. The frequency of the involving of phrenic nerve into the polyneuropathy of critical illness. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2004; 16(4):343.

12. Гудкова ВВ, Стаховская ЛВ, Кирильченко ТД. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта. *Consilium Medicum*. 2006;(8):692–696. [Gudkova VV, Stahovskaya LV, Kirilchenko TD. Early rehabilitation after a stroke. *Consilium Medicum*. 2006;(8):692–696. (In Russian)]

13. Лукьянов АЛ, Скворцова ВИ, Иванова ГЕ, Шамалов НА. Вертикализация больных в остром периоде церебрального инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт*. 2010;(4):29–35. [Lukyanov AL, Skvortsova VI, Ivanova GE, Shamalov NA. The vertical integration of patients in the acute period of cerebral stroke. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Stroke)*. 2010;(4):29–35. (In Russian)]

14. Белкин АА, Иванова ГЕ, Лелюк ВГ, Стаховская ЛВ. Российские клинические рекомендации по проведению пассивной вертикализации с помощью поворотного стола. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом. 2006;4–20. [Belkin AA, Ivanova GE, Lelyuk VG, Stahovskaya LV. Russian clinical recommendations for passive verticalization with the rotary table. *Natsionalnaya assotsiatsiya po borbe s insultom*; 2006:4–20. (In Russian)]

15. Алашев АМ, Анисимова ЕН, Белкин АА. Клинические рекомендации. Вертикализация пациентов в процессе реабилитации; 2016: 59с. [Alashev AM, Anisimova EN, Belkin AA. Clinical recommendations. Verticalization of patients in the process of rehabilitation; 2016: 59p. (In Russian)]

16. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46(10); 3020–3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074.

17. Авдеев СН, Белобородов ВВ, Белоцерковский БЗ. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. *Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия*. 2009;11(2):100–142. [Avdeev SN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ. Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;11(2):100–142. (In Russian)]

18. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(4):388–416. DOI: 1164/rccm.200405-644ST

19. Mendez-tellez PA, Needham DM. Early Physical Rehabilitation in the ICU and Ventilator Liberation. *Respiratory Care*. 2012;57(10):1663–1666. DOI:10.4187/respcare.01931

20. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, Veale K, Rodriguez L, Hopkins RO. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Critical Care Medicine*. 2007;35(1):139–145. DOI: 1097/01.CCM.0000251130.69568.87

21. Исаева ТВ. Организация и методология ранней реабилитации пациентов с кардиоэмболическим инсультом, осложненным хронической сердечной недостаточностью. *Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2013;(4):23–26. [Isaeva TV. The organization and methodology of the early rehabilitation of patients with cardioembolic stroke complicated with chronic heart failure. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2013;(4):23–26. (In Russian)]

22. Tarasova M, Bartlova B, Nosavcovova E. Effectiveness of physiotherapy in acute phase of stroke. *Scripta medica (BRNO)*. 2008;81(3):185–194.

23. Zhavoronkova LA, Zharikova AV, Maksakova OA. Electroencephalographic markers of the spontaneous recovery of the vertical posture in patients with consequences of traumatic brain injury. *Human Physiology*. 2014;40(1):40–51.

24. Мишина ИЕ, Михайловская ТВ, Халикова НА. Оценка реабилитационного потенциала больных с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий в остром периоде ишемического инсульта на основании результатов пробы с пассивной вертикализацией. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014;19(2):43–46. [Mishina IE, Mihaylovskaya TV, Halikova NA. Evaluation of rehabilitation potential in patients with sinus rhythm and atrial fibrillation in acute ischemic stroke on the basis of the results of tests with passive verticalization. *Bulletin of The Ivanovo Medical Academy*. 2014;19(2):43–46. (In Russian)]

25. Анисимова ЛН, Полякова АВ, Щедрина НС. Влияние аппаратной вертикализации на системную и церебральную гемодинамику у больных в остром периоде ишемического инсульта. В кн.: Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. Н. Новгород; 2012:13-14. [Anisimova LN, Poljakova AV, Shhedrina NS. The influence of hardware verticalization on systemic and cerebral hemodynamics in patients in the acute period of ischemic stroke. In: Materials of X Vserossiyskogo s'ezda nevrologov s mezhdunarodnym uchastiem. N. Novgorod; 2012:13-14. (In Russian)]

26. Малаева ЕЮ, Лелюк ВГ, Скворцова ВИ. Изменения церебрального кровотока в процессе пассивной вертикализации больных в остром периоде инсульта: пилотное исследование. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение. Материалы НПК Реал Тайм; 2010: 97-98. [Maljarova EYu, Leljuk VG, Skvorcova VI. Changes in cerebral blood flow in the process of passive verticalization of patients in the acute period of stroke: a pilot study. Narusheniya mozgovogo krovoobrashheniya: diagnostika, profilaktika, lechenie. Materialy NPK Real Tajm. 2010:97-98. (In Russian)]

27. Сорокоумов ВА, Вознюк ИА, Полякова АВ. Особенности пассивной вертикализации пациентов с гемодинамически значимыми стенозами прецеребральных артерий в остром периоде инсульта. Артериальная гипертензия. 2013;19(5):449-57. [Sorokoumov VA, Voznyuk IA, Polyakova AV. Features passive verticalization of patients with hemodynamically significant stenoses precerebral arteries during the acute phase of stroke. Arterialnaya Gypertenziya. 2013;19(5):449-57. (In Russian)]

Сведения об авторах

Газенкамф Андрей Александрович, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; тел.: +7(391)2280861, e-mail: gasenkampf_md@mail.ru

Корчагин Егор Евгеньевич, доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация,

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; тел.: +7(391)2283634, e-mail: eecor@mail.ru

Довбиш Николай Юрьевич, к.м.н., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; тел.: +7(391)2283634, e-mail: nikol.dovbish@yandex.ru

Курносов Дмитрий Александрович, врач, Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; тел.: +7(391)2283634, e-mail: maxipime@mail.ru

Грицан Алексей Иванович, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; тел.: +7 (391)2283468, e-mail: gritsan67@mail.ru

Иконникова Ирина Владиславовна, врач, Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; тел.: +7 (391)2283468, e-mail: bildenbjuti@mail.ru

Пестрякова Елена Витальевна, врач, Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; тел.: +7 (391)2283468, e-mail: epestryakova@mail.ru

Газенкамф Кирилл Александрович, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1., тел.: +7 (391)2016524, e-mail: hassenkampf@mail.ru

Author information

Andrey A. Gasenkampf, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; Regional Clinical Hospital; Address: 3 a, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280861; e-mail: gasenkampf_md@mail.ru

Yegor E. Korchagin, Associate Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Regional Clinical Hospital; Address: 3 a, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2283634; e-mail: eecor@mail.ru

Nikolay Yu. Dovbysh, Cand. Med. Sci., Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Regional Clinical Hospital; Address: 3 a, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2283634; e-mail: nikol.dovbish@yandex.ru

Dmitry A. Kurnosov, Physician, Regional Clinical Hospital; Address: 3 a, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2283634; e-mail: maxipime@mail.ru

Alexey I. Gritsan, Dr. Med. Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Regional Clinical Hospital; Address: 3 a, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 (391)2283468; e-mail: gritsan67@mail.ru

Irina V. Ikonnikova, Physician, Regional Clinical Hospital; Address: 3 a, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 (391)2283468; e-mail: bildenbjuti@mail.ru

Elena V. Pestryakova, Physician, Regional Clinical Hospital; Address: 3 a, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 (391)2283468; e-mail: epestryakova@mail.ru

Kirill A. Gasenkampf, Postgraduate Student, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 (391)2016524; e-mail: hassenkampf@mail.ru

Поступила 19.10.2016 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

© ШАМИНА И. В., ТИРСКАЯ Ю. И., ЛАЗАРЕВА О. В., ЛЕДОВСКИХ И. О., ДУДКОВА Г. В., ФРИКЕЛЬ Е. А., ДВОРЕЦКАЯ В. В., ШИШКИНА М. И., АТАМАНЕНКО О. Ю., ТАЛЫБОВА Э. Н.

УДК 618.396

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-59-65

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ АКУШЕРСКОГО ПЕССАРИЯ ДОКТОР АРАБИН

И. В. Шамина¹, Ю. И. Тирская¹, О. В. Лазарева¹, И. О. Ледовских², Г. В. Дудкова², Е. А. Фрикель², В. В. Дворецкая², М. И. Шишкина², О. Ю. Атаманенко², Э. Н. Талыбова¹

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск 644099, Российская Федерация

² Перинатальный центр «Областная клиническая больница», Омск 644111, Российская Федерация

Цель исследования. Сравнить эффективность комплексного применения акушерского pessaria доктора Арабин в сочетании с прогестероном и только прогестерона у беременных группы высокого риска по развитию преждевременных родов.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 137 беременных группы высокого риска по развитию преждевременных родов. В основную

группу (I, n = 87) включены беременные, которым был установлен пессарий доктора Арабин; в контрольную группу (II, n = 50) вошли беременные без коррекции шейки матки. Пациентки двух групп также принимали препараты прогестерона.

Результаты. Динамическое наблюдение за расположением плаценты во время беременности позволило зарегистрировать различную частоту ее миграции в исследуемых группах: в I группе (основной) – 63,2 % (55/87) случаев, во II (группе контроля) – лишь в 16,0 % (8/50), ($\chi^2=10,743$, $p=0,001$). Преждевременные роды зарегистрированы в 11,7 % (10/85) в I группе, в группе II этот показатель составил 26,5 % (13/49) ($\chi^2=2,469$, $p=0,115$). Оперативные роды в 2 раза чаще отмечены у женщин, которые получали только прогестерон по сравнению с группой с акушерским пессарием доктора Арабин ($\chi^2=4,179$, $p=0,040$), частота кровотечения в родах в группе II (контроля) в 7 раз превышала данное осложнение в основной группе (I) ($\chi^2=8,805$, $p=0,003$).

Заключение. Применение акушерского пессария доктора Арабин в сочетании с прогестероном, эффективно уменьшает риск развития преждевременных родов и кровотечений.

Ключевые слова: акушерский пессарий, циркулярный шов шейки матки, преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, anomальное расположение плаценты.

Для цитирования: Шамина ИВ, Тирская ЮИ, Лазарева ОВ, Ледовских ИО, Дудкова ГВ, Фрикель ЕА, Дворецкая ВВ, Шишкина МИ, Атаманенко ОЮ, Талыбова ЭН. Профилактика преждевременных родов у беременных группы высокого риска путем применения акушерского пессария доктор Арабин. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 59-65. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-59-65

PREVENTING PRETERM BIRTH IN PREGNANTS OF HIGH-RISK PREGNANCY GROUP BY USING THE OBSTETRICIAN PESSARY OF DOCTOR ARABIN

I. V. Shamina¹, Y. I. Tirskaia¹, O. V. Lazareva¹, I. O. Ledovskikh², G. V. Dudkova², E. A. Frikel², V. V. Dvoreckaya², M. I. Shishkina², O. Y. Atamanenko², E. N. Talybova¹.

¹Omsk State Medical University, Omsk 644099, Russian Federation

²Perinatal Center of the Regional Clinical Hospital "Regional Clinical Hospital", Omsk 644111, Russian Federation

The aim of the research. To compare the effectiveness of the complex use of Dr. Arabin obstetrician pessary in combination with progesterone and only progesterone in pregnant women at high-risk group for the development of preterm birth.

Material and methods. There were 137 pregnant women of high-risk group for the development of preterm birth. The main group (I, n = 87) included pregnant women with Dr. Arabin's pessary; in the control group (II, n = 50) included pregnant women without correction of the cervix. Patients of the two groups also took progesterone preparations.

Results. Dynamic observation of the location of the placenta during pregnancy allowed to register a different frequency of its migration in the study groups: 63.2 % (55/87) of the case in the first group (main group), only 16.0 % in the II (control group) 8/50), ($\chi^2 = 10.743$, $p = 0.001$). Premature births were registered in 11.7 % (10/85) in group I, in group II this indicator was 26.5 % (13/49) ($\chi^2 = 2.469$, $p = 0.115$). Operative births were 2 times more common in women who received only progesterone compared with the group with obstetric pessary Dr. Arabin ($\chi^2 = 4.179$, $p = 0.040$), the frequency of bleeding in birth in group II (control) was 7 times higher than this complication in the main group (I) ($\chi^2 = 8.805$, $p = 0.003$).

The conclusion. The use of obstetric pessary Dr. Arabin in combination with progesterone, effectively reduces the risk of developing premature birth and bleeding.

Key words: obstetric pessary, circular cervical suture, premature birth, isthmic-cervical insufficiency, anomalous placenta location, obstetric pessary, circular cervical suture, premature birth, isthmic.

Citation: Shamina IV, Tirskaia YI, Lazareva OV, Ledovskikh IO, Dudkova GV, Frikel EA, Dvoreckaya VV, Shishkina MI, Atamanenko OY, Talybova EN. Preventing preterm birth in pregnant of high-risk pregnancy group by using the obstetrician pessary of doctor Arban. *Siberian Medical Review*. 2018;(1): 59-65. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-59-65

Введение

Проблема преждевременных родов и невынашивания в мире занимает одно из ведущих мест в современном акушерстве, ее частота колеблется от 5,0 до 42,7 % [1,2]. Двадцать лет назад Romero et al. предложили разделение патофизиологии спонтанных преждевременных родов на маточные факторы, активацию децидуальной оболочки и преждевременное созревание шейки матки. Однако несмотря на большое количество исследований по этиологии этого явления, частота спонтанных преждевременных родов с каждым годом увеличивается, и они рассматриваются как нагрузка на всемирную систему здравоохранения. За последние четыре десятилетия в мире не отмечено тенденции к уменьшению количества преждевременных родов, в результате чего, более 10,0 % детей рождается недоношенными [3]. Снижение коли-

чества преждевременных родов, особенно уменьшение количества новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), признано основной задачей в концепции Глобальных целей тысячелетия ВОЗ.

Фактором высокого риска преждевременных родов является предлежание плаценты. Частота недонашивания беременности в данной группе беременных составляет от 31,0 до 62,1 %. Обращает на себя внимание ежегодный неуклонный рост аномалий плацентации [4]. Другой причиной невынашивания беременности и перинатальных потерь считают истмико-цервикальную недостаточность (ИЦН): функционального и органического генеза. Невынашивание беременности и преждевременные роды в данной группе беременных составляют от 14,3 до 65,0 % случаев [5]. Значительное увеличение частоты функциональной ИЦН в современных

условиях обусловлено ростом эндокринной патологии, многоплодной беременности, беременностей после ВРТ [6]. Кроме того, женщины с органической ИЦН (после экцизии и конизации шейки матки) входят в группу риска по преждевременным родам и нуждаются в коррекции [7, 8]. До сих пор снизить частоту преждевременных родов в этой группе пациенток путем наложения шва на шейку матки, как профилактического, так и экстренного не удавалось [9]. Травматизм в родах при хирургическом методе лечения ИЦН достигает 46,2 % случаев [1, 3].

Ряд проводимых рандомизированных и нерандомизированных исследований указывают на эффективность нехирургической коррекции ИЦН, а именно акушерского пессария (уровень IIb) в профилактике преждевременных родов [7, 10]. Преимуществом использования пессария у беременных с данной патологией являются его достаточно высокая безопасность, эффективность в предотвращении преждевременных родов (85,0 %), возможность введения амбулаторно на позднем сроке беременности [1, 12, 13]. Так же отмечена высокая удовлетворенность пациенток данным методом [13].

В настоящее время разработаны и успешно применяются множество способов профилактики невынашивания беременности. Однако в литературе остается дискуссионным вопрос об эффективности данных методов. В связи с чем, наше исследование было направлено на оценку эффективности различных методик профилактики преждевременных родов.

Цель исследования: сравнить эффективность ведения беременных с использованием акушерского пессария в сочетании с прогестероном и только прогестерона у беременных с высоким риском невынашивания.

Материал и методы

Данное исследование проводилось на базе перинатального центра БУЗОО «Областная клиническая больница». Количество родов в данном центре за 2014- 2016 года составило 3500, процент преждевременных родов за последние три года стабильный - от 8,0 до 8,7 %.

Нами обследовано 137 беременных, входящих в группу высокого риска по невынашиванию. Беременные, которым был установлен пессарий доктора Арабин, составили основную группу (I, n = 87); в контрольную группу (II, n = 50) вошли беременные без коррекции шейки матки. Пациентки двух групп принимали препараты прогестерона.

Группы были сопоставимы по возрасту, анамнезу, паритету, гинекологической и соматической заболеваемости.

Критерии включения в исследование явились: возраст женщин 19-45 лет, наличие в анамнезе самопроизвольных аборт в сроке 14-21 недель, преждевременных родов в сроке 22-37 недель, беременность после ЭКО, беременность двойней, беременные с предлежанием плаценты, миомой матки больших размеров, ИЦН органического генеза (состояние шейки после старых травматических разрывов, экцизии или конизации, длиной цервикального канала <25 мм).

Критерии исключения: начало преждевременных родов, дородовое излитие околоплодных вод, пролабирование плодного пузыря, признаки острой инфекции, наследственные тромбофилии, злоупотребление алкоголем и наркотиками.

Методы исследования. Проводилась оценка анамнеза, данных клинического исследования, общепринятых лабораторных показателей, данных ультразвукового исследования с определением длины шейки матки. Бактериоскопическое исследование влагалищного отделяемого выполнялось с интервалом в три недели.

Методы лечения. Показания для проведения лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Структура показаний для проведения лечения

	I (пессарий и прогестерон) n=87		II (прогестерон) n=50		Статистическая значимость различий, χ^2/p
	абс	%	абс	%	
Аномальное расположение плаценты	30	34,5	14	28	0,147 0,701
Миома матки	23	26,4	14	28	0,002 0,967
Истмико-цервикальная недостаточность	9	11,0	5	10	0,055 0,815
Многоплодная беременность	12	13,8	6	12	0,001 0,999
Беременность после ЭКО	13	14,9	11	22	0,412 0,521

У женщин основной группы использовались перфорированные силиконовые пессарии доктора Арабин. Акушерский пессарий вводили в сроках от 11 до 22 недели гестации, учитывая индивидуальные показания: в 11 – 14 недель – у 18,4 % (16/87) пациенток, в 15 – 18 недель – у 49,4 % (43/87), в 19 – 22 недель – у 32,2 % (28/87). Размер пессария подбирали с учетом длины и диаметра шейки матки пациентки, ее индивидуальных особенностей, использовали официальную инструкцию по применению и таблицу для подбора пессариев проф. Л. Г. Сичинава

Перед введением акушерского пессария оценивали биоценоз влагалища, в случае его изменения проводили обязательную предварительную санацию влагалища. С целью профилактики развития бактериального вагиноза всем беременным назначали вагинальные таблетки с аскорбиновой кислотой (по 250 мг 1 раз в неделю).

Беременные обеих группа получали препараты прогестерона: дидрогестерон - по 20 мг в сутки внутрь до 20 недель беременности (39,0 % (34/87) беременных в I группе и 48,0 % (24/50) – во II); микронизированный прогестерон – по 200 мг/сутки вагинально до 34 недель (61,0 % (53/87) и 52,0 % (26/50) соответственно).

Препараты прогестерона начинали принимать в день установки пессария, в контрольной группе (II) прогестерон применялся с 7,6±1,97 недель беременности.

Исследование выполнялось на основе информированного добровольного согласия на участие в исследовании и одобрено локальным этическим комитетом ОмГМУ 3 декабря 2014 (выписка из протокола № 12).

Статистическая обработка данных проводилась с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных «Statistica 10.0» и «Microsoft Excel». Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Сравнение относительных величин проводили критерия χ^2 с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение

Для реализации поставленной цели мы провели анализ течения беременности и исходов родов у беременных группы высокого риска по невынашиванию.

Большинство беременных в исследуемых группах находилось в среднем репродуктивном возрасте – 31,4±5,3 года. Более половины женщин, включенных в исследование, были повторнородящие – 58,4 % (80/137), первобеременные составили – 15,3 % (21/137), повторно беременные первородящие – 26,3 % (36/137); 71,5 % (98/137) наблюдаемых беременных были трудоустроены, высшее образование имели 38,6 % (53/137) обследуемых.

У всех пациенток исследуемых групп мы отмечали отягощенный акушерский или (и) гинекологический анамнез. Наиболее часто женщины страдали бесплодием: в основной группе (I) в 31,0% (27/87), в контрольной группе (II) в 28,0 % (14/50), ($\chi^2=0,008$, $p=0,929$); миома матки больших размеров отмечена: у 26,4% (12/87) беременных основной группы и в 22,0% (11/50) у пациенток группы контроля ($\chi^2=0,645$, $p=0,422$); воспалительными заболеваниями женских половых органов страдало 20,7 % (18/87) и 28,0 % (14/50) соответственно ($\chi^2=0,313$, $p=0,576$). С одинаковой частотой встречались самопроизвольные аборты у женщин двух исследуемых групп (I гр- 24,1 % (21/87) и II гр-24,0% (12/50), $\chi^2=0,035$, $p=0,851$), неразвивающиеся беременность диагностирована в 8,0 % (7/87) и 12,0 % (6/50) соответственно ($\chi^2=0,151$, $p=0,698$).

Ведущее место в структуре экстрагенитальной патологии (ЭГП) занимали болезни мочевыделительной системы – 27,0 % (37/137) (хронический пиелонефрит, хронический цистит), инфицирование представителями герпесвирусной группы встречалось в 24,1 % (33/137) случаев, хроническая железодефицитная анемия определялась у 19,0 % (26/137) женщин, патология сердечно-сосудистой системы выявлена в 12,4 % (17/137). Процент заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составил 9,5 % (13/137), тиреопатий – 8,1 % (11/137).

Анализ осложнений течения беременности показал отсутствие значимых различий в исследуемых группах по частоте возникновения угрозы прерывания, плацентарной недостаточности и внутриутробной инфекции, кровотечением. Плацентарная недостаточность выявлялась в 43,7 % (38/87) наблюдений в группе I и в 30,0 % (15/50) – во II ($\chi^2=0,805$, $p=0,370$). Признаки внутри-

тробного инфицирования плода были соответственно у 11,5 % (10/87) и 12,0 % (6/50) ($\chi^2=0,038$, $p=0,645$) наблюдаемых женщин. Частота такого осложнения, как кровотечение во время беременности была зарегистрирована у 8,0 % (7/87) и 12,0 % (6/50) соответственно ($\chi^2=0,151$; $p=0,698$).

Однако нами выявлено, что угроза прерывания беременности в I группе диагностировалась в 55,2 % (48/87) случаев, что на 16,8 % реже по сравнению со II группой – 72,0% (36/50), ($\chi^2=0,639$, $p=0,424$).

Оценка состояния биоценоза влагалища на фоне проводимой терапии показала, что неспецифические вагиниты чаще развивались в группе I (с акушерским пессарием), частота их составила 18,4 % (16/87), в группе контроля (II) – 12 % (6/50), что на 6,4 % меньше, однако статистически значимых отличий нами не выявлено ($\chi^2=0,335$, $p=0,563$). Возникновение изменений во влагалищном биоценозе в послеродовом периоде имеет ту же тенденцию: чаще вагинит встречался в I группе – 9,2 % (8/87), в группе II был выявлен только у 6,0 % (3/50) наблюдаемых ($\chi^2=0,082$, $p=0,771$).

Определенный интерес представляет анализ течения беременности и родов в группе беременных высокого риска по невынашиванию с предлежанием плаценты. В нашем исследовании количество женщин с аномальным расположением плаценты в группе I составило 34,5 % (30/87), во II – 28 % (14/50) случаев ($\chi^2=0,147$, $p=0,701$). Низкое расположение плаценты (до 5 см над внутренним зевом) в группах встречалось: 20,7 % (18/137) – в I группе и 12,0 % (6/50) – в группе II, ($\chi^2=0,737$, $p=0,391$); центральное предлежание плаценты: в группе I – 5,7 % (5/87), в группе II – 8,0 % (4/50), ($\chi^2=0,015$, $p=0,903$); краевое предлежание плаценты: в группе I – 6,8 % (6/87), в группе II – 8,0 % (4/50) ($\chi^2=0,014$, $p=0,906$).

Динамическое наблюдение за расположением плаценты во время беременности позволило зарегистрировать различную частоту ее «миграции» (т.е. смещение плаценты вверх вместе с формирующимся нижним сегментом) в исследуемых группах: больший процент миграции отмечен в I группе (основной) – 63,2 % случая (55/87), во II (группе контроля) он составил лишь в 16,0 % (8/50), ($\chi^2=10,743$, $p=0,001$).

Сроки родоразрешения. Частота прерывания беременности в позднем сроке, а именно в сроке гестации 12 - 22 недели, значимо не различалась в исследуемых группах. В I группе - 2,3 % (2/87) самопроизвольных выкидышей произошли в сроках 14 и 18 недель, в группе II- самопроизвольно прервались 2,0 % (1/50) беременностей в сроке 18 недель ($\chi^2=0,244$, $p=0,621$). Беременность закончилась срочными родами у 88,3 % (75/85) пациенток I группы и у 73,5 % (36/49) – во II ($\chi^2=0,294$, $p=0,588$). Преждевременные роды зарегистрированы в 11,7 % (10/85) в I группе, в группе II этот показатель составил 26,5 % (13/49), ($\chi^2=2,469$, $p=0,115$).

Частота преждевременных родов по срокам до 34, 34-36 и более 37 недель представлена в таблице 2.

Таблица 2
Частота преждевременных родов, % (абс)

Показатель	I (пессарий) n = 85	II (прогестерон) n = 49	Статистическая значимость различий, χ^2/p
Роды в 37 и более нед	88,3 (75)	73,5 (36)	0,294 0,588
Преждевременные роды, всего	11,7 (10)	26,5 (13)	2,469 0,115
Из них: до 34 нед	40,0 (4)	61,5(8)	3,023 0,082
34-36 нед	60,0 (6)	38,5 (5)	0,069 0,794

Средний срок родоразрешения составил $31,4 \pm 3,64$ недель и $30,2 \pm 3,94$ недели соответственно.

Причиной преждевременных родов в основной группе явилась беременность двойней после ЭКО (в 10 случаях (10/85)), в группе II в 13 случаях (13/49). Причиной преждевременных родов в контрольной группе явилось: оперативное родоразрешение по медицинским показаниям – аномальное расположение плаценты - 23,1 % (3/13)), умеренная преэклампсия - 23,1 % (3/13), гипоксия плода - 7,7 % (1/13), внутриутробная инфекция - 15,4 % (2/13), преждевременное излитие околоплодных вод - 30,7 % (4/13).

Особенности течения родов. Средняя продолжительность первого периода родов в I группе составила 8 часов 30 мин ± 4 часа 10 мин, продолжительность второго периода не превысила $20 \pm 7,9$ мин (минимальная продолжительность родов в I группе – 3 часа 40 мин ± 20 мин, максимальная – 12 часов 25 мин ± 49 мин). В группе II средняя продолжительность первого периода родов составила 9 часов 40 мин ± 5 часов 20 мин ($p=0,499$), продолжительность второго периода практически не отличалась от показателей I группы и составила $20 \pm 3,9$ мин ($p=0,787$), (минимальная продолжительность родов 3 часа 20 мин ± 32 мин, максимальная – 18 часов 20 мин ± 2 часа 15 мин ($p=0,432$)).

Частота осложнений течения родов представлена в таблице 3.

Таблица 3
Осложнения в родах у женщин сравниваемых групп,
% (абс)

Осложнения в родах	I (пессарий) n = 85	II (прогестерон) n = 49	Статистическая значимость различий, χ^2/p
Дородовое излитие околоплодных вод	15,3 (13)	14,3 (7)	0,013 0,910
Аномалии родовой деятельности	14,1 (12)	12,2 (6)	0,001 0,995
Оперативные роды	35,3 (30)	69,4 (34)	4,221 0,040
Кровотечение в родах	3,5 (3)	24,4 (12)	8,805 0,003
Из них по причинам: placenta accreta	0	2,0 (1)	0,073 0,788
placenta increta	0	6,1 (3)	2,682 0,101
Гипотония матки	3,5 (3)	16,3 (8)	4,159 0,041
Вагинит	9,4 (8)	6,0 (3)	0,065 0,771
Хориоамнионит в родах	0	2,0 (1)	0,073 0,788

Согласно полученным данным, процент оперативных родов в группе беременных, получавших только прогестерон отмечен в 2 раза выше - 69,4 % (34/49), в сравнении с пациентками, которым применяли комбинированное лечение (пессария доктор Арабин и прогестерон) - 35,3 % (30/85), ($\chi^2=4,221$, $p=0,040$).

Наиболее высокая частота кровотечения в родах отмечалась также в группе II и составила 24,4 % (12/49), что в 7 раз выше, чем в группе пациенток с пессарием (I гр) - 3,5 % (3/85), ($\chi^2=8,805$, $p=0,003$), в основном за счет гипотонических кровотечений 3,5 % (3/85) и 16,5 % (8/49) соответственно ($\chi^2=4,159$, $p=0,041$).

Состояние новорожденных. Статистически значимых различий по весу новорожденных (доношенных и недоношенных) в исследуемых группах выявлено не было. Вес доношенных новорожденных в основной группе в среднем составил $3286,0 \pm 424$ г, во второй группе – $3414,0 \pm 441$ г ($p=0,241$). Вес (средний) недоношенных новорожденных составил $1568,0 \pm 907$ г в I группе и $1332,0 \pm 0,661$ г в группе контроля (II) – ($p=0,467$).

В I группе исследования живыми родилось 96,5 % новорожденных (84/87). В 1,2% случае (1/87) отмечена интранатальная гибель плода с ЭНМТ (весом 530 гр.) из многоплодной беременности. В группе II нами выявлен один случай антенатальной гибели плода – 2,0 % (1/50) в сроке 35 недель, причиной явилась инфекция плода.

Анализ проведенного исследования в группах беременных высокого риска по развитию преждевременных родов показал, что среди пациенток данных групп преобладают повторнородящие женщины – 58,4 % (80/137). Болезни мочевыделительной системы и инфицирование представителями герпесвирусной группы занимали ведущее место в структуре ЭПГ в исследуемых группах беременных высокого риска по невынашиванию.

Исходя из наших данных, оптимальный срок для введения акушерского пессария доктора Арабин в группах высокого риска по невынашиванию, составляет 15 – 18 недель, что не противоречит данным в ранее проводимых исследованиях [7]. В исследовании все женщины дополнительно получали препараты прогестерона, так как наиболее эффективным для профилактики преждевременных родов признан именно комбинированный метод лечения (акушерский пессарий и микронизированный прогестерон), что не противоречит литературным данным [9].

Применение акушерского пессария доктора Арабин на 16,8 % снизило частоту развития угрозы прерывания беременности по сравнению с группой без коррекции на шейке. Статистически значимых различий по частоте преждевременных родов в исследуемых группах не было выявлено. Однако применение пессария доктора Арабин позволяет пролонгировать беременность на 9 дней в сравнении с группой без коррекции на шейке матки, что является значимым для снижения перинатальной заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных. Преждевременные роды ранее 34 недель реже были зарегистрированы в I группе (в 4,7 % (4/85)

случаев), что на 11,6 % ниже, чем в группе II, где этот процент составил 16,3 % (8/49) ($\chi^2=3,023$, $p=0,082$). Эти результаты аналогичны данным других исследователей, которые указывают на то, что использование пессария связано с более низким уровнем рождаемости до 34 недель, чем без коррекции на шейке матки [11]. Средний вес доношенных детей в группах существенно не различался, среди недоношенных детей в группе без коррекции на шейке матки вес новорожденных был на 236,0 гр меньше, чем в основной.

По нашим данным, в 68,0 % случаях беременных основной группы выявлено увеличение секреции влагалища. Данная гиперсекреция желез влагалища на фоне пессария обусловлена увеличением секреторной активности желез и не связана с повышением инфицированности. Результаты, полученные в нашем исследовании, не противоречат ранее проведенным исследованиям [12-16], которые также отмечали увеличение выделений из влагалища на фоне пессария, не связанных с наличием инфекции.

Интерес представляет ведение беременных с аномально расположенной плацентой. Динамическое наблюдение за расположением плаценты во время беременности позволило зарегистрировать различную частоту ее миграции в исследуемых группах: так, в основной группе миграция зарегистрирована в 3,8 раза чаще, чем в группе контроля и составила -63,2 % (55/87) и 16,0 % (8/50) соответственно, ($\chi^2=10,743$, $p=0,001$).

По нашему мнению, установка акушерского пессария у женщин высокого риска с предлежанием плаценты, способствует более благоприятному смещению плаценты вверх вместе с формирующимся нижним сегментом за счет изменения угла приложения на маточно-шеечный угол и уменьшения прямого давления на внутренний зев шейки матки, в сравнении с группой беременных без коррекции на шейке. В то же время, не было установлено статистически значимых различий по частоте такого осложнения, как кровотечение во время беременности. Однако в группе женщин с установленным пессарием, данное осложнение было зарегистрировано в 1,5 раза реже - 8,0 % (7/87) и 12,0 % (6/50) соответственно, ($\chi^2=0,151$; $p=0,698$).

Мы полагаем, снижение кровотечений во время беременности обусловлено более благоприятным формированием нижнего сегмента плаценты, большей частотой миграции плаценты, а значит уменьшения риска отслойки предлежащей плаценты.

Так же нами было выявлено, что оперативные роды в 2 раза чаще отмечены у женщин, которые получали только прогестерон в сравнении с группой с акушерским пессарием доктора Арабин ($\chi^2=2,469$, $p=0,040$). В нашем исследовании выявлены статистически значимые различия частоты кровотечений в родах: так в группе контроля это осложнение в 7 раз превышало показатели основной группы - 24,4 % (12/49) и 3,5 % (3/85) соответственно, ($\chi^2=8,805$, $p=0,003$), в основном за счет гипотонических кровотечений и 16,5% (8/49), а также

случаев осложнения течения послеродового периода в виде placenta increta -6,1% (6/49), в сравнении с I гр, где данная патология отсутствовала.

Закключение

Таким образом, применение акушерского пессария доктора Арабин в сочетании с прогестероном в группе беременных высокого риска уменьшает риск развития преждевременных родов в 2 раза.

Применение комплексного подхода (пессарий доктора Арабин в сочетании с прогестероном) в группе беременных высокого риска в 1,5 раза снижает вероятность развития кровотечения во второй половине беременности и в родах, в 2 раза сокращает количество оперативных родов.

Преимуществами данного метода являются его атравматичность, безопасность, высокая эффективность (85 %) и комплаентность.

Литература / References

1. Егорова ЯА, Рыбалка АН. Разгружающий акушерский пессарий как дополнение к лечению истмико-цервикальной недостаточности. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2014;2(14):17-21. [Egorova YaA, Rybalka AN. Unloading obstetric pessary as an adjunct to treatment of isthmic-cervical insufficiency. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2014;2(14):17-21. (In Russian)]. DOI : 10.11603/24116-4944.2015.1.4700.

2. Стрижакова АН, Давыдова АИ, Игнатко ИВ, Белоцерковцева ЛД. Невынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение. Клиническое руководство. М.: ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; 2011. 72 с. [Strizhakova AN, Davydova AI, Ignatko IV, Belotserkovtseva LD. Pregnancy miscarriage: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Clinical Guidelines*. М.: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2011. 72 p. (In Russian)]

3. Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18-21 марта 2015г. Информационное письмо). М.: Редакция журнала Status Preasens; 2015. 4с. [Prevention of miscarriage and premature birth in the modern world. Resolution of the Expert Council in the framework of the 16th World Congress on Human Reproduction (Berlin, March 18-21 2015. Information mail). Moscow: StatusPreasens; 2015. 4 p. (In Russian)]

4. Скорнякова ЛМ, Коликов АИ. Особенности родоразрешения беременных с предлежанием плаценты. В кн.: Материалы 4-го съезда акушер-гинекологов России. Москва; 2008. 618 с. [Skornyakova LM, Kolikov AI. Features of delivery of pregnant women with placenta previa. In: Materials of 4th Congress of Obstetricians and Gynecologists of Russia. Moscow; 2008. 238-239. (In Russian)]

5. Сидельникова ВМ, Сухих ГТ. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: Издательство Медицинское информационное агентство; 2010. 534с. [Sidel'nikova VM, Sukhikh GT. Incomplete pregnancy. A Guide for Practitioners. Moscow: MIA; 2010. 534 p. (In Russian)]

6. Журавлёв АЮ, Журавлёв ЮВ, Дроздов СА, Кичигина ВВ. Течение беременности и родов при коррекции ИЦН с помощью акушерского пессария. В кн.: Репродуктивная функция женщин Беларуси в современных экологических условиях: сборник научных работ VI съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Беларуси. Минск; 1997:146-50. Zhuravlev AYU, Zhuravlev YUV, Drozdov SA, Kichigina VV. [Pregnancy and childbirth in the correction with CIN with obstetric pessary. In: The reproductive function of women of Belarus in modern environments. Collection of Scientific Works of the VI Congress of Obstetricians - Gynecologists and Neonatologists of Belarus. Minsk.: 2007:146-50. (In Russian)]

7. Баринов СВ, Шамина ИВ, Лазарева ОВ, Ралко ВВ, Шкабарня ЛЛ, Дудкова ГВ, Клементьева ЛЛ, Владимирова ОВ. Комплексный подход к ведению пациенток с применением акушерского пессария доктора Арабин у беременных группы высокого риска по развитию преждевременных родов. *Акушерство и гинекология*. 2016;(1):93-100. [Barinov SV, Shamina IV, Lazareva OV, Ralko VV, Shkabarnya LL, Dudkova GV, Klement'eva LL, Vladimirova OV. Integrated approach to the management of patients with the use of Dr. Arabin obstetric pessary at pregnant women of the high-risk group of premature delivery. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(1):93-100. (In Russian)]

8. Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, Walker P, Patnick J, Sasieni P. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *British Medical Journal*. 2012;(345):5174. DOI:10.1136/bmj.e5174.

9. Nam KH, Know JY, Kim YH, Park YW. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2010;21(225). DOI: 10.3802/jgo.2010.21.4.225.

10. Berghella V, Keeler SM, To MS, Althuisius SM, Rust OA. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;35(4):468-73. DOI:10.1002/uog.7547.

11. Liu L, Johnson H, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn J, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black R. Global, regional and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;(379):2151-61. DOI:10.1016/s0140-6736(12)60560-1.

12. Zimerman AL, Neeman O, Wiener Y, Maymon R, Arie H. First year experience using arabin cervical pessary with intravaginal micronized progesterone for the prevention of preterm birth in patients with mid-trimester short cervix. *Harefuah*. 2014;153(2):79-82.

13. Goya M, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz B, Bello-Muñoz JC, Llorba E, Higuera T, Cabero L, Carreras E. The Pesarío Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;(379):1800-1806.

14. Liem SMS, van Pampus MG, Mol BWJ, Bekedam DJ. Cervical Pessaries for the Prevention of Preterm Birth: A Systematic Review. *Obstetrics and Gynecology International*. 2013;(2013):1-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/576723>.

15. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *Journal of Perinatal Medicine*. 2003;(31):122-33.

16. Jorde A, Kastli K, Hamann B, Pockrandt H. Detection of changes of the vaginal flora due to supporting pessary treatment during pregnancy. *Zentralblatt fur Gynakologie*. 1983;105(13):855-62.

Сведения об авторах

Шамина Инна Васильевна, к.м.н., ассистент, Омский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; тел.: +7(3812)240658; e-mail: innadocsever@rambler.ru

Тирская Юлия Игоревна, д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; тел.: +7(3812)240658; e-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

Лазарева Оксана Вячеславовна, к.м.н., ассистент, Омский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; тел.: +7(3812)240658; e-mail: lazow@mail.ru

Ледовских Инна Олеговна, врач, Перинатальный центр «Областная клиническая больница»; адрес: Российская Федерация, 644111 г. Омск, ул. Березовая 3; тел.: +7(3812)359115; e-mail: innaledo@mail.ru

Дудкова Галина Владимировна, врач, Перинатальный центр «Областная клиническая больница»; адрес: Российская Федерация, 644111 г. Омск, ул. Березовая 3; тел.: +7(3812)359115; e-mail: akusheromsk@rambler.ru

Фрикель Екатерина Александровна, врач, Перинатальный центр «Областная клиническая больница»; адрес: Российская Федерация, 644111 г. Омск, ул. Березовая 3; тел.: +7(3812)359115; e-mail: kkrk@rambler.ru

Дворецкая Виктория Викторовна, врач, Перинатальный центр «Областная клиническая больница»; адрес: Российская федерация, 644111 г. Омск, ул. Березовая 3; тел.: +7(3812)359115; e-mail: akusheromsk@rambler.ru

Шишкина Мария Ильинична, врач, Перинатальный центр «Областная клиническая больница»; адрес: Российская федерация, 644111 г. Омск, ул. Березовая 3; тел.: +7(3812)359115; e-mail: akusheromsk@rambler.ru

Атаманенко Ольга Юрьевна, врач, Перинатальный центр «Областная клиническая больница»; адрес: Российская федерация, 644111 г. Омск, ул. Березовая 3; тел.: +7(3812)359115; e-mail: akusheromsk@rambler.ru

Талыбова Эльвира Низами кызы, врач-интерн, Омский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; тел.: +7(3812)240658; e-mail: elvira_talybova@mail.ru

Author information

Inna V. Shamina, Cand. Med. Sci., Assistant, Omsk State Medical University; Address: 12, Lenin Str., Omsk, Russian Federation 644043; Phone: +7(3812) 240658; e-mail: innadocsever@rambler.ru

Yulia I. Tirskaya, Dr. Med. Sci., Assistant professor, Omsk State Medical University; Address: 12, Lenin Str., Omsk, Russian Federation 644043; Phone: +7(3812) 240658; e-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

Oksana V. Lazareva, Cand. Med. Sci., Assistant, Omsk State Medical University; Address: 12, Lenin Str., Omsk, Russian Federation, 644043; Phone: +7(3812) 240658; e-mail: lazow@mail.ru

Inna O. Ledovskikh, doctor, Perinatal Center of the Regional Clinical Hospital; Address: 3, Beryezovaya Str., Omsk, Russian Federation 644111; Phone: +7(3812) 359115; e-mail: innaledo@mail.ru

Galina V. Dudkova, doctor, Perinatal Center of Regional Clinical Hospital; Address: 3, Beryezovaya Str., Omsk, Russian Federation 644111; Phone: +7(3812) 359115; e-mail: akusheromsk@rambler.ru

Ekaterina A. Frikel', doctor, Perinatal Center of the Regional Clinical Hospital; Address: 3, Beryezovaya Str., Omsk, Russian Federation 644111; Phone: +7(3812) 359115; e-mail: kkrk@rambler.ru

Viktoria V. Dvoretzskaya, doctor, Perinatal Center of the Regional Clinical Hospital; Address: 3, Beryezovaya Str., Omsk, Russian Federation 644111; Phone: +7(3812) 359115; e-mail: akusheromsk@rambler.ru

Maria I. Shishkina, doctor, Perinatal Center of the Regional Clinical Hospital; Address: 3, Beryezovaya Str., Omsk, Russian Federation 644111; Phone: +7(3812) 359115; e-mail: akusheromsk@rambler.ru

Olga Yu. Atamanenko, doctor, Perinatal Center of Regional Clinical Hospital; Address: 3, Beryezovaya Str., Omsk, Russian Federation 644111; Phone: +7(3812) 359115; e-mail: akusheromsk@rambler.ru

Elvira N. Talybova, resident doctor, Omsk State Medical University; Address: 12, Lenin Str., Omsk, Russian Federation 644043; Phone: +7(3812) 240658; e-mail: elvira_talybova@mail.ru

Поступила 01.09.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

© ШПРАХ В. В., КОСТИНА У. С.

УДК: 616.8-002.6-039.11:616.98:578.828Н1V

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-66-71

ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

В. В. Шпрах¹, У. С. Костина^{1,2}

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск 664049, Российская Федерация

²Иркутский областной кожно-венерологический диспансер, Иркутск 664003, Российская Федерация

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа частоты развития, тяжести клинического течения раннего нейросифилиса (РНС), а также эффективности его специфической терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов (основная группа) и у лиц без ВИЧ-инфекции (группа сравнения).

Материал и методы. Представлены результаты сравнительного анализа частоты развития, тяжести клинического течения РНС, а также эффективности его специфической терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов (основная группа) и у лиц без ВИЧ-инфекции (группа сравнения) в Иркутской области. В основную группу входило 85 пациентов с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции, в группу сравнения – 1006 пациентов с сифилисом без ВИЧ-инфекции, которые находились на стационарном лечении в Иркутском областном кожно-венерологическом диспансере (ИОКВД) в период с 2000г. по 2016г.

Результаты. Выявлено, что РНС развивался в 1,5 раза чаще (в 87,0 % в основной группе и в 56,6 % в группе сравнения), протекал в виде клинических форм с более выраженным неврологическим дефицитом и хуже поддавался специфической терапии в основной группе, чем в группе сравнения.

Заключение. РНС у ВИЧ-позитивных больных возникал раньше и чаще, протекал в виде более тяжелых клинических форм, а специфическая антибиотикотерапия отмечалась более низкой эффективностью по сравнению с больными сифилисом без ВИЧ-инфекции. Полученные результаты говорят о необходимости изменения тактики диагностики и оптимизации терапевтических подходов к лечению нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: ранний нейросифилис, ВИЧ-инфекция, сочетание раннего нейросифилиса и ВИЧ – инфекции, частота раннего нейросифилиса, клинические формы раннего нейросифилиса, терапия раннего нейросифилиса.

Для цитирования: Шпрах ВВ, Костина УС. Особенности раннего нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных больных. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(1): 66-71. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-66-71

PECULIARITIES OF EARLY NEUROSYPHILIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

V. V. Shprakh¹, U. S. Kostina^{1,2}

¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk 664049 Russian Federation

²Irkutsk Regional Dermatovenereologic Dispensary, Irkutsk 664003 Russian Federation

The aim of the research. The aim of this study was to compare the frequency of development, the severity of the clinical course of early neurosyphilis (RNS), and the efficacy of its specific therapy in HIV-infected patients (main group) and in persons without HIV infection (comparison group).

Material and methods. The results of a comparative analysis of the frequency of development, the severity of the clinical course of the RNS, and the effectiveness of its specific therapy in HIV-infected patients (the main group) and in people without HIV infection (comparison group) in the Irkutsk region are presented. The main group consisted of 85 patients with a combination of syphilis and HIV infection, in the comparison group - 1006 patients with syphilis without HIV who were hospitalized at the Irkutsk Regional Dermatovenereologic Dispensary in period from 2000 to 2016.

Results. It was revealed that RNS was developed 1.5 times more often (in 87.0 % in the main group and in 56.6 % in the comparison group), proceeded in the clinical forms with a more pronounced neurologic deficit and was worse succumbed for specific therapy in the main group than in group of comparison.

Conclusion. RNS in HIV-positive patients occurred earlier and more often, was in the severe clinical forms, and specific antibiotic therapy was marked with lower efficacy compared with syphilis patients without HIV infection. The obtained results indicate the need to change the tactics of diagnosis and optimize the therapeutic approaches to the treatment of neurosyphilis in HIV-infected patients.

Key words: early neurosyphilis, HIV infection, combination of early neurosyphilis and HIV infection, frequency of early neurosyphilis, clinical forms of early neurosyphilis, early neurosyphilis therapy.

Citation: Shprakh VV, Kostina US. Peculiarities of early neurosyphilis in HIV-infected patients. *Siberian Medical Review.* 2018;(1): 66-71. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-66-71

Введение

Заболеваемость нейросифилисом в Иркутской области с 2000 по 2016 г. также, как и в целом по России, имеет тенденцию неуклонного роста [1-3]. Так, в 2000 г. в Иркутской области не было зарегистрировано ни одного случая нейросифилиса, а в 2015 г. таких пациентов состояло на учете уже 194. В настоящее время эпидеми-

ологическая ситуация в Иркутской области характеризуется ростом заболеваемости нейросифилисом. В то же время, на фоне увеличения количества регистрируемых случаев нейросифилиса происходит неуклонный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Так, по данным СПИД-центра г. Иркутска за 2016 г., Иркутская область занимает второе место в Российской Федерации по за-

болеваемости ВИЧ-инфекцией. Почти 1,5 % населения Иркутской области инфицированы ВИЧ. На начало 2017 года здесь было 49 494 чел. ВИЧ-инфицированных, на начало июня 2017 г. зарегистрировано уже 51 278 человек с диагнозом ВИЧ-инфекция. При такой эпидемиологической обстановке в практике неврологов и дерматовенерологов стали все чаще встречаться случаи сочетания нейросифилиса и ВИЧ-инфекции [4, 5].

Материал и методы

Для получения результатов статистического анализа использовался отбор основной и контрольной групп из генеральной совокупности, который осуществлялся с помощью серийной выборки. Было проведено сравнение двух групп пациентов. В первую группу входило 85 пациентов с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции (далее – основная группа), во вторую – 1006 пациентов с сифилисом без ВИЧ-инфекции (далее – группа сравнения), которые находились на стационарном лечении в Иркутском областном кожно-венерологическом диспансере (ИОКВД) в период с 2000 по 2016 гг. В основной группе из 85 человек 41 пациент к моменту поступления в ИОКВД уже состоял на учете в СПИД-центре и сообщил о наличии ВИЧ-инфекции и свой эпидемиологический номер при сборе анамнеза, а 44 пациента включались в группу после получения положительного результата иммунного блоттинга после скрининга в стационаре ИОКВД. Обследование включало в себя осмотр дерматовенеролога, невролога, серологическое исследование крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Все пациенты находились в стационарном отделении ГБУЗ ОКВД г. Иркутска под наблюдением невролога на протяжении 20 дней с момента поступления. Осмотр невролога проводился ежедневно.

Для постановки диагноза раннего нейросифилиса (РНС) учитывались следующие показатели ликвора [6]: количество форменных элементов (цитоз), содержание белка, наличие суммарных антител (Ig G) к *Treponema Pallidum*, определяемых методом иммуноферментного анализа (ИФА), реакция микропреципитации (РМП), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА). Если от момента начала заболевания до момента постановки диагноза проходило менее пяти лет, то пациенту выставлялся диагноз раннего нейросифилиса. При сроках заражения от пяти лет и более пациент наблюдался с диагнозом позднего нейросифилиса и не включался в дизайн исследования. Для определения формы нейросифилиса использовалась классификация К. Р. Аствацатурова. Количественные признаки проверяли на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В тех случаях, когда распределение статистически значимо ($p < 0,005$) отличалось от нормального (гауссова), использовали непараметрические методы статистики. Описание количественных признаков при нормальном распределении в группах сравнения представлено в виде M , где M – средняя арифметическая. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (в %) значений. Для

оценки статистической значимости различий качественных данных при наличии в таблице сопряженности всех абсолютных значений более 10 использовали критерий χ^2 , при наличии абсолютных значений в таблице сопряженности от 5 до 10 – критерий χ^2 с поправкой Йейтса, а при наличии абсолютных значений менее 5 – точный критерий Фишера. Изменения считались статистически значимыми при $p < 0,005$.

Результаты и обсуждение

Всего с 2000 по 2015 гг. в Иркутской области было зарегистрировано 643 случая РНС. Из них РНС сочетался с ВИЧ-инфекцией в 74 случаях. За анализируемый период количество случаев РНС возросло в 6,8 раз: с 31,4 случая в год (за 2000-2012 гг.) до 214,3 случая в год (за 2013 – 2015 гг.). Столь значительное увеличение вновь зарегистрированных случаев РНС может быть объяснено несколькими причинами. Во-первых, по статистическим данным областного кожно-венерологического диспансера (ОКВД) г. Иркутска в последние годы происходит патоморфоз сифилитической инфекции с увеличением числа скрытых и асимптомных форм заболевания [7]. Отсутствие кожных проявлений сифилиса можно объяснить тем, что в части случаев бледная трепонема уже на начальных стадиях инфицирования проникает через гематоэнцефалический барьер, вызывая хронический подострый лептоменингит. Эта гипотеза подкрепляется результатами анализа проведенных исследований с ЦСЖ у пациентов с ранним скрытым сифилисом. У 45,8 % обследуемых (71 из 155 человек) был лабораторно подтвержден РНС на начальных стадиях заболевания. Во-вторых, ранее ведущую роль в заражении ВИЧ-инфекцией играло внутривенное употребление наркотических веществ. В настоящее время все большую значимость приобретает половой путь передачи ВИЧ-инфекции. Как следствие этого, происходит рост случаев одновременного заражения пациентов сифилисом и ВИЧ-инфекцией, что ведет к более раннему вовлечению нервной системы в процесс специфического воспаления. Полученные нами данные позволяют предположить не просто более тяжелое течение сифилиса на фоне ВИЧ-инфекции, а развитие заболевания по типу суперинфекции с возникновением клинических форм, более характерных для позднего нейросифилиса, малой эффективностью проводимой терапии и неблагоприятным прогнозом в плане развития необратимого неврологического дефекта.

В основной группе было проанализировано 85 случаев сочетания сифилиса и ВИЧ-инфекции. Диагноз РНС был подтвержден в 74 случаях, что составило 87 % от пропунктированных. В группе сравнения люмбальную пункцию с целью исключения специфического поражения головного мозга провели 1006 пациентам. Положительные реакции на нейросифилис были выявлены в 569 случаях, что составило 56,6 % от всех наблюдаемых пациентов группы сравнения. Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о статистически значимом более частом проникновении бледной трепонемы через

гематоэнцефалический барьер с развитием воспаления сосудов, оболочек и вещества головного мозга у пациентов с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции по сравнению с больными сифилисом без последней, что делает необходимым проведение люмбальной пункции всем ВИЧ-позитивным пациентам с сифилисом для своевременного выявления нейросифилиса и раннего начала специфической терапии до возникновения стойкого неврологического дефицита.

На основании данных анамнеза был проведен анализ частоты возникновения РНС в основной группе и группе сравнения в зависимости от длительности заболевания. Все пациенты были разделены на группы со сроком от момента предполагаемого заражения до момента постановки диагноза сифилиса от нескольких месяцев до 5 лет с шагом в один год. Результаты указанного анализа отражены в таблице (табл.1).

Таблица 1

Сравнительный анализ положительных результатов специфических серологических тестов с ЦСЖ в основной группе и группе сравнения в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания, год	Основная группа (n=85)			Группа контроля (n=1006)			p
	всего	NS подтвержден		всего	NS подтвержден		
		Кол-во, чел	%		Кол-во, чел	%	
0-1	43	40	93	32	12	37,5	<0,001
1-2	21	18	85,7	151	58	38,4	<0,001
2-3	15	12	80,0	517	222	42,9	<0,01
3-4	4	3	75	306	203	66,3	>0,05
4-5	2	1	50	86	74	86	>0,05
Всего	85	74	87	1006	569	56,6	>0,05

У ВИЧ-инфицированных пациентов РНС подтверждался наиболее часто в течение первого года с момента заражения сифилисом (93 %). В последующие изучаемые периоды значимого снижения частоты выявления обнаружено не было, и частота возникновения РНС в основной группе оставалась стабильно высокой (75 %-87 %) на протяжении большинства изучаемых периодов. Резкое снижение частоты развития до 50 % в период 4-5 лет от момента заражения сифилитической инфекцией можно объяснить низкой численностью выборки (2 человека). Низкая численность данной анализируемой группы обусловлена тем, что пациенты, имеющие в качестве сопутствующего заболевания ВИЧ-инфекцию, находятся в группе повышенного риска развития специфической патологии нервной системы, и люмбальная пункция проводится у них в большинстве случаев в первые 1-3 года от момента выявления заболевания. Исключения составляют лишь случаи позднего самостоятельного обращения пациента за медицинской помощью или неоднократный отказ

от проведения люмбальной пункции. Ясно, что при увеличении численности пациентов с длительностью течения сифилиса 4-5 лет частота выявления приблизилась бы к средним значениям в основной группе в целом или превысила его. Более раннее и частое вовлечение в процесс специфического воспаления нервной системы в основной группе можно объяснить сходными звеньями патогенеза ВИЧ-инфекции и сифилитической инфекции. Одной из основных систем защиты от инфекций являются лимфоциты, разнообразные субпопуляции которых обеспечивают запоминание патогена и усиление иммунного ответа на повторное его введение. Известно, что у больных нейросифилисом уровень содержания в крови почти всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов существенно снижен. Глубокие изменения в клеточном звене иммунитета связаны в данном случае со снижением CD2-зависимой альтернативной активацией Т-клеток. При этом происходит уменьшение содержания такого важного раннего маркера активации, как CD25, обеспечивающего формирование высокоаффинного рецептора на поверхности клеток для ИЛ2, основным биологическим эффектом которого является стимуляция пролиферации Т-клеток [8]. На этом фоне ВИЧ-инфекция поддерживает состояние хронической активации иммунной системы, которое характеризуется активацией В- и Т-лимфоцитов и повышенными уровнями противовоспалительных цитокинов и хемокинов. Генерализованная активации иммунной системы позволяет ВИЧ стимулировать собственную репликацию, поскольку вирус инфицирует преимущественно активированные лимфоциты CD4. Таким образом, ВИЧ быстро запускает порочный круг, который способствует прогрессированию заболевания, а в сочетании с сифилитической инфекцией происходит взаимное отягощение заболеваний, что приводит к раннему проникновению бледной трепонемы через гематоэнцефалический барьер и вовлечению в процесс воспаления сосудов и оболочек головного мозга.

Изучение частоты выявления РНС в группе сравнения в зависимости от длительности течения заболевания позволило выявить следующую закономерность: чем дольше протекает заболевание, тем выше вероятность возникновения нейросифилиса. Достоверно известно, что в раннем и отдаленном периодах нейросифилиса имеют место неврологические нарушения, выраженность которых зависит от длительности заболевания. В данном случае аутоиммунный характер механизма повреждения нервной ткани с процессами демиелинизации [9, 10] обуславливает вовлечение как сосудистой стенки, так и собственно мозговой ткани, и чем дольше этот механизм реализуется, тем грубее будет приобретенный неврологический дефицит.

Сравнительный анализ частоты возникновения различных клинических форм [11] РНС в основной и контрольной группах выявил между ними значимые различия (табл. 2).

Таблица 2
Клинические формы РНС в основной группе и группе сравнения

Форма нейросифилиса	Основная группа (n=74)		Группа сравнения (n=569)		p
	Кол-во, чел.	%	Кол-во, чел.	%	
Скрытый (асимптомный) нейросифилис	30	40,5	455	80	<0,001
Острый генерализованный сифилитический менингит	6	8,1	17	2,9	<0,05
Базальный менингит	21	28,4	28	5	<0,01
Сифилитическая гидроцефалия	-	-	15	2,6	-
Ранний менингovasкулярный сифилис	7	9,5	21	3,7	<0,05
Сифилитические невриты и полиневриты	1	1,4	10	1,8	>0,05
Сифилитический менингомиелит	2	2,7	12	2,1	>0,05
Сифилитическое поражение уха и глаза *	-	-	11	1,9	-
Ретробульбарный неврит	7	9,5	0	0	-

Примечания: *лабиринтит, ирит, иридоциклит, увеит, хориоретинит, хорионеврит.

Диагноз асимптомного нейросифилиса выставлялся в тех случаях, когда по данным неврологического осмотра у больных не было обнаружено каких-либо признаков вовлечения нервной системы, но в ЦСЖ присутствовали характерные для нейросифилиса отклонения. Данная форма регистрировалась преимущественно у пациентов группы сравнения и составила 80 % от всех регистрируемых форм в этой группе. В основной группе скрытый нейросифилис диагностировался гораздо реже (40,5 %; $p < 0,001$).

Подъем высокой температуры, выраженный цефалгический синдром, рвота и головокружение в сочетании с симптомами менингизма при положительных ликвородиагностических тестах на сифилис служили основанием для постановки диагноза острого генерализованного менингита. Данная клиническая форма РНС встречалась в 8,1 % случаев в основной и в 2,9 % случаев в группе сравнения ($p < 0,05$).

Базальный менингит характеризуется поражением отдельных участков оболочек головного мозга, чаще всего в области его основания. Базальный менингит в основной группе встречался в 28,4 %, тогда как в контрольной группе – в 5 % ($p < 0,01$).

Ранний менингovasкулярный сифилис встречался более чем в два раза чаще в основной группе, чем в группе сравнения (9,5 % и 3,7 % соответственно; $p < 0,05$). Пациенты из основной группы имели более выраженный неврологический дефицит (бульбарный паралич, дизартрия, выраженный гемипарез и гемигипестезия, выраженный вестибуло-атактический синдром), чем па-

циенты группы сравнения (легкий гемипарез и гемигипестезия).

Достоверных различий между частотой встречаемости сифилитических невритов и полиневритов в основной группе и группе сравнения выявлено не было (1,4 % и 1,8 % соответственно; $p > 0,05$).

Сифилитический менингомиелит встречался в 2,7 % случаев в основной группе и в 2,1 % – в группе сравнения ($p > 0,05$).

Сифилитическое поражение уха и глаза [12] встречалось в 1,9 % случаев только в группе сравнения в виде ирита, иридоциклита, увеита и хориоретинита, а изолированное поражение зрительного нерва в виде ретробульбарного неврита (9,5 % случаев) было зафиксировано лишь среди пациентов основной группы, что позволяет предположить уязвимость и раннее вовлечение у них в воспалительный процесс зрительных нервов.

Результаты исследования, указывают, что при сочетании РНС и ВИЧ – инфекции специфическое поражение нервной системы характеризуется развитием клинических форм РНС с более выраженным и часто необратимым неврологическим дефектом (базальный менингит, генерализованный сифилитический менингит, ранний менингovasкулярный сифилис, ретробульбарный неврит). Эти клинические формы встречались у 55 % больных с ВИЧ-ассоциированным РНС, тогда как у пациентов с РНС без ВИЧ-инфекции такие формы выявлялись в 12 % случаев, т.е. в 4,6 раза реже ($p < 0,01$).

Для объективной оценки эффективности проведенной терапии и решения вопроса о необходимости проведения дополнительного курса антибиотикотерапии использовались РМП и ИФА Ig G ликвора через один год после лечения. В связи с тем, что некоторая часть пациентов после постановки диагноза и проведенного лечения не выполняют рекомендации по лабораторному контролю заболевания, были изучены результаты лечения у 56 человек из основной группы и 265 человек из группы сравнения. Для сравнительной характеристики эффективности лечения использовали два значения: 1 – РМП крови, ИФА ликвора при выписке, 2 – РМП крови, ИФА ликвора при контроле через один год. При анализе результатов снижением считалось уменьшение титра РМП крови через год после проведенного лечения в два и более раз по сравнению с РМП при выписке. Пациент относился к группе снижения ИФА, если значения ИФА при контроле через один год были меньше значений ИФА после выписки. При превышении значений РМП, ИФА через год по сравнению со значениями РМП, ИФА при выписке динамика РМП учитывалась в графе повышение. Если значения ИФА и РМП не изменялись, то пациент учитывался в группе без динамики лабораторных показателей.

Полученные результаты (табл. 3, табл.4) указывают, что у пациентов с сочетанием РНС и ВИЧ-инфекции более чем в половине случаев проведенная специфическая антибиотикотерапия оказалась неэффективной и им требовалось проведение дополнительного курса лече-

ния. Обращает на себя внимание, что среди пациентов без динамики показателей по РМП в основной группе значения ИФА выросло, что говорит о персистенции инфекции и необходимости проведения дополнительного курса антибиотикотерапии.

Таблица 3

Негативация РМП крови через один год после проведенного лечения в основной группе и группе сравнения

Динамика РМП	Основная группа (n=56)		Группа сравнения (n=265)		p
	Кол-во, чел	%	Кол-во, чел	%	
Снижение	11	19,7	226	85,3	<0,001
Повышение	27	48,2	5	1,9	<0,01
Без динамики	18	32,1	34	12,8	<0,05

Таблица 4

Значения ИФА ликвора через один год после проведенного лечения в основной группе и группе сравнения

Динамика ИФА	Основная группа (n=56)		Группа контроля (n=265)		p
	Кол-во, чел	%	Кол-во, чел	%	
Снижение	21	37,5	241	90,9	<0,001
Повышение	34	60,7	24	9,1	<0,001
Без динамики	1	1,8	-	-	-

В группе сравнения количество пациентов с повышением титра РМП и значений ИФА было в 6 раз меньше, чем в основной группе (9,1 % и 60,7 % соответственно: $p < 0,001$). Случаи отсутствия динамики титра РМП можно объяснить истинной серорезистентностью, а повышение значений ИФА и РМП в группе пациентов без ВИЧ-инфекции обусловлено не всегда достаточной эффективностью антибиотикотерапии ввиду низкой проницаемости ГЭБ для бензилпенициллина натриевой соли.

Заключение

Таким образом, у пациентов с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции по сравнению с больными сифилисом без ВИЧ-инфекции имелись более раннее и частое возникновение РНС, более тяжелые его клинические формы, а также отмечалась более низкая эффективность специфической антибиотикотерапии. Все это требует углубленного обследования больных сифилисом в сочетании с ВИЧ-инфекцией с обязательным проведением ликвородиагностики даже при отсутствии объективных симптомов неврологического дефицита.

Литература / References

1. Кубанова АА, Лесная ИН, Кубанов АА, Мелехина ЛЕ, Каспирович МА. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;5:4-21. [Kubanov AA, Lesnaya IN, Kubanov

AA, Melekhina LE, Kaspirovich MA. The analysis of an epidemiological situation and the loudspeaker of incidence of infections, sexually transmitted, and dermatologists in the territory of Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venereologii*. 2015;(5):4-21. (In Russian)]

2. Anshu A, Cheng CL, Chee SP. Syphilitic uveitis: an Asian perspective. *British Journal of Ophthalmology*. 2008;92(5):594-597. DOI: 10.1136/bjo.2007.133843

3. Катунин ГЛ, Мелехина ЛЕ, Фриго НВ, Ротанов СВ, Китаева НВ, Лесная ИН. Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;(3):18-26. [Katunin GL, Melekhina LE, Frigo NV, Rotanov SV, Kitaeva NV, Lesnaya IN. Analysis of the neurosyphilis incidence rate and quality of laboratory diagnostics in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venereologii*. 2011;(3):18-26. (In Russian)]

4. Arendt G, Nolting T. Neurological complications of HIV infection. *Nervenarzt*. 2008;12(79):1449-1462

5. Костина УС, Шпрах ВВ. Случаи раннего нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;(3):129-132. [Kostina US, Shprakh VV. Cases of HIV-infected patients early neurosyphilis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015;(3):129-132. (In Russian)]

6. Новиков ЮА, Долгих ТИ, Кидалов МБ, Радул ЕВ, Филиппов СО, Новгородова ТИ. Клинико-серологические параллели в диагностике нейросифилиса. *Омский Научный вестник*. 2012;1:43-46. [Novikov YuA, Dolgikh TI, Kidalov MB, Raul EV, Filippov SO, Novgorodova TI. Diagnosis of neurosyphilis: clinically and serological controversies. *Omsk Scientific Bulletin*. 2012;1:43-46. (In Russian)]

7. Колоколова АМ, Колоколов ОВ, Абрамова ТП. Патоморфоз клинических проявлений нейросифилиса. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;(2):463-69. [Kolokolova AM, Kolokolov OV, Abramova TP. Pathomorphosis of the clinical manifestations of neurosyphilis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;(2):463-69. (In Russian)]

8. Чухловина МЛ, Бичун ЕА. Иммунологические аспекты нейросифилиса. *Инфекция и иммунитет*. 2015;2:131-136. [Chukhlovina ML, Bichun EA. Immunological aspects of neurosyphilis. *Infection and Immunity*. 2015;(2):131-136. (In Russian)]

9. Прохоренков ВИ, Максимов АС, Обухов АП, Гимодеева ТЕ. Современные представления об иммунных изменениях при сифилисе. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;(4):20-27. [Prokhorenkov VI, Maksimov AS, Obukhov AP, Gimadeeva IE. Modern ideas about immune changes in syphilis. *Siberian Medical Review*. 2014;(4):20-27. (In Russian)]

10. Казиев АХ, Гочияева МС, Карпов СМ, Кубрин ЕА. Клинико-иммунологические сопоставления в ранние и поздние периоды нейросифилиса. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2010;(2):209-212. [Kaziev AH, Gochiyayev MS, Karpov SM, Kubrin EA. Clinical and immunological Association in early and late periods of neurosyphilis. *Health*

and Education in XXI Century. 2010;(2):209-212. (In Russian)]

11. Колоколов ОВ, Шоломов ИИ, Бакулев АЛ, Кравченя СС, Колоколова АМ. Нейросифилис: проблемы диагностики и классификации. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010;6(3):632-636. [Kolokolov OV, Sholomov II, Bakulev AL, Kravchenya SS, Kolokolov AM. Neurosyphilis: problems of diagnostics and classification. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;6(3):632-636. (In Russian)]

12. Колбенева ИО, Каменских ТГ, Колоколов ОВ, Бакулев АЛ, Колоколова АМ. Зрительные нарушения у больных скрытым сифилисом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;(2):460-463. [Kolbeneva IO, Kamenskikh TG, Kolokolov OV, Bakulev AL, Kolokolova AM. Visual impairment in patients with latent syphilis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;(2):460-463. (In Russian)]

Сведения об авторах

Шпрах Владимир Викторович, д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952)465326, e-mail: irkmapo@irk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>.

Костина Ульяна Сергеевна, аспирант, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; врач, Иркутский областной кожно-венерологический диспансер, адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Фурье, 2; тел.: 89149465382; e-mail: Kostina.uliyana2015@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5288-6964>

Author information

Vladimir V. Shprakh, Dr. Med. Sci., Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, Yubileiny microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: + 7 (3952)465326, e-mail: irkmapo@irk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>.

Ulyana S. Kostina, Postgraduate Student, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, Yubileiny microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Irkutsk Regional Dermatovenereologic Dispensary; Address: 2, Furrye Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation; Phone: + 79149465382; e-mail: Kostina.uliyana2015@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5288-6964>

Поступила 27.11.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

Мнение по проблеме / Opinion about the problem



© КЕРЧЕВА М. А., РЯБОВА Т. Р., ГУСАКОВА А. М., РЯБОВ В. В.

УДК: 616.127-005.8-03: 616.124.2-008

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-71-78

ВЛИЯНИЕ ДОКСИЦИКЛИНА НА РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПЕРВИЧНЫМ ПЕРЕДНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

М. А. Керчева¹, Т. Р. Рябова¹, А. М. Гусакова¹, В. В. Рябов^{1,2,3}

¹Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск 634009, Российская Федерация

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050, Российская Федерация

³Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск 634050, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить влияние дополнительного краткосрочного назначения доксициклина на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖР) у больных острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспST).
Материал и методы. Включен 21 пациент с острым первичным передним Q-ИМспST, поступившие в отделение и прошедшие процедуру коронарорентрикулографии в течение первых 24-х часов от начала заболевания. Эхокардиографию и определение маркеров дегградации межклеточного матрикса проводили на 1-е (T1), 3-и (T2), 7-е (T3), 14-е сутки (T4) и через 6 месяцев после острого ИМ (T5). Сразу после включения в исследование «методом конвертов» определяли больных, которым назначали доксициклин в течение первых 7 суток.
Результаты. Выявлено значимое снижение матриксной металлопротеиназы (ММП)-9 и повышение ММП-3 уже к T3, продолжающееся до T5 ($p < 0,05$). Динамика ММП-2, как и ТИМП1 не выявлено. Соотношение ММП9/ТИМП1 снизилось с T2 к T3 ($p < 0,05$). Концентрация С-концевого тепепептида снизилась уже к T4 ($p < 0,05$). Выявлена связь конечного систолического объема (КСО) ЛЖ и диастолического (КДО) ЛЖ с уровнем ММП-9 в точке T5 ($r = 0,81$, $r = 0,77$, $p < 0,05$, соответственно). В группе с дополнительным назначением доксициклина отмечено повышение уровня ММП-3 к T3, продолжающееся до T5, и снижение С-концевого тепепептида с T1 к T5 ($p < 0,05$). В группе с назначением стандартной терапии ИМ - повышение уровня ММП-2 с T3 к T5, значимое снижение ММП-9 с T1 к T5, соотношение ММП9/ТИМП1, напротив намного ниже в точке T2 и T3 ($p < 0,05$). Показатели КДО в точке T5 и КСО ЛЖ в точке T3-5 были значимо больше в группе с дополнительным назначением доксициклина. В другой группе выявлена большая величина ФВ ЛЖ и апикальной ротации, меньшая величина ИНЛС, 2D глобальной продольной деформации и базальной ротации в ранние и отдаленные сроки после ИМ.

Заключение. Дополнительное назначение доксициклина пациентам с острым первичным передним ИМспST подавляет активность ММП-2 и повышает активность ММП-3 с 7-х суток к 6-ти месячному периоду наблюдения. Значимо снижает интенсивности распада коллагена I типа к 14-м суткам. Выявлено отсутствие влияния терапии доксициклином на уровень ММП-9 и развитие неблагоприятного ЛЖР.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, доксициклин, инфаркт миокарда, неблагоприятное ремоделирование левого желудочка.

Для цитирования: Керчева МА, Рябова ТР, Гусакова АМ, Рябов ВВ. Влияние доксициклина на развитие благоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 71-78. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-71-78

INFLUENCE OF DOXYCYCLINE ON DEVELOPMENT OF UNFAVORABLE LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ACUTE PRIMARY ANTERIOR MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION

M. A. Kercheva¹, T. R. Ryabova¹, A. M. Guskova¹, V. V. Ryabov^{1,2,3}

¹Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Institute for Cardiology, Tomsk 63009, Russian Federation

²Siberian State Medical University, Tomsk 634050, Russian Federation

³National Research Tomsk State University, Tomsk 634050, Russian Federation

The aim of the research. To assess the effect of additional short-term prescribing of doxycycline on the development of unfavorable left ventricular (LV) remodeling in patients with acute primary anterior myocardial infarction with ST segment elevation (IMspST).

Material and methods. Twenty-one patients with acute primary anterior Q-IMspST, admitted to the department and undergoing coronary ventriculography during the first 24 hours from the onset of the disease, were included. Echocardiography and the definition of degradation markers of the intercellular matrix were carried out at the 1st (T1), 3d (T2), 7th (T3), 14th (T4) days and 6 months after acute MI (T5). Immediately after inclusion in the study, the «envelope method» was used to determine patients who were prescribed doxycycline for the first 7 days.

Results. A significant decrease in matrix metalloproteinase (MMP) -9 and an increase in MMP-3 to T3, continuing to T5 ($p < 0.05$) was revealed. Dynamics of MMP-2, as well as TIMP1 is not revealed. The ratio of MMP9 / TIMP1 was decreased from T2 to T3 ($p < 0.05$). The concentration of the C-terminal telopeptide was decreased already to T4 ($p < 0.05$). The relationship between the end systolic volume (ESV) of the LV and the diastolic (EDV) LV with MMP-9 at T5 ($r = 0.81$, $r = 0.77$, $p < 0.05$, respectively) was found. In the group with additional doxycycline, there was an increase in the level of MMP-3 to T3, continuing to T5, and a decrease in the C-terminal telopeptide from T1 to T5 ($p < 0.05$). In the group with standard therapy of IM, an increase in the level of MMP-2 from T3 to T5, a significant decrease in MMP-9 from T1 to T5, the ratio of MMP9 / TIMP1, in contrast was much lower at T2 and T3 ($p < 0.05$). The parameters of EDV at point T5 and ESV of LV at T3-5 were significantly higher in the group with additional doxycycline. In the other group, a large amount of FV LV and apical rotation was detected, a smaller value of INLS, 2D global longitudinal deformation, and basal rotation at early and late times after IM.

Conclusion. The additional prescribing of doxycycline to patients with acute primary anterior IMspST suppresses the activity of MMP-2 and increases the activity of MMP-3 from the 7th day to the 6-month observation period. Significantly reduces the intensity of disintegration in the collagen I type to the 14th day. The absence of the effect of doxycycline therapy on the level of MMP-9 and the development of an unfavorable LVD was revealed.

Key words: matrix metalloproteinases, doxycycline, myocardial infarction, unfavorable left ventricular remodeling.

Citation: Kercheva MA, Ryabova TR, Guskova AM, Ryabov VV. Influence of doxycycline on development of unfavorable left ventricular remodeling in patients with acute primary anterior myocardial infarction with ST segment elevation. *Siberian Medical Review*.2018;(1): 71-78. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-71-78

Введение

Развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖР), несмотря на применение современной фармакоинвазивной стратегии ведения пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (спST), остается одной из наиболее частых причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у этой группы пациентов [1-4]. Прогностической ценностью в оценке риска развития неблагоприятного ЛЖР обладают, как клинические данные, такие как размер инфаркта, время реперфузии, локализация ИМ в передней стенке, так и данные результатов ультразвукового исследования сердца – фракция выброса (ФВ) ЛЖ, индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ, и его нового режима 2D speckle tracking эхокардиографии, а именно 2D глобальная продольная деформация [4-6]. Свой вклад в развитие неблагоприятного ЛЖР вносят и матриксные металлопротеиназы (ММП), наибольшей прогностической ценностью обладают ММП- 2, 3, 9 [7-11]. Повышение их активности ведет к более агрессивному распаду компонентов межклеточного матрикса, что способствует дальнейшему прогрессированию дилатации полости ЛЖ.

В настоящее время уже существуют исследования, подтверждающие способность доксициклина ингибировать представители семейства ММП. Однако в основном они проведены на животных и носят экспериментальный характер [11-13]. Единственное одноцентровое исследование, проведенное у 429 пациентов с ИМспST, подтвердило данные о благоприятном влиянии

доксициклина на развитие позднего неблагоприятного ЛЖР [7]. Существует и другое исследование, доказавшее отсутствие эффективности дополнительного назначения препаратов, ингибирующих ММП, пациентам с ИМспST в отношении развития неблагоприятного ЛЖР [14]. Динамика маркеров деградации межклеточного матрикса, а именно ММП, их тканевых ингибиторов (ТИМП), фрагментов распада коллагена (С-концевой телопептид) в ранние и отдаленные сроки ИМ ранее, влияние доксициклина на эту динамику освещены лишь частично. Анализ влияния доксициклина на показатели стандартной, а также новой технологии 2D speckle tracking эхокардиографии в ранние и отдаленные сроки ИМ поможет нам глубже понять роль препарата в развитии неблагоприятного ЛЖР.

Цель исследования: оценка влияния дополнительно краткосрочного назначения доксициклина на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST(спST).

Материал и методы

В исследование включен 21 пациент с острым первичным передним Q-ИМспST, поступившие в палату интенсивной терапии в течение первых 24-х ч от начала заболевания. Коронароангиография была проведена всем пациентам в течение первых суток от начала заболевания. Исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT02562651. Критерии исключения: возраст > 75 лет,

неудовлетворительная визуализация сердца, острая недостаточность ЛЖ III-IV функционального класса (ФК) по Т. Killip, синусовая брадикардия, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, клапанных пороков сердца, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) (III-IV ФК по NYHA), тяжелая сопутствующая патология. Протокол исследования с информированным согласием, одобренный локальным этическим комитетом, был подписан всеми пациентами.

Эхокардиографию с применением нового режима 2D speckle tracking проводили на 3-и (Т2), 7-е (Т3), 14-е сутки (Т4) и через 6 месяцев после острого ИМ (Т5) («Vivid E9», GE Healthcare), данные обрабатывали в off-line режиме [4, 6, 15]. У всех пациентов определяли содержание в сыворотке крови ММП-2, 3, 9, ТИМП1, С-концевого

телопептида методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа в те же сроки, дополнительно включая 1 сутки (Т1), также оценивали соотношение ММП9/ТИМП1. Стоит отметить, что анализ показателя ММП-3 по техническим причинам на 3 сутки не проводился. В общем забор образцов крови взят у всех пациентов, но часть точек у некоторых больных пропущена в связи с тяжестью состояния, недостаточным объемом взятой крови, некачественным забором материала, количество забранных образцов сыворотки отображено в таблицах. Сразу после включения в исследование «методом конвертов» определяли больных, которым дополнительно к стандартной терапии ИМ будет назначен доксициклин в течение первых 7 суток. Из всех пациентов, подвергшихся рандомизации, 11 человек получили доксициклин, 10

Таблица 1

Клинико-anamnestические данные исследуемых больных (n=21)

Показатели	M±SD, n, %
Возраст (лет)	60,5±7,4
Факторы риска ИБС: мужской пол / курение / ожирение / АГ / дислипидемия / СД 2 типа	17(77%) / 12 (54%) / 8 (36%) / 16 (76%) / 15 (71%) / 7 (32%)
Предынфарктная стенокардия	7 (33%)
1/ 2-сосудистое поражение коронарных артерий	17 (81%) / 4 (19%)
Тромбоз / и-ЧКВ / первичное ЧКВ / отсроченное ЧКВ	13 (61%) / 7 (32%) / 1 (7%)
Время реперфузии, часы / первые 3 ч	5,1±3,6 / 7 (33%)
Полная реваскуляризация	16 (72%)
ОСН при поступлении (ФК по Т. Killip - I, II, III)	20 (96%) / 0 / 1 (4%)
Лечение в госпитальном периоде (к 14-м суткам)	
аспирин+клопидогрель, аспирин+тикагрелор	16 (76%) / 5 (24%)
и-АПФ, β-аб, сартаны, антагонисты кальция, диуретики, статины	8 (38%) / 20 (95%) / 1 (5%) / 1 (5%) / 1 (5%) / 19 (90%)
Показатели ЭхоКГ, 2D ste на 3 сутки	
КДО ЛЖ, мл	104,2±27,5
Дельта КДО (3 сутки-6 месяцев), %	9,4 -21 – 103
КСО ЛЖ, мл	49,2±15,8
Дельта КСО (3 сутки-6 месяцев), %	9,7 -54 – 81
ФВ ЛЖ, %	52,7±9,4
Дельта ФВ (3 сутки-6 месяцев), %	-1,7 -22 – 67
ИНЛС ЛЖ, балл	1,5±0,34
Дельта ИНЛС (3 сутки-6 месяцев), %	9,1 -16 – 29
2D GLS, %	-10,7±3,5
Дельта 2D GLS (3 сутки-6 месяцев), %	3,7 -22 – 54
Apical Rot, °	8,1±4,1
Дельта Apical Rot (3 сутки-6 месяцев), %	9,5 -52 – 111
Basal Rot, °	-6,1±3,2
Дельта Basal Rot (3 сутки-6 месяцев), %	49 -124 – 253
Twist, °	17,5±17,5
Дельта Twist (3 сутки-6 месяцев), %	43 -51 – 92

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ОСН – острая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, 2 D ste – speckle tracking echocardiography, Apical Rot – апикальная ротация, Basal Rot – базальная ротация, GLS – global longitudinal strain, Twist – скручивание. При нормальном распределении на первой строке ячейки представлены $M \pm \sigma$. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50-й перцентиль), на второй – 5–95-й перцентили.

- нет. Использовали Юнидокс Солютаб «Astellas» в дозировке 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 суток, при возникновении побочных эффектов препарат должны были отменять. Стоит отметить, что все пациенты прошли полный курс терапии, случаев отмены препарата не было.

Основные клинико-анамнестическая характеристика исследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Наиболее часто встречаемыми ранними осложнениями были - острая сердечная недостаточность I ФК (ОСН) 96 %, нарушения ритма сердца (НРС) - 38 % случаев, поздними - ХСН ФК I (80 %) и НРС (19 %).

Анализ данных проводили при помощи пакета программ STATISTICA 10. Результаты представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения - $M \pm SD$. Критический уровень значимости $p < 0,05$. Для анализа данных в случае нормального распределения использовали t-тест Стьюдента при ненормальном - критерий Фридмана. Все количественные результаты, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm \sigma$; не подчиняющиеся нормальному распределению - медианы (50-й перцентиль), 5-95-го перцентилей. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена [16].

Для оценки статистической значимости различий качественных данных при наличии в таблице сопряженности всех абсолютных значений более 10 использовали критерий χ^2 , при наличии абсолютных значений в таблице сопряженности от 5 до 10 - критерий χ^2 с поправкой Йейтса, а при наличии абсолютных значений менее 5 - точный критерий Фишера. Изменения считались статистически значимыми при $p < 0,005$.

Результаты и обсуждение

Динамика исследуемых маркеров носила разнонаправленный характер, она отображена в таблице 2. Отмечено значимое снижение ММП-9 уже к 7-м суткам, продолжающееся до 6-ти месячного периода наблюдения ($p < 0,05$). Обратная динамика, однако в те же временные сроки выявлена у ММП-3. Ее уровень стал в 2,5 раза выше, чем при поступлении ($p < 0,05$). Динамики ММП-2 в среднем по группе выявлено не было. Уровень ТИМП1 также не показал значимой динамики, однако соотношение ММП9/ТИМП1 значимо снизилось с 3-х к 7-м суткам

($p < 0,05$), что вероятно обусловлено значимым снижением ММП-9 к 7-м суткам ($p < 0,05$). Концентрация С-концевого телопептида снизилась уже к 14-м суткам ($p < 0,05$).

Среди всех маркеров деградации межклеточного матрикса, связь с показателями ультразвуковой диагностики, а именно с конечным систолическим объемом (КСО) ЛЖ и диастолическим (КДО) ЛЖ, была обнаружена только у ММП-9 в точке Т5 ($r = 0,81$, $r = 0,77$, $p < 0,05$, соответственно).

Стоит отметить, что у части пациентов (64 %) отмечалось значимое повышение ММП-9 к 7-м суткам ($p = 0,002$): от $574,6 \pm 538,0$ до $623,7 \pm 538,3$ нг/мл. Существовала и группа с обратной динамикой ММП-9 в те же сроки: ($p = 0,004$): $1118,4 \pm 847,9$ до $393,1 \pm 374,0$ нг/мл, причем снижение показателя наблюдалось до 6-ти месячного периода наблюдения. Напротив в группе с повышением ММП-9 к 7-м суткам отмечено повышение уровня ММП-3 с Т1 к Т3, до Т5: $10,4 \pm 2,9$ (Т1), $19,1 \pm 6,2$ (Т3), $17,8 \pm 5,1$ (Т5), $p < 0,05$ нг/мл. ТИМП1 в этой группе снижался с Т3 к Т5: $1146,6 \pm 358,0$ (Т3), $736,5 \pm 176,0$ нг/мл (Т5), $p < 0,05$. Далее было проанализирована их связь с показателями ультразвуковой диагностики, выявлено наличие прямой связи между уровнем ММП-9 и КДО ЛЖ, а также 2D глобальной продольной деформации в группе с повышением ММП-9 к 7-м суткам. Связь была обнаружена в точке Т5 ($r = 0,97$, $p < 0,05$). Отмечено снижение абсолютного значения показателя 2D глобальной продольной деформации и в другой группе с 1-х к 7-м суткам: от $-9,7 \pm 3,6$ до $-11,7 \pm 3,8$ % ($p < 0,05$), что отражает его улучшение.

После деления пациентов на группы относительно приема доксицилина, обнаружено, что по клинико-анамнестическим данным группы сопоставимы (таб.3).

Выявлено, что при дополнительном назначении доксицилина уровень ММП-3 повышается относительно 1-х к 7-м суткам, и продолжает свой рост до 6-ти месячного периода наблюдения. На ряду с тем у этой же группы пациентов выявлено значимое снижение С-концевого телопептида с 1-х суток к 6-ти месячному периоду наблюдения. В группе с назначением стандартной терапии ИМ отмечено повышение уровня ММП-2 с 7-х суток к 6-ти месячному периоду наблюдения, значимое снижение ММП-9 с 1-х суток к 6-ти месячному периоду наблюде-

Таблица 2

Динамика сывороточных уровней ММП-2, 3, 9, ТИМП1, С-концевого телопептида, СРБ, ИЛ 1 β по суткам у пациентов с острым первичным ИМснST (n=21)

Маркер	T1	T2	T3	T4	T5
ММП - 2, нг/мл	224,9 \pm 84,1	190,6 \pm 63,9	224,5 \pm 90,1	233,3 \pm 70,3	262,9 \pm 96,3
ММП - 3, нг/мл	10,8 2 - 61		17,2* 6,8 - 68	16# 6 - 108	25,6 γ δ 5,7 - 33,5
ММП - 9, нг/мл	1424 123 - 2398	1257 66 - 2089	965* 8 - 1948	282 6 - 2368	309 γ τ 17 - 853
ТИМП1, нг/мл	1075,4 \pm 424,9	931,7 \pm 217,3	959,7 \pm 330,3	1042,9 \pm 321,7	872,6 \pm 282,5
ММП9/ТИМП1	0,74 \pm 0,49	0,76 \pm 0,71	0,56-0,49 ζ	0,47 \pm 0,54	0,48-0,47
С-концевой телопептид, нг/мл	0,5 \pm 0,5	0,4 \pm 0,3	0,4 \pm 0,3	0,5 \pm 0,2#	0,3 \pm 0,2 γ δ

Примечание: *- $p < 0,05$ - статистическая значимость между Т1 и Т3, #- $p < 0,05$ - между Т1 и Т4, γ - $p < 0,05$ - между Т1 и Т5; δ - $p < 0,05$ - между Т4 и Т5, ζ - $p < 0,05$ - между Т2 и Т3, τ - $p < 0,05$ - между Т2 и Т5. При нормальном распределении на первой строке ячейки представлены $M \pm \sigma$. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50-й перцентиль), на второй - 5-95-й перцентили.

Таблица 3

Клиническо-анамнестические данные больных в зависимости от назначения доксициклина (n = 21)

Показатели	Докси+ (n = 11)	Докси- (n = 10)
При поступлении		
Возраст, годы	58,8 ± 7,4	61,4 ± 7,8
Мужской пол	10 (91%)	7 (70%)
Курение	6 (55%)	6 (60%)
Ожирение	4 (36%)	4 (40%)
Артериальная гипертония	8 (72%)	8 (80%)
Дислипидемия	8 (72%)	7 (70%)
Сахарный диабет, 2-й тип	3 (28%)	4 (40%)
Предынфарктная стенокардия	4 (37%)	3 (30%)
Коронарный стаж больного, мес	29±51	35,5±22
ЧСС (3-и сутки), уд/мин	90±22	74±12
ЧСС (через 6 мес), уд/мин	71±8,2	62,7±15,5*
Инфаркт-связанная коронарная артерия (ПНА/ДА)	11(100%)	10 (100%)
1-/2-/3-сосудистое поражение коронарных артерий	8(72%)/3(28%)/0(0%)	9(90%)/1(10%)/0(0%)
Тромболизис + чрескожное коронарное вмешательство	8 (72%)	5 (50%)
Время реперфузии, ч	5,3 ± 4,6	4,8 ± 2,25
Время реперфузии – первые 3 ч	5 (44%)	3 (30%)
Время реперфузии – 3–6 ч	3 (28%)	4 (40%)
Время реперфузии – после 6 ч	3 (28%)	3 (30%)
Полная реваскуляризация	7 (63%)	9 (90%)
ОСН при поступлении	11 (100%)	10 (100%)
Через 6 мес		
Комбинированная конечная точка	7 (63%)	5 (50%)
Смерть	0	0
Острый ИМ (рецидив)	0	1 (10%)
ХСН > I ФК	2 (19%)	5 (50%)
Стенокардия напряжения >I ФК	6 (54%)	4 (40%)

Примечание: * - $p < 0,05$ – значимость различий между группами, ДА – диагональная артерия, ИМ – инфаркт миокарда, ОСН – острая сердечная недостаточность, ПНА – передняя нисходящая артерия, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений.

ния. Стоит отметить, что в этой группе соотношение

ММП9/ТИМП1 намного ниже на 3-и и 7-е сутки, чем в группе с применением доксициклина ($p < 0,05$) (таб.4).

При сравнении данных ультразвукового исследования сердца в группах с/без назначения доксициклина, отмечено, что показатели КДО и КСО ЛЖ были значимо больше в группе с дополнительным назначением доксициклина. Несмотря на то, что значимой динамики этих показателей в группах не выявлено, КДО ЛЖ в группе с назначением доксициклина был значимо больше в точке Т5, а КСО в точке Т3-5. Однако дельты КДО в группах в ранний и отдаленный период не значимо не различались: $25,9 \pm 37,9\%$ (у 50 % отмечено увеличение КДО относительно Т1 к Т5 более, чем на 20 %) в группе с назначением доксициклина против $9,5 \pm 16\%$ (у 43 %) к 6-ти месячному периоду наблюдения, $12,5 \pm 26,6\%$ (у 33 %) против $6,5 \pm 12\%$ (у 29 %) к 14-м суткам. Величины КСО также были сопоставимы, в группе с назначением доксициклина $26 \pm 38\%$ (у 50 %) против $33 \pm 40\%$ (57 %). Среди показателей, отражающих сократимость ЛЖ отмечена значимо большая ФВ ЛЖ в точке Т2 и Т5 в группе со стандартной терапией, меньшая величина ИНЛС отмечена в этой группе в те же временные промежутки, а также в точке Т1. Новый показатель 2D глобальная продольная деформация был значимо ниже, а соответственно лучше, в течение всего периода наблюдения в группе только со стандартной терапией. ФВ выросла в этой группе к точке Т3, а 2D глобальная продольная деформация к точке Т4. Ротационные показатели в группе со стандартной терапией были также лучше. Базальная ротация в точке Т2 и Т5 значимо меньше, а соответственно лучше. Напротив, апикальная ротация была значимо выше в точке Т4 и Т5, что также указывает на то, что ротационные характеристики в этой группе были лучше.

Для множественной регрессионной модели были взяты в учет время все вышеописанные маркеры деградации межклеточного матрикса, ММП-2, 3, 9, ТИМП1, С-концевой телопептид у пациентов с применением доксициклина. По результатам анализа выявлено наличие взаимосвязи ЛЖР с уровнем ММП-3 ($p = 0,036$) в точке Т1.

Роль ММП-9 и ММП-2 в процессе развития неблагоприятного ЛЖР подтверждена, как результатами экспериментальных, так и клинических исследований [8-13]. Проанализирована и их динамика в разные временные

Таблица 4

Динамика ММП-2, 3, 9, ТИМП1, С-концевого телопептида, СРБ, ИЛ1β в зависимости от приема доксициклина в ранний и отдаленный периоды после ИМ (n=21)

Маркер	Т1		Т2		Т3		Т4		Т5	
	Докси+	Докси-	Докси+	Докси-	Докси+	Докси-	Докси+	Докси-	Докси+	Докси-
ММП-2 (нг/мл)	223±92	229±78	168±48	223±72	230±87	216±101	232±83	235±52	242±57	301±143μ
ММП-3 (нг/мл)	25 4–61	6,7 2,8–34	–	–	27* 6,8–68	9 8–68	43 9–108	15 9–108	53γ 5,7–33,5	29 5,8–33
ММП-9 (нг/мл)	1035 123–2090	319 123–2090	909,7 63–1600	400 65–1600	536,2 34–809	219 8–808	353,3 6–277	182 6–277	831 17–2066	125γ 38–367
ТИМП1 (нг/мл)	1231±387	876±411	1026±218	817±170	1044±343	827±305	1046±316	978±344	878±265	752±152
ММП9/ТИМП1	0,9±0,6	0,6±0,4	1,0±0,9	0,2±0,1**	0,8±0,5	0,2±0,2**	0,7±0,8	0,1±0,1	0,6±0,5	0,2±0,2
С-конц.тел. (нг/мл)	0,6±0,6	0,4±0,2	0,4±0,2	0,5±0,3	0,4±0,3	0,5±0,2	0,4±0,2	0,6±0,3	0,2±0,1γ,τ,μ	0,4±0,3

Примечание: * - $p < 0,05$ - значимость различий между Т1 и Т3, γ - $p < 0,05$ - между Т1 и Т5; μ - $p < 0,05$ - между Т3 и Т5, τ - $p < 0,05$ - между Т2 и Т5, δ - $p < 0,05$ - между Т2 и Т4, ° - $p < 0,05$ - между Т3 и Т4, ** - $p < 0,05$ – между соответствующими группами. При нормальном распределении на первой строке ячейки представлены $M \pm \sigma$. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50-й процентиль), на второй – 5–95-й процентиля.

Динамика показателей стандартной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking в зависимости от назначения доксициклина ЛЖ (n = 21)

Показатели	T2 (3-и сутки)		T3 (7-е сутки)		T4 (14-е сутки)		T5 (через 6 мес)	
	Докси+ (n = 11)	Докси- (n = 10)	Докси+ (n = 11)	Докси- (n = 10)	Докси+ (n = 11)	Докси- (n = 10)	Докси+ (n = 11)	Докси- (n = 10)
КДО, мл	111,4±32,4	97,1±21,3	118,6±23,2	105,8±27,0	127,0±35,5	108,1±25,8	131,4±24,6	106,8±21,8μ
КСО, мл	52,6±11,4	45,8±19,4	60,9±14,8	45,0±17,7μ	61,4±16,9	43,9±15,1μ	67,0±16,5φ	46,0±13,0μ
ФВ ЛЖ, %	51,5±5,8	53,8±12,3	48,5±9,2	58,4±10,4μ*	51,2±8,3	59,8±9,9	48,1±7,2	57,3±8μ
ИНЛС, баллы	1,7±0,3	1,3±0,4μ	1,6±0,2	1,4±1,3μ	1,5±0,2	1,3±0,3	1,6±0,3	1,3±0,2μ
GLS, %	-8,9±1,7	-12,8±3,1μ	-9,7±1,9	-13,8±3,9μ	-9,4±1,4	-14±3,9μ#	-9,9±1,7	-12,9±3,4μ
Basal Rot, °	-7,8±2,8	-4,3±2,7μ	-6,6±3,1	-4,1±4,1	-5,6±2,5	-4±3,1	-8,1±4,2	-3,5±3,9μ
Apical Rot, °	7,5 0,8–13,9	9,6 0,5–12,7	7,1 3,7–12,2	8,4 5,7–13,5	6,9 1,8–9,6	8,8μ 5,3–17,4	2,1 -1,2–10,3	10,2μ δ φ 4,9–19,1
Twist, °	23,1±23,7	11,9±5,9	13,3±3,4	12,3±4,9	10,3±4,9	12,9±4,5	10,8±6,1	13,5±3,5

Примечание: * значимость различий между T1 и T2 в соответствующих группах при $P < 0,05$, # между T1 и T3, γ между T1 и T4; δ между T1 и T5, φ между T3 и T4, μ достоверность различий между группами ЛЖР+ и ЛЖР- в соответствующие сутки. При нормальном распределении на первой строке ячейки представлены $M \pm \sigma$. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50-й процентиль), на второй – 5–95-й процентиля.

промежутки, отмечено значимое снижение в ранний постинфарктный период. Наши данные отчасти подтверждают ранее полученные результаты. Выявлено наличие взаимосвязи КДО ЛЖ и ММП-9 в 6-ти месячном периоде наблюдения, а также значимое снижение показателя уже к 7-м суткам. В нашем исследовании в большинстве случаев использовалась фармакоинвазивная стратегия реваскуляризации КА, что, вероятно, оказывает значимую роль в отсутствии влияния доксициклина на уровень ММП-9. В ранее проведенных исследованиях, пациентам было проведено первичное ЧКВ, без предшествующей тромболитической терапии [7]. Известно, что активация про-ММР-9 происходит при участии системы активатор пламиногена/плазмин [17, 18], соответственно у пациентов с применением тканевых активаторов пламиногена отмечается активация ММП-9, в связи с этим и уровень ММП-9 в среднем по группе в нашей выборке выше, чем в предыдущих исследованиях [7]. И несмотря на то, что в группе с назначением доксициклина количество пациентов с проведенной ТЛТ не было значимо больше, этот факт обращает на себя внимание. Стоит учитывать и тот факт, то доксициклин, связывая ионы Zn^{2+} и Ca^{2+} ММП, блокирует их синтез и активность [9], однако эндогенный ТИМП1, блокирующий ММП-9 также связывается с цинксвязывающими участками ММП [19]. Возможно, часть молекул доксициклина связывается с ТИМП1, тем самым, не оказывая прямого влияния на снижение фермента. Меньшее количество тканевого ингибитора протеиназы и большее количество самого фермента отмечено в группе с дополнительным назначением доксициклина, подобное соотношение наблюдается и в группе с повышением ММП-9 к 7-м суткам с наличием прямой связи с КДО ЛЖ в точке

T5. Изменение баланса в системе протеиназа/ингибитор может играть решающую роль в процессе развития неблагоприятного ЛЖР.

Динамики маркера ММП-2 и ее связи с показателями ультразвуковой диагностики сердца не выявлено, что также противоречит ранее полученным данным. Назначение дополнительной терапии доксициклином ингибирует рост ММП-2, начинающийся с 7-х суток.

Данные об участии ММП-3 в развитии неблагоприятного ЛЖР являются более многообещающими согласно результатам нашего исследования [20]. Отмечено повышение маркера, как в общей группе к 7-м суткам, так и в группе с повышением МММ-9 к 7-м суткам. Причем на этот маркер доксициклин не оказывает никакого влияния, он продолжает повышаться, и к 6-ти месячному периоду наблюдения, и наряду с ММП-9 коррелирует с величиной КДО ЛЖ. Участие ММП-3 в развитии неблагоприятного ЛЖР и отсутствие влияния доксициклина на этот маркер было подтверждено данными множественной регрессионной модели у пациентов с назначением доксициклина.

Значимое снижение С-концевого телопептида в группе с назначением доксициклина к точке T5, подтверждает, что доксициклин ускоряет процесс распада коллагена I типа, однако на развитие ЛЖР выраженного воздействия не оказывает.

Интересным представляется и тот факт, что при сравнительном анализе групп, у пациентов с назначением доксициклина отмечена большая величина объемных показателей ЛЖ, как в ранний, так и в отдаленный период. Хотя прирост КДО к 6-му месяцу в группах значимо не различался, что отличается от данных предыдущих исследований, отражающих успешный опыт применения

препарата в отношении его влияния на неблагоприятное ЛЖР [7]. Стоит отметить, что и показатели отражающие сократительную способность миокарда ЛЖ, такие как ФВ ЛЖ, ИНЛС, 2D глобальная продольная деформация в группе со стандартной терапией были лучше, отмечено их улучшение в ранний постинфарктный период – в виде увеличения ФВ и снижения абсолютного значения 2D глобальной продольной деформации. Новый метод 2D speckle tracking эхокардиография позволяет оценить сложную биомеханику сердца, в том числе ее ротационные характеристики, ведь как известно сердце во время сокращения совершает скручивающее движение, отмечается поворот основания сердца относительно верхушки [15, 21]. Показатели ротации также в группе со стандартной терапией были значимо лучше, показатель базальной ротации значимо ниже, что указывает на меньшую вовлеченность основания сердца в поддержании насосной функции сердца, а апикальной ротации, напротив больше, что указывает на меньшее влияние острой трансмуральной ишемии на этот показатель [21–25].

Существуют два диаметрально противоположных результата относительно пользы дополнительного назначения ингибиторов ММП у пациентов с ИМспСТ в ранний постинфарктный период [7, 14]. Несмотря на то, что данные исследования ТИРТОР являются многообещающими, результаты наших исследований указывают на большую практическую значимость исследования PREMIER. Безусловно, в нашем исследовании присутствуют ограничения в виде небольшой выборки, учета не всех существующих ТИМП. Применение фармако-инвазивной стратегии ИМспСТ также вносит свой вклад в результаты исследования. Однако, утверждение о пользе назначения доксициклина в ранний постинфарктный период требует дальнейшего более глубокого и многопланового анализа.

Заключение

Назначение адьювантного курса терапии доксициклином у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST подавляет активность ММП-2, и напротив повышает активность ММП-3 с 7-х суток к 6-ти месячному периоду наблюдения. Отмечено значимое снижение интенсивности распада коллагена I типа к 14-м суткам. Отсутствие влияния терапии доксициклином на уровень ММП-9 и развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка подтверждается данным эхокардиографии.

Литература / References

1. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: pattern of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*. 2002(106):2351–57. DOI: 10.1161/01.cir.0000036014.90197.fa.
2. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990(81):1161–172. DOI: 10.1161/01.cir.81.4.1161.
3. Марков ВА, Рябов ВВ, Вышлов ЕВ, Рябова ТР, Шурупов ВС, Оюнаров ЭО, Демьянов СВ, Максимов ИВ.

Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. Томск : STT;2014.244 с. [Markov VA, Ryabov VV, Vyshlov EV, Ryabova TR, Shurupov VS, Oyunarov EO, Demyanov SV, Maksimov IV. Postinfarction heart remodeling after acute myocardial infarction and pharmacoinvasive reperfusion and enhanced external counterpulsation. Tomsk: STT;2014.244 p. (In Russian)]

4. Керчева МА, Рябов ВВ, Рябова ТР, Карпов РС. Динамика показателей стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал*. 2016(2):43-47. [Kercheva MA, Ryabov VV, Ryabova TR, Karpov RS. Dynamics in parameters of standard and 2D speckle tracking echocardiography in patients with acute primary anterior STEMI. *The Siberian Medical Journal*. 2016(2):43-47. (In Russian)]

5. Joyce E, Leong DP, Debonnaire P, Katsanos S, Boden H, Schalij MJ, Marsan NA, Bax JJ, Delgado V. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2013(7):74–81. DOI: 10.1161/circimaging.113.000982.

6. Leitman M, Lysyansky P, Sidenkos S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004(17):1021–1029. DOI: 10.1016/j.echo.2004.06.019.

7. Cerisano G, Buonamici P, Valenti R, Sciagrà R, Raspanti S, Santini A, Carrabba N, Dovellini EV, Romito R, Pupi A, Colonna P, Antoniucci D. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIPTOP trial. *European Heart Journal*. 2013(35):184–191. DOI: 10.1093/eurheartj/eh420.

8. Kelly D, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Khan S, Samani NJ, Squire LB. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *European Heart Journal*. 2007(28):711–718. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm003.

9. Webb CS, Bonnema DD, Ahmed SH, Leonardi AH, McClure CD, Clark LL, Stroud RE, Corn WC, Finklea L, Zile MR, Spinale FG. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling. *Circulation*. 2006(114):1020–1027. DOI: 10.1161/circulationaha.105.600353.

10. Cheung PY, Sawicki G, Wozniak M, Wang W, Radoski MW, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia/reperfusion injury in the heart. *Circulation*. 2000(101):1833–1839. DOI: 10.1161/01.cir.101.15.1833.

11. Matsumura S, Iwanaga S, Mochizuki S, Okamoto H, Ogawa S, Okada Y. Targeted selection or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005(115):599–609. DOI: 10.1172/jci22304.

12. Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal FJ. Tetracycline: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *The American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2010(539):539–548. DOI: 10.1152/ajpcell.00047.2010.
13. Ducharme A, Frantz S, Aikava M, Rabkin E, Lindsey M, Rodhe LE, Schoen FJ, Kelly RA, Werb Z, Libby P, Lee RT. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000(106):55–62. DOI: 10.1172/jci8768.
14. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W, Brun J, Cusmano L, Krzeski P, Lyon R, Quinones M, Theroux P, Sydłowski D, Kim HE, Garcia MJ, Jaber WA, Weaver WD. Effect of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction. Results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006(48):15–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.055.
15. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Koliás TJ, D'Hooge J, Aurigemma JP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal, Cardiovascular Imaging*. 2015(16):183–193. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184.
16. Гланц СА. Медикобиологическая статистика. : Практика;1998.459 с. [Glanz SA. Primer of biostatistics. : Practica;1998.459 p. (In Russian)]
17. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular Research*. 2006(69):562–573. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002.
18. Cauwe B, Van den Steen PE, Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2007(42):113–185. DOI: 10.1080/10409230701340019.
19. Герштейн ЕС, Кушлинский ДН, Адамян ЛВ, Терешкина ИВ, Лактионов КП. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в клиническом течении и прогнозе рака яичников. *Молекулярная медицина*. 2013(6):11–20. [Gershtein ES, Kushlinsky DN, Adamyan LV, Tereshkina IV, Laktionov KP. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in ovarian cancer clinical course and prognosis. *Molecular Medicine*. 2013(6):11–20. (In Russian)]
20. Турна АА, Тогузов РТ. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания. *Артериальная гипертензия*. 2009(5):532–538. [Tourna AA, Toguzov RT. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension*. 2009(5):532–538. (In Russian)]
21. Керчева МА, Рябов ВВ, Рябова ТР, Карпов РС. Динамика показателей стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2016(12):12–17. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-12-12-17. [Kercheva MA, Ryabova TR, Ryabov VV, Karpov RS. Heart hemodynamics in early period of acute ST elevation anterior myocardial infarction by 2D speckle tracking echocardiography. *Russian Journal of Cardiology*. 2016(12):12–17. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-12-12-17. (In Russian)]
22. Павлюкова ЕН, Кужель ДА, Матюшин ГВ. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015(11):68–78. [Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV. Left ventricular rotation, twist and untwist: physiological role and clinical relevance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015(11):67–78. DOI: 10.20996. (In Russian)]
23. Kercheva M, Ryabova T, Ryabov V, Karpov R. Intraobserver reproducibility of parameters of standard and 2D speckle tracking echocardiography, dynamics of global longitudinal strain in patients with acute primary anterior STEMI. *AIP Conference Proceedings*. 2015(1688):030017-1-030017-5. DOI: 10.1063/1.4936012.
24. Kercheva MA, Ryabova TR, Ryabov VV, Karpov RS. Dynamics of 2D Speckle Tracking Echocardiography Parameters after Primary Anterior ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2016(6):63–73.
25. Bertini M, Mollema SA, Delgado V, Antoni ML, Ng AC, Holman ER, Boriani G, Schali J, Bax JJ. Time course of global left ventricular strain after acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2010(31):2006–2013. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq198.

Сведения об авторах

Керчева Мария Анатольевна, аспирант, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, ул. Киевская, 111а; тел. +79095391898; e-mail: tmkelka06@rambler.ru

Рябова Тамара Ростиславовна, к.м.н., Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, ул. Киевская, 111а; e-mail: rrttom2@rambler.ru

Гусакова Анна Михайловна, научный сотрудник, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, ул. Киевская, 111а; e-mail: mag_a@mail.ru

Рябов Вячеслав Валерьевич, д.м.н., профессор, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, ул. Киевская, 111а; Сибирский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес: Российская Федерация, 634055, г. Томск, Московский тракт, 2; Национальный исследовательский Томский государственный университет, лаборатория трансляционной и клеточной молекулярной медицины; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, пр. Ленина 36; e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

Author information

Mariya A. Kercheva, Postgraduate Student, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Cardiology; Address: 111 a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634009; Phone: +79095391898; e-mail: tmkelka06@rambler.ru

Tamara R. Ryabova, Cand.Med.Sci., Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Cardiology; Address: 111 a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634009; e-mail: rrttom2@rambler.ru

Anna M. Guskova, Researcher, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Cardiology; Address: 111 a, Kievskaya Str., Tomsk, 634009, Russian Federation; e-mail: mag_a@mail.ru

Vyacheslav V. Ryabov, Dr.Med.Sci., Professor, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Cardiology; Address: 111 a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634009; Siberian Medical University; Address: 2, Moscow Tract, Tomsk, Russian Federation 634055; National Research Tomsk State University, Laboratory of Translational and Cellular Molecular Medicine; Address: 36, Lenin Str., Tomsk, Russian Federation 634050; e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

© БАРБАРАШ О. Л., БЕЗЗУБОВА В. А., ШИБАНОВА И. А., ПОМЕШКИНА С. А.

УДК 616.12-089-085:615.22:615.82

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-79-82

МНЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ О НЕОБХОДИМОСТИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ КРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

О. Л. Барбараш^{1,2}, В. А. Беззубова¹, И. А. Шибанова¹, С. А. Помешкина¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 650002, Российская Федерация

² Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово 650029, Российская Федерация

Резюме. В данной статье показано, что несмотря на высокую доказательность эффективности кардиореабилитации, только часть пациентов, направленных на коронарное шунтирование (КШ), понимают, что соблюдение рекомендаций врача – залог успеха, а программы физической реабилитации им необходимы. Еще меньшее количество пациентов (72 %) готовы участвовать в таких программах. Данные факты говорят о необходимости усилий, направленных не только на внедрение междисциплинарных программ реабилитации для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и на мероприятия, повышающие мотивированность пациентов на участие в таких программах.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, кардиологическая реабилитация, мотивация, физические нагрузки, лекарственная терапия.

Для цитирования: Барбараш ОЛ, Беззубова ВА, Шибанова ИА, Помешкина СА. Мнение пациентов о необходимости кардиологической реабилитации после выполнения коронарного шунтирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 79-82. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-79-82

PATIENTS OPINION ABOUT THE NECESSITY OF CARDIOLOGICAL REHABILITATION AFTER CORONARY SHUNTING

O. L. Barbarash^{1,2}, V. A. Bezzubova¹, I. A. Shibanova¹, S. A. Pomeschkina¹

¹Research Institute for Complex Problems of cardiovascular disease, Kemerovo 650002, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo 650029, Russian Federation

Abstract. This article shows that despite the high evidence of the effectiveness of cardiac rehabilitation, only a part of patients aimed at coronary artery bypass grafting (CABG) understand that adherence to the doctor's recommendations is the key to success, and they need physical rehabilitation programs. Even fewer patients (72%) are ready to participate in such programs. These facts indicate the need for efforts aimed not only at introducing of interdisciplinary rehabilitation programs for patients with cardiovascular diseases, but also for activities that increase the motivation of patients to participate in such programs.

Key words: coronary bypass, cardiac rehabilitation, motivation, physical activity, drug therapy.

Citation: Barbarash OL, Bezzubova VA, Shibanova IA, Pomeschkina SA. Patients opinion about the necessity of cardiological rehabilitation after coronary shunting. *Siberian Medical Review*. 2018;(1): 79-82. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-79-82

Целесообразность кардиологической реабилитации после проведения коронарного шунтирования (КШ) не вызывает сомнений и подкреплено многочисленными рекомендациями российских и международных врачебных сообществ [1, 2], включая в себя: умеренные аэробные нагрузки минимум 30-60 мин в день (класс I, уровень доказательности A); у пациентов высокого риска, необходимость физические тренировки проводить под контролем врача (класс I, уровень доказательности B); соблюдение диеты (класс I, уровень доказательности B); изменение образа жизни и прием лекарственных средств (класс I, уровень доказательности A), отказ от курения (класс I, уровень доказательности B).

Вместе с тем, лишь небольшая часть пациентов участвует в таких программах [3]. Главными причинами, ограничивающими широкое внедрение реабилитационных мероприятий для пациентов с острыми и хроническими формами сердечно-сосудистой патологии являлись, до недавнего времени, отсутствие в России эффективной системы реабилитации, а также источников ее финансирования. Однако в последние

годы в клиническую практику пациентов с инсультами, острыми коронарными синдромами активно внедряется трехэтапная система реабилитации, определен источник финансирования – система обязательного медицинского страхования.

Решение этих проблем является не единственным условием для реализации программ эффективной вторичной профилактики. Многолетний клинический и научный опыт работы сотрудников Кемеровского кардиологического центра в реабилитационных программах позволяет утверждать, что лишь небольшая доля пациентов после перенесенного острого коронарного события или кардиохирургического вмешательства сохраняют готовность участия в длительных программах кардиореабилитации [4-8]. Низкая мотивированность пациентов – один из важных ограничивающих факторов.

Цель настоящего исследования состояла в оценке информированности пациентов, ожидающих плановое коронарное шунтирование о необходимости участия в программах послеоперационной реабилитации и их структуре.

Материал и методы

Проведено анкетирование 124 пациентов со стабильной ИБС (14 женщин и 110 мужчин) в возрасте от 42 до 74 лет, находившихся в кардиологическом отделении учреждения (НИИ КПССЗ), для подготовки к плановому КШ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом НИИ КПССЗ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Опрос проводился по разработанной анкете, включающей 6 вопросов, ответы на которые определяют информированность пациентов о необходимости и структуре послеоперационной реабилитации, а также желании участвовать в этой программе.

Критерии включения в исследование: планируемое КШ и подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в анкетировании. В исследование не включали больных с общепризнанными факторами, неблагоприятно влияющими на прогноз и, следовательно, на возможность успешной ранней реабилитации больных после КШ, а именно: нестабильная стенокардия, недавно перенесенный инфаркт миокарда (менее 30 суток), фибрилляция предсердий и другие серьезные нарушения ритма сердца, сниженная фракция выброса левого желудочка (менее 40 %), легочная гипертензия, дыхательная и почечная недостаточность, метаболические заболевания (ожирение, декомпенсированный сахарный диабет), наличие мультифокального атеросклероза. Критерием исключения также являлся отказ больного от участия в опросе.

Для проведения статистического анализа применялось компьютерное программное обеспечение STATISTICA 8.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде абсолютных величин (абс.ч) и процентных долей со стандартной ошибкой доли, (%±m).

Результаты и обсуждение

Первый вопрос анкеты был посвящен пониманию пациентами сущности кардиологической реабилитации (табл.). При вопросе: «Что такое реабилитация?», большинство (92 %) пациентов согласились с утверждением о том, что это обширное понятие, включающее регулярные физические нагрузки, прием лекарственных средств, соблюдение диеты, отказ от курения. Только 4,8 % считали, что реабилитация – лишь регулярный прием препаратов после оперативного вмешательства, а 3,2 % - определили реабилитацию как исключительно отказ от вредных привычек (курение). На вопрос: «нужна ли вам реабилитация после операции?» 93,5 % пациентов ответили поло-

жительно, и только 6,5 % не согласились, утверждая, что могут самостоятельно «восстановиться» после оперативного вмешательства. На следующий вопрос: «Необходимы ли вам регулярные физические нагрузки после коронарного шунтирования?» 75,8 % ответили положительно. Четверть пациентов отрицали их необходимость. Три четверти пациентов (72,6 %) утверждали о готовности участия в программах физической реабилитации после проведения операции. Только 27,4 % отказались от участия, аргументируя свой ответ, достаточностью имеющихся в повседневной жизни бытовых нагрузок. На вопрос: «Как долго нужно соблюдать рекомендации врача по физической нагрузке, диете и т.д.?» 71 % опрошенных ответили, что это необходимо в течение всей жизни, 14,5 % пациентов ответили - в течение 1 года, 11,3 % - в течение 6-ти месяцев и 3,2 % в течение 1-го месяца. И, наконец, на последний вопрос: «От чего зависит ваше состояние здоровья после операции?», большинство - 92 % пациентов убеждены, что их состояние здоровья зависит от соблюдения рекомендаций врача.

Таблица

Результаты анкетирования пациентов в период ожидания коронарного шунтирования, абс.ч (%±m)

Вопросы анкеты и варианты ответов	n=124
Считают, что реабилитация включает в себя лекарственную терапию, отказ от курения, регулярные ФН, соблюдение диеты (всё выше перечисленное)	114 (92 ±2,5)
Реабилитация – это: - лекарственная терапия - отказ от курения	6 (4,8±2,0) 4 (3,2±1,7)
Реабилитация после КШ необходима	116 (93,5±2,3)
Реабилитация после КШ не нужна	8 (6,5±2,2)
Регулярные ФН, после оперативного вмешательства: - нужны - не нужны	94 (75,8±3,8) 30 (24,2±3,8)
Хотели бы участвовать в программе реабилитации: - согласились - отказались (достаточно бытовых нагрузок, им это не нужно)	90 (72,6±4,0) 34 (27,4±4,0)
Соблюдать рекомендации врача после КШ: - в течение жизни - в течение 1 года - в течение 6-ти месяцев - в течение 1 месяца	88 (71±4) 18 (14,5±3,1) 14 (11,3±2,8) 4 (3,2±1,5)
Считают, что состояние здоровья зависит от: - лекарственной терапии, регулярных ФН, диеты, отказа от курения (всё выше перечисленное) - лекарственной терапии - отказ от курения - регулярных ФН	114 (92±2,4) 4 (3,2±1,6) 2 (1,6±1,1) 4 (3,2±1,6)

Таким образом, большинство пациентов, направляемых на хирургическую реваскуляризацию миокарда понимают, что соблюдение рекомендаций врача – залог успеха вторичной профилактики. Вместе с тем, около четверти пациентов не считают необходимым активное участие в программах послеоперационной реабилитации, в том числе с включением физических нагрузок. Возможно, врачи, направляющие пациента

на хирургическое вмешательство в качестве главной задачи видят лишь само направление пациента на реваскуляризацию, а также назначение медикаментозной терапии. Этот факт был нами продемонстрирован ранее в ходе анкетирования врачей, результатом которого был сделан вывод о низком уровне осведомленности и убежденности врачей в необходимости программ послеоперационной реабилитации [8].

Итак, пациент с многососудистым поражением коронарного русла, в период подготовки к коронарному шунтированию не мотивирован на использование в последующем всего реабилитационного потенциала. Итоги такой позиции плачевны. Наблюдение за 320 пациентами, подвергшимися в 2011 г в нашем центре КШ, продемонстрировали, что только половина пациентов продолжают в течение 1 года после операции принимать 4-компонентную терапию [6]. Из 138 (43 %) пациентов, куривших на момент госпитализации перед КШ, через год после операции отказались от курения только 9 % человек, а количество пациентов с абдоминальным ожирением даже увеличилось с 68 до 76 %. Только 61 % пациентов через год после операции достигли целевых значений артериального давления и только половина – целевых уровней липопротеинов низкой плотности. Минимальное количество (15 %) пациентов после хирургического вмешательства пытались повысить свою физическую активность за счет физических упражнений, прогулок [4].

Кроме того, в исследовании С. А. Помешкиной [7] показано, что из 53 пациентов, занимающихся контролируемыми велотренировками в течение 3-х месяцев послеоперационного периода, только 28 % пациентов самостоятельно продолжают тренировки в течение года. Более того, эффекты участия пациентов в коротких программах физических тренировок не продолжительны. Так, по данным проведенных нами исследований отмечено, что эффекты физических тренировок, оцененные толерантностью к физическим нагрузкам, динамикой липидного статуса в случае отказа от длительных программ реабилитации через год после КШ, нивелируются [7]. Приведенные данные согласуются с результатами, свидетельствующими о том, что низкая приверженность пациентов, перенесших КШ к медикаментозной и немедикаментозной терапии ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [5].

Таким образом, кардиологическая реабилитация при отсутствии противопоказаний необходима большинству пациентов, подвергшихся КШ (класс I, уровень доказательности А) [1, 2]. Однако это положение на практике используется не эффективно. Одна из причин – низкая мотивированность как врачей, так и пациентов на участие в таких программах. Исследования последних лет утверждают, что пассивное распространение руководств по основам первичной

и вторичной реабилитации дает малые результаты. Необходимы более активные междисциплинарные вмешательства для повышения информированности и мотивированности пациентов к соблюдению принципов реабилитации [9]. Зарубежные авторы большое внимание уделяют роли центров профилактики, привлекающих семьи пациентов для повышения комплаентности [3].

Еще одним подходом к повышению эффективности реабилитации, является своевременность ее начала. Принцип «чем раньше, тем лучше» является справедливым и для послеоперационной реабилитации. Удлинение периода ожидания начала реабилитационных программ ассоциируется со снижением ее эффективности. Поэтому реабилитация должна начинаться с первых часов после операции и продолжаться всю последующую жизнь [1, 2].

Однако в последние годы появились доказательства целесообразности начала реабилитационных мероприятий в период подготовки к хирургическому вмешательству, что получило название – реабилитации [3]. Смысл такой подготовительной программы заключается не в пассивном ожидании пациентом хирургического вмешательства, избегая стрессовых, в том числе и физических нагрузок, а, наоборот, в активном использовании положительных эффектов дозированных физических нагрузок уже в период подготовки к операции [10]. Безусловно, проведение такой реабилитационной программы требует тщательного анализа и контроля за состоянием пациента. Однако эффекты таких программ впечатляющие. Они проявляются не только в снижении риска развития ранних послеоперационных осложнений, но и оптимизации отдаленного прогноза, что связано и с повышением приверженности пациентов к участию в послеоперационном этапе реабилитации.

Таким образом, необходимы усилия, направленные не только на активное внедрение междисциплинарных программ реабилитации для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе после перенесенного КШ, но и мероприятия, повышающие мотивированность пациентов на участие в таких программах.

Литература / References

1. Помешкина СА, Боровик ИВ, Крупянко ЕВ, Завырылина ИН, Барбараш ОЛ. Приверженность к немедикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Атеросклероз*. 2013;(1):29-35. [Pomeshkina SA, Borovik IV, Krupyanko EV, Zavyrylina IN, Barbarash OL. Adherence to non-medication treatment in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Atherosclerosis*. 2013;(1):29-35. (In Russian)] DOI: 10.1093/eurheart.

2. Помешкина СА, Боровик ИВ, Завырылина ИН, Каган ЕС, Барбараш ОЛ. Как влияет приверженность пациентов к рекомендованной терапии на прогноз послеоперационного периода после коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2015;(5):48-53. [Pomeskina SA, Borovik IV, Zavyrylina I.N, Kagan ES, Barbarash OL. Adherence to Therapy as a Factor Determining Prognosis of Coronary Artery Bypass Grafting. *Kardiologia*. 2015;(5):48-53. (In Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2015.5.48-53.

3. Помешкина СА, Боровик ИВ, Крикунова ЗП, Коваленко ТВ, Трубникова ОА, Кондрикова НВ, Барбараш ОЛ. Эффективность ранней физической реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;(3):37-39. [Pomeskina SA, Borovik IV, Krikunova ZP, Kovalenko TV, Trubnikov OA Kondrikova NV, Barbarash OL. The effectiveness of early physical rehabilitation of patients after coronary artery bypass grafting. *Siberian Medical Journal*. 2012;(3):37-39.]

4. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, Chameides L, Schexnayder SM, Hemphill R, Samson RA, Kattwinkel J, Berg RA, Bhanji F, Cave DM, Jauch EC, Kudenchuk PJ, Neumar RW, Peberdy MA, Perlman JM, Sinz E, Travers AH, Berg MD, Billi JE, Eigel B, Hickey RW, Kleinman ME, Link MS, Morrison LJ, O'Connor RE, Shuster M, Callaway CW, Cucchiara B, Ferguson JD, Rea TD, Vanden Hoek TL. Part 1: executive summary: American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010;122(3):640-656. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970889.

5. Herdy AH, Marcchi PL, Vila A, Tavares C, Colação J, Niebauer J, Ribeiro JP. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008;(87):714-719. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181839152.

6. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifková R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Miličić D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Störk S, Tokgözoğlu L, Vucic D. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;(23):636-648.

7. Mendes M. Is There a Role for Cardiac Rehabilitation After Coronary Artery Bypass Grafting? There is No Role for Cardiac Rehabilitation After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation*. 2016;133(24):2538-44.

8. Niebauer J. Is There a Role for Cardiac Rehabilitation After Coronary Artery Bypass Grafting?

Treatment After Coronary Artery Bypass Surgery Remains Incomplete Without Rehabilitation. *Circulation*. 2016;133(24):2529-37

9. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syv anne M, Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *International Journal of Behavioral Medicine*. 2012;(19):403-488. DOI: 10.1007/s12529-012-9242-5.

10. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kastrup A, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;(35):2541-2619.

Сведения об авторах

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, Кемеровский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а; Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый б-р 6; тел.: +7(3842)643308; e-mail: olb61@mail.ru.

Беззубова Валентина Анатольевна, аспирант, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый б-р 6; тел.: +7(3842)643153; e-mail: PerekhodenkoV@gmail.com.

Шибанова Ирина Александровна, к.м.н., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый б-р 6; тел.: +7(3842)602108; e-mail: shibia@kemocardio.ru.

Помешкина Светлана Александровна, к.м.н., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый б-р 6; тел.: +7(3842)643153; e-mail: swetlana.sap2@mail.ru.

Author information

Olga L. Barbarash, Dr. Med. Sci., Professor, Kemerovo State Medical University; Address: 22a, Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650029; Director of the Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)643308; e-mail: olb61@mail.ru.

Valentina A. Bezzubova, postgraduate Student, Research Institute for Complex Problems of cardiovascular disease; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)643153; e-mail: PerekhodenkoV@gmail.com.

Irina A. Shibanova, Cand. Med. Sci., Research Institute for Complex Problems of cardiovascular disease; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)602108; e-mail: shibia@kemocardio.ru.

Svetlana A. Pomeskina, Cand. Med. Sci., Research Institute for Complex Problems of cardiovascular disease; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)643153; e-mail: swetlana.sap2@mail.ru.

Поступила 20.09.2016 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

© ФУНТИКОВ А. С., БОРЦОВ В. А., ФОМИЧЕВА М. Л.

УДК – 614.2

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-83-87

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТРУКТУРНО-ОРГАНИЗАЦИОННОЙ МОДЕЛИ ЭЛЕКТРОННОГО КАБИНЕТА ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА

А. С. Фунтиков¹, В. А. Борцов^{1,2}, М. Л. Фомичева^{1,2}

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, 630091, Российская Федерация

²Региональный центр медицинской профилактики, Новосибирск, 630112, Российская Федерация

Цель исследования. Повышение доступности материалов профилактической направленности для родителей детей раннего возраста.

Материал и методы. Для разработки структурно-организационной модели электронного кабинета здорового ребенка изучено мнение родителей детей раннего возраста, врачей-педиатров участковых и руководителей медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь детскому населению на амбулаторном уровне. Для оценки эффективности внедрения электронного кабинета здорового ребенка изучено мнение родителей детей раннего возраста, посетивших электронный кабинет здорового ребенка, врачей-педиатров участковых, активно использующих электронный кабинет здорового ребенка в профилактической работе с населением, и экспертов.

Результаты. Разработана методика совершенствования организации первичной медицинской профилактики с детьми раннего возраста, включающая применение информационных технологий, в процесс повышения медицинской грамотности родителей детей раннего возраста путем создания электронного кабинета здорового ребенка. Целью организации электронного кабинета здорового ребенка заключается в предоставлении информационных материалов в электронном виде родителям детей раннего возраста с целью получения ими необходимых знаний и навыков по вопросам ухода, питания и воспитания, что является фактором формирования и повышения ответственности родителей за здоровье детей, а также повышения роли профилактических мероприятий по охране здоровья детского населения.

Заключение. Совершенствование организации профилактической работы с детьми раннего возраста на основе внедрения электронного кабинета здорового ребенка позволяет повысить доступность медицинского обслуживания детского населения в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь детскому населению на амбулаторном уровне.

Ключевые слова: профилактика, дети раннего возраста, информационные технологии, структурно-организационная модель, электронный кабинет здорового ребенка, родители детей раннего возраста, медицинская грамотность, оценка эффективности.

Для цитирования: Фунтиков АС, Борцов ВА, Фомичева МЛ. Эффективность структурно-организационной модели электронного кабинета здорового ребенка. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(1): 83-87. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-83-87

THE EFFECTIVENESS OF STRUCTURAL AND ORGANIZATIONAL MODEL OF A HEALTHY CHILD ELECTRONIC CABINET

S. A. Funtikov¹, V. A. Bortsov^{1,2}, M. L. Fomicheva^{1,2}

¹Novosibirsk state medical university, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

²Regional center for medical prevention, Novosibirsk, 630112, Russian Federation

The aim of the research. To increase the availability of preventive materials for parents of early age children.

Material and methods. The opinion of parents of early age children, pediatricians and heads of medical organizations providing medical care to the children at an outpatient level was studied to develop a structural and organizational model of a healthy child electronic cabinet. To assess the effectiveness of the introduction of the electronic cabinet of a healthy child, the opinion of parents who visited the electronic office of a healthy child, district pediatricians, actively using the electronic office of a healthy child in preventive work with the population, and experts was studied.

Results. The technique of improving the organization of primary medical prevention with early age children, including the use of information technology, in the process of improving the medical literacy of parents by creating an electronic cabinet of a healthy child. The purpose of organizing an electronic cabinet for a healthy child is to provide informational materials electronically to parents of early age children in order to obtain the necessary knowledge and skills on care, nutrition and upbringing, which is a factor in the formation and increase of the responsibility the parents for the health of children, as well as enhancing the role of preventive measures for protecting the health of the child population.

Conclusion. Improving the organization of preventive work with early age children on the basis of the introduction of the electronic cabinet of a healthy child makes it possible to increase the availability of medical care for the child population in medical organizations that provide medical care to the children at an outpatient level.

Key words: prevention, children of early age, information technologies, structural and organizational model, electronic cabinet of a healthy child, parents of early age children, medical literacy, evaluation of effectiveness.

Citation: Funtikov SA, Bortsov VA, Fomicheva ML, The effectiveness of structural and organizational model of a healthy child electronic cabinet. *Siberian Medical Review.* 2018;(1): 83-87. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-83-87

Введение

Повышение доступности материалов профилактической направленности для родителей детей раннего

возраста является одним из актуальных направлений совершенствования организации профилактической помощи населению [3, 11, 19].

С этой целью целесообразно изучение мнения родителей детей раннего возраста, врачей-педиатров участковых и руководителей медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь детскому населению на амбулаторном уровне. Учитывая достаточный уровень формирования концепции и теории человеческого капитала, также следует уделять внимание проблеме капитала здоровья с определением достоверных критериев и методов оценки, которые относительно детского возраста создают основные аспекты социальной педиатрии. В связи с чем социальную педиатрию следует рассматривать как метод сокращения предотвратимых потерь здоровья детского населения – стратегия социальной педиатрии [2, 3].

В различных концепциях совершенствования оказания амбулаторной помощи населению определяются современные подходы к формированию моделей профилактической работы в медицинских организациях амбулаторного уровня с учётом применения современных организационных технологий [5, 18].

Изучение мнения населения и специалистов системы здравоохранения об организации амбулаторной помощи позволяет сформировать перечень мероприятий по совершенствованию доступности и уровня оказания медицинской помощи населению на амбулаторном уровне [8, 9, 14].

Современные организационные принципы и технологии профилактической работы с населением следует прорабатывать с учетом информационной грамотности населения с целью повышения доступности информационных материалов профилактической направленности для различных групп населения [7, 13, 17].

Семья является основным звеном формирования здоровья детей раннего возраста [20]. При грамотном выполнении родителями детей раннего возраста мероприятий по уходу, питанию и воспитанию ребенка с методической помощью кабинетов здорового ребенка в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь детскому населению на амбулаторном уровне, формируется стратегия охраны детей раннего возраста [21]. Важное значение в сохранении жизни и здоровья населения имеет развитие профилактического направления системы здравоохранения. Особенно это касается лиц молодого возраста и детей. Профилактическая работа с детьми относится к программам первичной и вторичной профилактики и может проводиться с использованием различных межведомственных средств [6, 10, 11].

Одним из основных звеньев профилактической работы с детьми раннего возраста является кабинет здорового ребенка, деятельность которого направлена на проведение работы врачей-педиатров участковых с родителями до трех лет по вопросам ухода, питания и воспитания ребенка. Ранний детский воз-

раст следует рассматривать как основной, определяющий период в развитии ребенка, от эффективности профилактической работы с детьми раннего детского возраста во многом зависит здоровье детей. В настоящее время система здравоохранения особое внимание уделяет разработке и внедрению профилактических программ для детей, в том числе с учетом современных организационных и информационных технологий. С целью оптимизации профилактической работы с детьми раннего возраста на амбулаторном уровне целесообразно использовать инновационные организационные формы оказания медицинской помощи населению на амбулаторном уровне, в том числе разработку организационных мероприятий на основе широкого применения информационных технологий [1, 4, 12].

Внедрение современных технологий организации профилактической работы требует оценки экспертами внедрения, работы и перспективы дальнейшего совершенствования с целью определения медико-социальной эффективности различных профилактических технологий, применяемых в системе здравоохранения [15,16].

Материал и методы

Для построения структурно-организационной модели электронного кабинета здорового ребенка, целью которого является повышение доступности материалов профилактической направленности для родителей детей раннего возраста, было опрошено 400 родителей детей раннего возраста (объем минимальной репрезентативной выборочной совокупности определялся по методике В. И. Паниотто с допущением 5-процентной ошибки), 80 участковых врачей-педиатров (26,7 % от генеральной совокупности) и 86 руководителей медицинских организаций (генеральная совокупность главных врачей и их заместителей 24 медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь детскому населению на амбулаторном уровне). Описательная статистика результатов исследования представлена относительными величинами, рассчитанными на 100 опрошенных и ошибками репрезентативности. Использовалась программа IBM SPSS Statistics 22.

Электронный кабинет здорового ребенка размещен на сайте ГКУЗ Новосибирской области «Региональный центр медицинской профилактики».

С целью оценки эффективности внедрения модели электронного кабинета здорового ребенка проведено анкетирование 200 родителей детей раннего возраста, посетивших электронный кабинет здорового ребенка (36,5 % от генеральной совокупности); 50 врачей-педиатров участковых, активно использующих электронный кабинет здорового ребенка в профилактической работе с населением (32,3 % от генеральной совокупности), а также 20 экспертов (генеральная со-

вокупность, включающая в себя главных врачей медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь детскому населению на амбулаторном уровне, имеющих высшую категории по специальности «организация здравоохранения и общественное здоровье»). Степень согласованности мнения экспертов оценивали с помощью коэффициента конкордации, который рассчитывали как для количественных, так и для ранговых признаков, поэтому при формулировании вопросов анкеты было предусмотрено ранжирование ответов, что в дальнейшем упростило процедуру обработки результатов.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного социально-гигиенического исследования по изучению имеющихся ресурсов системы здравоохранения и степени готовности населения к современным методам получения информации профилактической направленности, определено, что в настоящее время существует резерв по формированию комплекса организационных мероприятий по охране здоровья детей раннего возраста на основе применения информационных технологий.

Совершенствование организации профилактической работы с детьми раннего возраста основывается на повышении роли участников организационных мероприятий по медицинской профилактике с детьми раннего возраста.

К участникам организационных мероприятий по медицинской профилактике с детьми раннего возраста относятся: медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь на амбулаторном уровне детскому населению, региональный центр медицинской профилактики и родители детей раннего возраста.

Учитывая участников организационных мероприятий по медицинской профилактике с детьми раннего возраста представляется целесообразным совершенствование организации профилактической работы с детьми раннего возраста в форме создания электронного кабинета здорового ребенка как одного из современных методов повышения грамотности населения в вопросах ухода, питания и воспитания детей раннего возраста.

Структурно-организационная модель электронного кабинета здорового ребенка состоит из трёх уровней (информационный, рабочий, оценочный) и предназначена для повышения медицинской грамотности родителей детей раннего возраста при прохождении через неё.

Родители детей раннего возраста при прохождении через информационный уровень модели получают информацию о наличии и структуре электронного кабинета здорового ребенка. Далее, для решения вопросов профилактической направленности родители детей раннего возраста осуществляют поиск информационных материалов на рабочем уровне модели в разделах

электронного кабинета здорового ребенка, в результате чего происходит повышение медицинской грамотности родителей детей раннего возраста. Часть родителей, посещающих электронный кабинет здорового ребенка попадают на оценочный уровень, где высказывают своё мнение об удовлетворенности полученной информацией. Результаты их мнения учитываются в мероприятиях по оптимизации наполняемости электронного кабинета здорового ребенка.

Для наиболее оптимального и эффективного функционирования электронного кабинета здорового ребенка с целью совершенствования организации профилактической работы с детским населением целесообразно его размещение на сайте регионального центра медицинской профилактики.

Основные разделы электронного кабинета здорового ребенка сформированы с учетом востребованности у родителей детей раннего возраста информации профилактической направленности по наиболее актуальным направлениям.

Внедрение электронного кабинета здорового ребенка позволяет осуществлять профилактическую работу с детьми раннего возраста на трех уровнях:

I уровень – индивидуальный, в пределах педиатрического участка медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь детскому населению на амбулаторном уровне;

II уровень – групповой, на территории обслуживания медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь детскому населению на амбулаторном уровне;

III уровень – региональный, в пределах субъекта РФ при реализации профилактических программ по охране здоровья детского населения на региональном уровне.

С целью оценки эффективности внедрения электронного кабинета здорового ребенка, проведён социологический опрос 200 родителей, посетивших электронный кабинет здорового ребенка. В результате анкетирования определено, что основными источниками получения информации об электронном кабинете здорового ребенка для родителей являются врач-педиатр участковый (56,0±3,5 %) и регистратура поликлиники (35,5±3,4 %). Значительное большинство респондентов (72,0±3,2 %) отмечает, что структура электронного кабинета здорового ребенка достаточно удобна для поиска необходимой информации профилактической направленности. Большинство (61,1±3,3 %) родителей отметили, что электронный кабинет здорового ребенка в той или иной степени повышает уровень их знаний по первичной медицинской профилактике. Кроме того, что информацию об электронном кабинете здорового ребенка родители детей раннего возраста получают от врача-педиатра участкового или регистратуры поликлиники, многие получают её от родителей, посетивших электронный кабинет здорового ребенка, так

как 88,0±2,3 %) родителей, посетивших электронный кабинет здорового ребенка, рекомендуют его своим знакомым, имеющих детей раннего возраста.

С целью оценки эффективности работы электронного кабинета здорового ребенка, проведён социологический опрос 50 врачей-педиатров участковых, активно использующих электронный кабинет здорового ребенка в своей профилактической работе. В результате анкетирования определено, что большинство (86,0±4,9 %) врачей-педиатров участковых отмечают удобное использования структуры электронного кабинета здорового ребенка как для поиска информации, так и для наглядного представления его родителям детей раннего возраста. Большая часть врачей-педиатров участковых (60,0±6,9 %) считают, что родителям детей раннего возраста кроме электронного кабинета здорового ребенка не требуется посещать другие сайты для решения вопросов медицинской профилактики. По мнению 76,0±1,7 % участковых врачей-педиатров электронный кабинет здорового ребенка повышает уровень знаний родителей детей раннего возраста по вопросам медицинской профилактики.

Анализ результатов опроса 20 экспертов показал, что среди критериев оценки внедрения электронного кабинета здорового ребенка (коэффициент конкордации составил 0,9; $p < 0,05$) ведущими считают следующие: повышение доверия населения государственному сектору здравоохранения; формирование единой системы профилактической работы с детьми раннего возраста на региональном уровне и оптимизация системы профилактической работы с детским населением на региональном уровне; снижение количества обращений к врачам-педиатрам участковым родителям детей раннего возраста по вопросам медицинской профилактики и повышение доступности информации профилактической направленности для детей раннего возраста.

Заключение

Создание электронного кабинета здорового ребенка позволяет участковым врачам-педиатрам повысить доступность информационных материалов профилактической направленности путём объяснения родителям целесообразности посещения того или иного раздела. Руководители медицинских учреждений, оказывающих медицинскую помощь детскому населению на амбулаторном уровне, организуют работу участковых врачей-педиатров по формированию потоков родителей с целью их ориентирования на получение информации профилактической направленности в электронном кабинете здорового ребенка. В совокупности такая работа положительно сказывается на улучшении здоровья детей.

Литература / References

1. Антонов ОВ. Новые организационные формы оказания амбулаторно-поликлинической помощи

населению. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2007;(2):11–13. [Antonov OV. The New organizational forms of providing outpatient care to the population. *Health Care of the Russian Federation*. 2007;(2):11–13. (In Russian)]

2. Артюхов ИП, Горбач НА, Лисняк МА. Человеческий капитал и здоровье: постановка проблемы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2008;(1):3–9. [Artyukhov IP, Gorbach NA, Lisnyak MA. Human capital and health: problem statement. *Siberian Medical Review*. 2008;(1):3–9. (In Russian)]

3. Баранов АА, Яковлева ТВ, Альбицкий ВЮ, Модестов АА, Антонова ЕВ. Сокращение предотвратимых потерь здоровья детского населения – стратегия социальной педиатрии. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(4):6–10. [Baranov AA, Yakovleva TV, Al'bitskiy VYu, Modestov AA, Antonova EV. Reduction of preventable loss of children's health – a strategy for social Pediatrics. *Pediatric Pharmacology*. 2012;9(4):6–10. (In Russian)]

4. Шарафутдинова НХ, Иржанов ЖА, Турьяно АХ, Шагарова СВ, Мустафин РМ. Внедрение информационных технологий в амбулаторно-поликлиническую практику. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2012;18(10–1):167–69. [Sharafutdinova NH, Erzhanov JA, Turiano AH, Shagarova SV, Mustafin RM. The introduction of information technology in the ambulatory and polyclinic practice. *Belgorod State University Scientific Bulletin*. 2012;18(10–1):167–69. (In Russian)]

5. Голубовский СА, Колбенеv ЮН. К вопросу совершенствования амбулаторно – поликлинической помощи населению на уровне концептуальной модели. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2010;(5):82–83. [Golubovskii SA, Kolbenev YuN. To the question of improvement of ambulatory assistance to the population-level conceptual model. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2010;(5):82–83. (In Russian)]

6. Гончарова ОВ. Образовательные программы по уходу за ребенком в кабинетах здорового ребенка детских лечебно-профилактических учреждений. *Медицинский совет*. 2013;(1):73–79. [Goncharova OV. Educational program on child care in the offices healthy baby children's medical institutions. *Medical Council*. 2013;(1):73–79. (In Russian)]

7. Демидов АЮ. Перспективы информатизации здравоохранения. *Информатизация и связь*. 2011;(4):66–67. [Demidov AYU. Prospects of Informatization of health. *Informatization and Communication*. 2011;(4):66–67. (In Russian)]

8. Гусева НК, Соколов ВА, Соколова ИА, Дюютова МВ. Доступность и качество амбулаторно-поликлинической помощи. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013;(2):16–18. [Gusev NK, Sokolov VA, Sokolov IA, Doyutova MV. The availability and quality of outpatient care. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2013;(2):16–18. (In Russian)]

9. Абдурахманова ЗШ, Ильясова УГ, Исмаилова ГА, Азимов АА. Изучение мнения населения об организации и качестве амбулаторно-поликлинической помощи. *Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития*. 2011;(4):31–32. [Abdurakhmanov ZSh, Ilyasov UG, Ismailov GA, Azimov AA. The study of public opinion about the organization and quality of outpatient care. *Quality Management in Healthcare and Social Development*. 2011; (4):31–32. (In Russian)]

10. Капитонов ВФ. Преимущества семейного подхода к диспансеризации детей. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2005;84(1):112–114. [Kapitonov VF. Advantages of family approach to the examination of children. *Journal «Pediatria» named after G. N. Speransky*. 2005;84(1):112–114. (In Russian)]

11. Кучма ВР. Охрана здоровья детей и подростков в национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 гг. *Гигиена и санитария*. 2013;(6):26–30. [Kuchma VR. The health of children and adolescents in national strategy of actions in interests of children for 2012–2017. *Hygiene and sanitation*. 2013;(6):26–30. (In Russian)]

12. Липский С. Роль информационных технологий в современной медицине. *Социальная политика и социальное партнерство*. 2013;(6):46–51. [Lipsky S. The role of information technology in modern medicine. *Social Policy and Social Partnership*. 2013;(6):46–51. (In Russian)]

13. Яковлева ТВ, Баранов АА, Иванова АА, Альбицкий ВЮ. Организационные принципы и технологии профилактики XXI века. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2014;(6):3–9. [Yakovleva TV, Baranov AA, Ivanov AA, Al'bitskiy V.Yu. Organizational principles and prevention technologies of the XXI century. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2014;(6):3–9. (In Russian)]

14. Огнева ЕЮ, Хальфин РА, Мадьянова ВВ, Таджиев ИЯ. Оценка доступности и качества медицинской помощи в муниципальных учреждениях здравоохранения. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2010;(1–2):30–39. [Ogneva EYu, Khal'fin RA, Modyanova VV, Tadhiev IYa. Assessment of availability and quality of medical care in the municipal healthcare institutions. *Health Care Standardization Problems*. 2010;(1–2):30–39. (In Russian)]

15. Петричко ТА, Давидович ИМ, Шапиро ИА. Медико-социальная эффективность профилактических технологий в муниципальном здравоохранении. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2009;(4):120–123. [Petrichko TA, Davidovich IM, Shapiro IA. Medical and social efficiency of preventive technology in the municipal health care. *Far East Medical Journal*. 2009;(4):120–123. (In Russian)]

16. Артюхов ИП, Горбач НА, Мажаров ВФ, Бакшеева СЛ, Дементьев ВВ, Жарова АВ, Пономаренко ГС, Лисняк МА, Тимофеева ТЮ, Фокас НН, Щегрова НА. Применение методов SWOT-анализа, экспертных оценок, SWOT-анализа в сочетании с экспертными оценками в решении задач здравоохранения: учебное пособие для

системы послевузовского образования врачей. Красноярск: КраСГМУ; 2014. 160с. [Artyukhov IP, Gorbach NA, Mazharov VF, Baksheeva S.L, Dementev VV, Zharova AV, Ponomarenko GS, Lisnyak MA, Timofeeva TYu, Fokas NN, Schegrova NA. Application of methods of SWOT-analysis, expert evaluations, SWOT-analysis combined with expert estimates in solving problems of health care: studies guide for system. Krasnoyarsk: The Krasnoyarsk State Medical University; 2014. 160p. (In Russian)]

17. Сенюшкин АН. Пути улучшения амбулаторно-поликлинической помощи в детских поликлиниках. *Пермский медицинский журнал*. 2013;30(3):87–92. [Senichkin AN. Improving outpatient care in the children's clinic. *Perm Medical Journal*. 2013;30(3):87–92. (In Russian)]

18. Сквирская ГП. Современные подходы к формированию моделей профилактической деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений и применению организационных технологий профилактики. *Проблемы управления здравоохранением*. 2009;(5):49–59. [Skvirskaya GP. Modern approaches to development of models of prevention activities for outpatient clinics and the use of technologies of prevention. *Problems of Health Management*. 2009;(5):49–59. (In Russian)]

19. Hatf E, Lam C. Clinical Preventive Medicine: Causing More Identity Crisis for Preventive Medicine or Helping to Manage the Crisis. *American Journal of Preventive Medicine*. 2017;53(4): e151–e152. DOI: 10.1016/j.amepre.2017.04.016

20. Kannai RA good daddy. *Families, Systems, and Health*. 2017; 35(3): 382–384. DOI: 10.1037/fsh0000261

21. McLeigh JD, Kilmer RP. Changing norms, strategies, and systems to support behavioral health and social justice: A call to action and introduction to the special section. *The American Journal of Orthopsychiatry*. 2017;87(5):505–509. DOI: 10.1037/ort0000299

Сведения об авторах

Фунтиков Андрей Сергеевич, старший преподаватель, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: +7(383)2223204; e-mail: fas-zdrav@mail.ru

Борцов Виктор Анатольевич, д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел. +7(383)2223204; Региональный центр медицинской профилактики; адрес: 630112, г. Новосибирск, ул. Кошурникова, 16/1; тел.: +7(383) 2784255; e-mail: va_bortsov@mail.ru

Фомичева Марина Леонидовна, к.м.н., ассистент, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: +7(383)2223204; Региональный центр медицинской профилактики; адрес: 630112, г. Новосибирск, ул. Кошурникова, 16/1; тел. +7(383) 2784255; e-mail: gctmp@ngs.ru

Author information

Andrey S. Funtikov, Senior Lecturer, Novosibirsk state medical university; Address: 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)2223204; e-mail: fas-zdrav@mail.ru

Victor A. Bortsov, Dr. Med. Sci., Professor, Novosibirsk state medical university; Address: 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)2223204; Regional center for medical prevention; Address: 16/1, Koshurnikov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630112; Phone: +7(383) 2784255; e-mail: va_bortsov@mail.ru

Marina L. Fomicheva, Cand. Med. Sci., Novosibirsk state medical university; Address: 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)2223204; Regional center for medical prevention; Address: 16/1, Koshurnikov Str., Novosibirsk, 630112, Russian Federation; Phone: +7(383) 2784255; e-mail: gctmp@ngs.ru

Поступила 30.08.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

Практическая медицина / Problems of practical health care



© ГУРЬЕВ В. В., ЗВЕРЕВ Д. А.

УДК 616.125.6:616.12-089

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-88-91

ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ КОРРЕКЦИЯ АНЕВРИЗМЫ И ДВОЙНОГО ВТОРИЧНОГО ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА

В. В. Гурьев, Д. А. Зверев

Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург 197341, Российская Федерация

Резюме. В статье рассмотрен клинический случай транскатетерной коррекции вторичного дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) у 62-летней пациентки, осложнившийся миграцией окклюдера. Вторичный ДМПП был диагностирован 10 лет назад, определены показания к транскатетерной коррекции. В трансептальную позицию имплантирован окклюдер диаметром 12 мм. Спустя 48 часов окклюдера в септальной позиции не определялось. Окклюдер был обнаружен, захвачен и низведен в правую бедренную артерию. Выполнено дополнительное измерение размеров дефекта с использованием «sizing»-баллона. Имплантация окклюдера в септальную позицию диаметром 22 мм.

Ключевые слова: вторичный дефект межпредсердной перегородки, аневризма межпредсердной перегородки, транскатетерная коррекция, миграция окклюдера, пожилые пациенты, надрыв межпредсердной перегородки, измерительный баллон.

Для цитирования: Гурьев ВВ, Зверев ДА. Транскатетерная коррекция аневризмы и двойного вторичного дефекта межпредсердной перегородки у пожилого пациента. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 88-91. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-88-91

TRANSCATHETER CORRECTION OF ANEURYSM AND DOUBLE SECONDARY INTERATRIAL SEPTUM DEFECT IN AN ELDERLY PATIENT

V. V. Guryev, D. A. Zverev

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg 197341, Russian Federation

Abstract. The article deals with the clinical case of transcatheter correction of the secondary interatrial septum defect (ASD) in a 62-year-old patient, complicated by the occluder migration. Secondary ASD was diagnosed 10 years ago, indications for transcatheter correction were determined. An occluder with the diameter of 12 mm was implanted in the transseptal position. After 48 hours, the occluder was not detected in the septal position. The occluder was discovered, captured and relegated to the right femoral artery. An additional measurement of the defect size with the use of a “sizing” -balloon was carried out. Implantation of the occluder into a septal position with the diameter of 22 mm.

Key words: secondary defect of interatrial septum, aneurysm of interatrial septum, transcatheter correction, occluder migration, elderly patients, tear of interatrial septum, measuring balloon.

Citation: Guryev VV, Zverev DA. Transcatheter correction of aneurysm and double secondary interatrial septum defect in an elderly patient. *Siberian Medical Review*. 2018;(1): 88-91. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-88-91

Введение

Коррекция врожденного порока сердца, вторичного дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП), катетерным способом имеет более чем 30-летнюю историю [1,2] и признана альтернативной хирургическому лечению вторичных ДМПП, что позволяет широко применять ее как у детей, так и у взрослых [3, 4]. Однако, как и любой другой вид хирургического вмешательства, не лишена определенных недостатков и возможных осложнений [5]. Описаны осложнения, связанные с миграцией окклюдера, которые происходят в ранний послеоперационный период, в сторону правых камер сердца или легочную артерию. Миграция же в левую сторону, напротив, встречается крайне редко от 0,4 до 1,1 % [6]. Для наиболее точного определения размеров дефекта и анатомии межпредсердной перегородки (МПП) чреспищеводная эхокардиография

(ЧПЭХОКГ) является наиболее чувствительным методом по сравнению с трансторакальной эхокардиографией (ТТЭХОКГ) [7].

Клинический случай

Пациентка П., 62 лет, поступил в клинику с жалобами на прогрессирование ощущения нехватки воздуха при обычной физической нагрузке. Из анамнеза известно, что в 2007 году проходил стационарное лечение по месту жительства по поводу инфекционного эндокардита трикуспидального клапана (ТК). Тогда же был выявлен врожденный порок сердца (ВПС) - вторичный ДМПП. В дальнейшем клиника инфекционного эндокардита не рецидивировала, достигнута клиничко-лабораторная ремиссия. С этого же времени отмечает постепенное снижение толерантности к физической нагрузке, ощущение нехватки воздуха при умеренной физической нагрузке (подъеме на 3-4 эта-

жа), периодически развивающиеся отеки нижних конечностей. В августе 2016 г. в плановом порядке госпитализирована в клинику ФГБУ «СЗ ФМИЦ им В. А. Алмазова» МЗ РФ для оценки гемодинамической значимости ДМПП и решения вопроса о методе одномоментной коррекции двух врожденных пороков: аневризмы МПП и двойного ДМПП. Интраоперационно выполнена прямая манометрия камер сердца и расчет гемодинамической значимости шунта на уровне предсердий. Среднее давление в левом предсердии (ЛП) - 10 мм рт.ст., в правом предсердии (ПП) - 9 мм рт.ст., систолическое дав-

ление легочной артерии (СДЛА) - 32 мм рт.ст., Qp/Qs - 1,8:1 л/мин. Контрольное интраоперационное ЧПЭХОКГ — МПП истончена, аневризматически изменена (рис. 1), пролабирует в полость ПП на 12 мм, в средней трети МПП визуализируются два дефекта (рис. 1) овальной формы размерами 7x13 мм и 4x7 мм, расстояние между дефектами 9 мм. Края: верхний 15 мм, нижний - 14 мм, передне-верхний (аортальный) край 4 мм, задненижний - 17 мм, передненижний - 9 мм, задневерхний - 23 мм. Все края плотные. Пациент обсужден совместно с лечащим врачом и кардиохирургом (Heart Team). Рекомендована имплантация окклюдера диаметром 12 мм с окклюзией большего по размерам дефекта. Меньшим дефектом решено не заниматься вследствие его малого диаметра. По стандартной методике, доступом через правую общую бедренную вену (ОБВ) в больший дефект, доставлен и позиционирован септальный окклюдер Амплатца (Amplatzer Septal Occluder, ASO) диаметром 12 мм (9-ASD-012). Контрольное интраоперационное ЧПЭХОКГ - окклюдер фиксирован на МПП в краях дефекта, препятствий работе клапанному аппарату нет, сохраняется тривиальный ток в области передневерхнего края устройства, что связано со вторым дефектом (рис. 1). Спустя 48 часов на контрольной трансторакальной ЭХОКГ окклюдер в пределах МПП не лоцируется.

Пациентка экстренно доставлена в рентгеноперационную, где по результатам флюороскопии мигрировавший окклюдер обнаружен в брюшном отделе нисходящей аорты, зафиксировавшийся на уровне II поясничного позвонка на уровне почечных артерий. С помощью петли ловушки «Goose-Neck» (d=15 мм), окклюдер захвачен за правый диск устройства (в области фиксации системы доставки) и низведен до уровня верхней трети правой общей бедренной артерии (пОБА) и извлечен после артериотомии. Интраоперационное ЧПЭХОКГ: в области передневерхнего края МПП визуализируется свободно флотирующий листок перегородки (надрыв МПП в области аневризмы), что, вероятно, и послужило причиной миграции окклюдера. В средней трети МПП единичный дефект неправильной формы, диаметром 20x17 мм, диаметр сброса по цветовой доплеровское картирование (ЦДК) 20 мм (рис. 2). С помощью специального измерительного баллона диаметром 36 мм выполнено измерение диаметра сформировавшегося дефекта (рис. 2). Диаметр дефекта (по «тали» баллона) 21 мм. Доступом через левую общую бедренную вену (ОБВ) в дефект доставлен и позиционирован ASO (9-ASD-022) диаметром 22 мм. После выполнения,

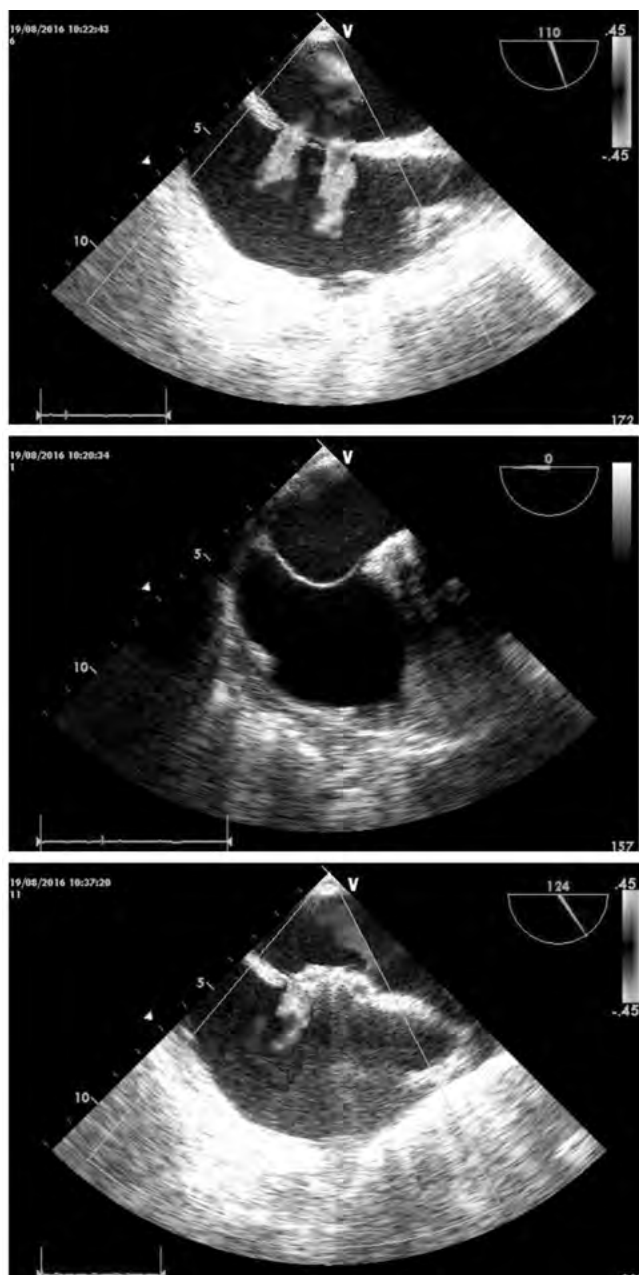


Рисунок 1.2. (сверху вниз):
а) Двойной дефект межпредсердной перегородки
б) Аневризма межпредсердной перегородки
в) Поток через окклюдер.

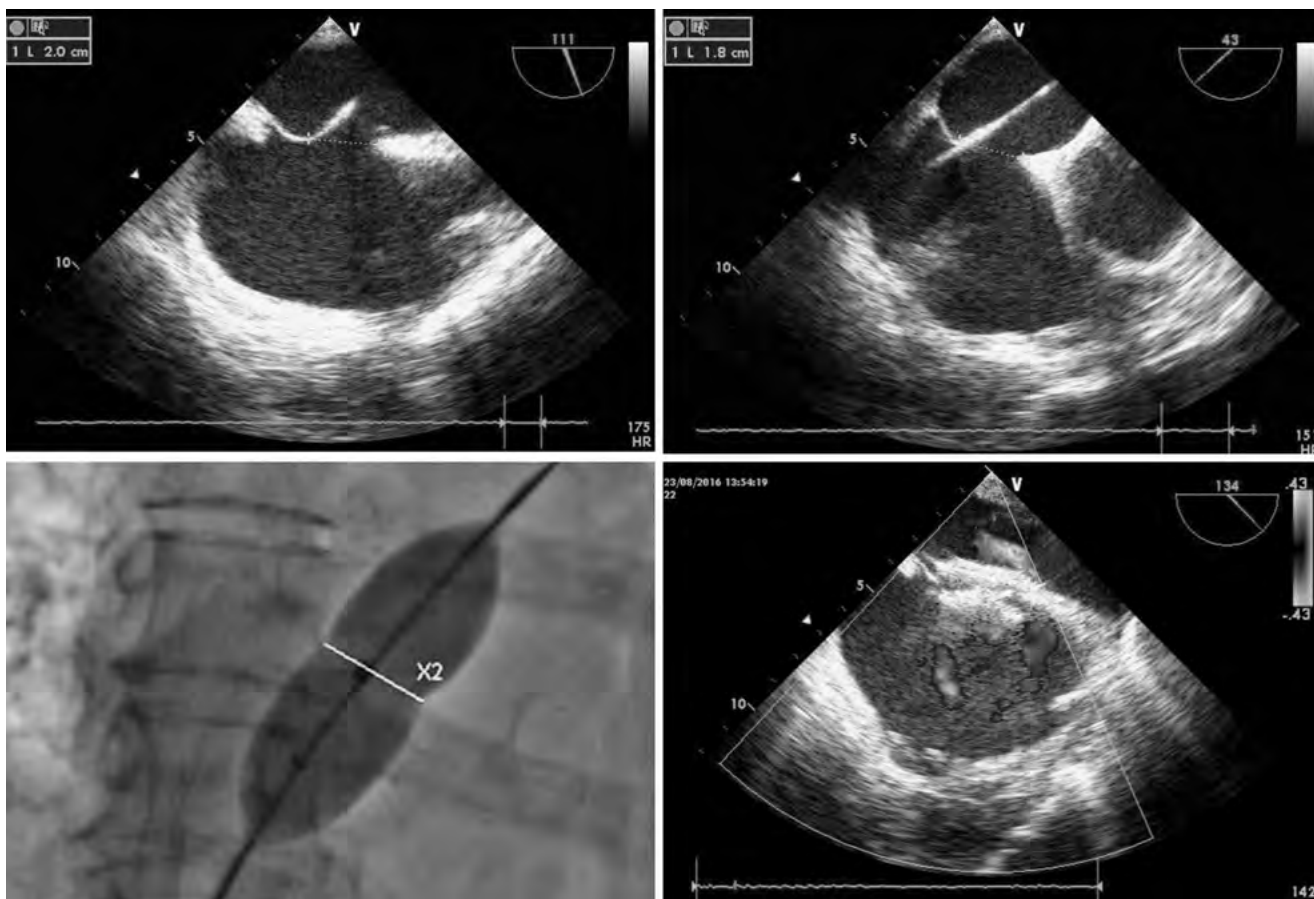


Рисунок 2.2. («а» и «б» - два верхних: слева направо, «в» и «г» - два нижних: слева направо):

- а) Дефект межпредсердной перегородки диаметром 20 мм.
- б) Дефект межпредсердной перегородки диаметром 18 мм.
- в) Измерение дефекта с помощью измерительного баллона (дистанция X2 - 21 мм)
- г) Окклюдер в проекции межпредсердной перегородки, тривиального тока через окклюдер нет.

под флюороскопическим и ЧПЭХОКГ контролем проб на надежность фиксации окклюдера в краях дефекта, устройство отделено от системы доставки. Контрольное интраоперационное ЧПЭХОКГ - окклюдер фиксирован на МПП в краях дефекта, препятствий работе клапанному аппарату нет, тривиального тока через диски окклюдера нет (рис. 2). Спустя две недели после операции в удовлетворительном состоянии пациентка выписана на амбулаторное наблюдение. При контрольной ЭХОКГ спустя 4 месяца после проведенной процедуры в пределах МПП лоцируется окклюдер, резидуального транссептального шунта нет. СДЛА снизилось до 32 мм рт.ст. Субъективно пациент отмечает улучшение самочувствия и повышение толерантности к физическим нагрузкам.

Результаты и обсуждение

Транскатетерная методика коррекции вторичного дефекта межпредсердной перегородки с помощью окклюдера - метод выбора коррекции порока и в настоящее время составляет альтернативу хирургическому лечению [8]. Ранние послеоперационные

осложнения развиваются, как правило, в результате неверного отбора пациентов, некорректной оценки анатомии дефекта или ошибок в выборе размеров окклюдирующего устройства. В представленном случае выбор размера окклюдера основывался лишь на результатах ЧПЭХОКГ, что в итоге и привело к его миграции. Так как вторичные ДМПП редко имеют идеально круглую форму, в некоторых случаях бывает сложно, даже по результатам ЧПЭХОКГ, хорошо визуализировать и точно измерить наибольший диаметр дефекта. Кроме того, на надежность фиксации окклюдера влияют такие факторы, как плотность краев или избыток тканей вокруг дефекта (аневризма МПП) [9]. Аневризма МПП представляет собой избыточную деформацию предсердной перегородки и связана с повышенной подвижностью тканей МПП. Распространенность аневризм МПП составляет 2-3 %. Так же аневризма МПП ассоциируется с наличием множественных дефектов [7]. Таким образом, для транскатетерной коррекции вторичного ДМПП, ассоциированного с аневризмой МПП, можно рекомендовать выбор окклюдера большего диаметра

для стабилизации МПП. Так же, в случаях сложной анатомии дефекта, когда нет возможности получить объективные данные, используя только результаты ЧПЭХОКГ, или в случае сочетания двух врожденных пороков – аневризмы и ДМПП, или в случаях с двумя и более дефектами, целесообразно рассмотреть методику более точного определения размеров дефекта с помощью специального измерительного баллона («sizing balloon»). Однако в представленном клиническом случае предварительное измерение дефекта с использованием «sizing» баллона не проводилось, так как МПП была аневризматически изменена и истончена, а механическое воздействие на МПП с помощью баллонного катетера привело бы к высокому риску разрыва МПП и увеличению размеров дефекта. Согласно литературе, данные о целесообразности применения измерительного баллона для оценки размеров ДМПП неоднозначны. Так, коллектив авторов во главе с Z. Amin, D. Daufors [10] пришли к выводу, что применение баллонного «sizing» не требуется для закрытия вторичных ДМПП. Однако исследование под руководством Н. Helgason [5] показало, что диаметр дефекта, измеренный во время процедуры с использованием «sizing» баллона, был значимо больше, чем полученный с помощью результатов ЧПЭХОКГ.

Выводы

1. Наличие множественного ДМПП в сочетании с аневризмой МПП могут быть причиной надрыва тканей, к которым фиксируется устройство, что приведёт к его последующей миграции.

2. В сомнительных случаях сложной анатомии целесообразно использовать сочетание нескольких методов для расчета диаметра имплантируемого устройства.

3. Представленный клинический случай показывает, что при оценке диаметра дефекта и выборе размеров окклюдера использование ЧПЭХОКГ в сочетании с «sizing» баллоном дает нам наиболее точные данные и значимо повышает успех процедуры, уменьшая риск ближайших и отдаленных осложнений.

Литература / References

1. King TD, Thompson SL, Steiner C, Mills NL. Secundum atrial septal defect: nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA*. 1976;(235):2506–2509. DOI: 10.1001/jama.235.23.2506

2. Sideris EB, Zeinaloo A, Zanjani K, Borisova B, Pursanov M. Atrial septal defect occlusion using an immediate release patch method: early clinical experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(10A). DOI:10.1016/s0735-1097(10)62004-9

3. Зиньковский МФ, Возианов АФ. Врожденные пороки сердца. Киев: Книга плюс; 2010. 226–237. [Zinkovsky MF, Vozianov AF. Congenital heart disease. Kiev: Kniga Plus; 2010. 226–237. (In Russian)]

4. Kim JJ, Hijazi ZM. Clinical outcomes and costs of Amplatzer transcatheter closure as compared with surgical closure of ostium secundum atrial septal defects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;(39):437–438. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)81965-9

5. Helgason H, Johansson M, Söderberg B, Eriksson P. Sizing of atrial septal defects in adults. *Cardiology*. 2005;(104):1–5. DOI: 10.1159/000086045

6. Rodríguez-González F, Martínez-Quintana E. Risks Factors for Atrial Septal Defect Occlusion Device Migration. *International Journal of Angiology*. 2016; 25(05): e63–e65. DOI: 10.1055/s-0034-1395976

7. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, Lang RM, Rome JJ, Wang Y. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(8):910–958. DOI:10.1016/j.echo.2015.05.

8. Van Riel ACMJ, Schuurin MJ, van Hessen ID, Zwinderman AH, Cozijnsen L, Reichert CLA, Hoortje JCA, Wagenaar LJ, Post MC, Van Dijk APJ, Hoendermis ES, Mulder BJM, Bouma BJ. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(2):299–305. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.072

9. Levi DS, Moore JW. Embolization and retrieval of the Amplatzer septal occluder. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2004;(61):543–547. DOI: 10.1002/ccd.20011

10. Amin Z, Daufors DA. Balloon sizing is not necessary for closure of secundum atrial septal defects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(1A):317. DOI:10.1016/j.jacc.2004.12.040

Сведения об авторах

Гурьев Валентин Валерьевич, аспирант, Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; тел.: +7(812)7026816; e-mail: valeant51@gmail.com

Зверев Дмитрий Анатольевич, к.м.н., доцент, Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; тел.: +7(812)7026816; e-mail: dmitry_zverev@rambler.ru

Author information

Valentin V. Guryev, Postgraduate student, Almazov National Medical Research Centre; Address: 2, Akkuratov Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341; Phone: +7(812)7026816; e-mail: valeant51@gmail.com

Dmitriy A. Zverev, Cand. Med. Sci, Associate Professor, Almazov National Medical Research Centre; Address: 2, Akkuratov Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341; Phone: +7(812)7026816; e-mail: dmitry_zverev@rambler.ru

Поступила 29.05.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

© НЕМЦОВ С. В., ЛЕБЕДЕВА В. К., КОНОШКОВА Р. Л., НИКОЛАЕВ Г. В., ЛЕБЕДЕВ Д. С.

УДК 616-089; 617.5

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-92-95

ПОСТПЕРИКАРДИОТОМНЫЙ СИНДРОМ КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ ПРЕДСЕРДНОГО ЭЛЕКТРОДА

С. В. Немцов, В. К. Лебедева, Р. Л. Коношкова, Г. В. Николаев, Д. С. Лебедев

Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург 197341, Российская Федерация

Резюме. На сегодняшний день имплантация электронных устройств, таких как кардиостимулятор или имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, нашла широкое применение в клинической практике для лечения различных видов нарушений ритма сердца. Число имплантированных устройств неуклонно растет с каждым годом. Возможные осложнения процедуры установки подобных устройств хорошо известны. В частности, электрод-ассоциированные осложнения нередки для имплантации кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора. В литературе описан ряд редких осложнений: операция может осложниться кровотечением или выпотом в плевральную полость, полость перикарда. Нами описывается случай развернутого постперикардотомного синдрома у 71-летнего пациента после операции репозиции предсердного электрода, диагностическая и лечебная тактика. Данный случай является показательным для специалистов, поскольку даже незначительная травма сердца может явиться причиной упомянутой симптоматики.

Ключевые слова: дефибриллятор, осложнение, предсердный электрод, постперикардотомный синдром, нарушение ритма сердца, гидроторакс.

Для цитирования: Немцов СВ, Лебедева ВК, Коношкова РЛ, Николаев ГВ, Лебедев ДС. Постперикардотомный синдром как редкое осложнение имплантации предсердного электрода. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 92-95. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-92-95

POSTPERICARDIOTOMY SYNDROME AS A RARE COMPLICATION OF ATRIAL ELECTRODE IMPLANTATION

S. V. Nemtsov, V. K. Lebedeva, R. L. Konoshkova, G. V. Nikolaev, D. S. Lebedev

Almazov National Research Centre, Saint Petersburg 197341, Russian Federation

Abstract. To date, the implantation of electronic devices, such as a pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator, has been widely used in clinical practice to treat various types of heart rhythm disturbances. The number of implanted devices is growing steadily every year. Possible complications of the installation procedure for such devices are well known. In particular, electrode-associated complications are not uncommon for the implantation of a pacemaker or a cardioverter-defibrillator. A number of rare complications are described in the literature: surgery can be complicated by bleeding or effusion into the pleural cavity, pericardial cavity. We are describing the case of postpericardiotomy syndrome in a 71-year-old patient after an operation of atrial electrode reposition, diagnostic and therapeutic tactics. This case is indicative for specialists, since even a minor injury of the heart can cause this symptomatology.

Key words: defibrillator, complication, atrial electrode, postpericardiotomy syndrome, cardiac rhythm disturbance, hydrothorax

Citation: Nemtsov SV, Lebedeva VK, Konoshkova RL, Nikolaev GV, Lebedev DS. Postpericardiotomy syndrome as a rare complication of atrial electrode implantation. *Siberian Medical Review*. 2018;(1): 92-95. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-92-95

Клинический случай

Известно, что электрод-ассоциированные осложнения при постановке кардиостимулятора (ЭКС) или кардиовертера-дефибриллятора достаточно часто встречаются в клинической практике. Наиболее известные из них: дислокация электрода, перфорация миокарда, тампонада сердца, блокада выхода, - хорошо описаны в литературе. Общая частота их встречаемости доходит до 10 % [1]. Известно, что ряд осложнений, например, дислокация, перикардит, более характерны для предсердного электрода, встречаемость последнего доходит до 1,4-5 % [2, 3]. Наряду с ними в клинической практике встречаются и редкие осложнения, более типичные для открытых операций на сердце.

Постперикардотомный синдром – частое (до 10-15 % [4], по другим данным до 30-50 % [5, 6] осложнение «больших» кардиохирургических операций, сопровождающихся кардиотомией и/или вскрытием

полости перикарда. Возникновение данной патологии обычно приходится на 1-6 недели после операции, при этом не исключается как более раннее его возникновение, так и позднее – до года после операции [7] с возможностью его рецидива [8]. Описаны случаи развития данного синдрома при стентировании коронарных артерий, а R. W. Peters et al. еще в 1980 г докладывали о подобном осложнении при постановке кардиостимулятора с эпикардальным электродом. Опубликован ряд работ, в которых описывался постперикардотомный синдром при постановке эндокардиального электрода трансвеннозным доступом [9]. В 1995 году Goutal et al. докладывали о подобном осложнении при имплантации предсердного электрода [10]. Нередким оно является и при инфарктах миокарда (синдром Дресслера).

Для диагностики постперикардотомного синдрома предложены большие и малые критерии [11],

однако предполагается их низкая чувствительность и чуть более высокая специфичность. К большим относятся: боль в грудной клетке, лихорадка до 38 °С, шум трения плевры/перикарда. Малые включают в себя лейкоцитоз крови, повышение уровня С-реактивного белка, ускорение СОЭ. Лечение предполагает назначение нестероидных противовоспалительных средств, гормональных препаратов. Исход, как правило, благоприятный. Также необходимо отметить, что в ряде исследований было выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, -8) при развитии постперикардиотомного синдрома.

С подобным осложнением мы встретились в клинической практике.

Больной К., 71 года, 01.11.2016 поступил в клинику центра в плановом порядке для оперативного лечения по поводу синдрома бинодальной слабости (транзиторной синоатриальной (СА) блокады 2 степени, транзиторной атриовентрикулярной (АВ) блокады 2 степени). В дооперационном периоде обследован в полном объеме. Выявлена тромбоцитопения до уровня $93 \times 10^9/\text{л}$.

02.11.2016 выполнено плановое оперативное вмешательство - имплантация ПЭКС DDDR (Medtronic Advia DR MRI SureScan). Предсердный электрод установлен в основании ушка правого предсердия, амплитуда электрограммы – 1,5 мВ, порог стимуляции – 0,8 мА, импеданс – 700 Ом. В послеоперационном периоде 08.11.2016 при плановом программировании выявлено повышение порога стимуляции предсердного электрода до транзиторного отсутствия захвата предсердий на максимальных параметрах стимуляции. При рентгеноскопии дислокации выявлено не было, но, учитывая высокий порог электростимуляции, принято решение о ревизии системы ЭКС. При ревизии обращали на себя внимание обширные подкожные гематомы в местах пункции периферических сосудов, наличие сгустков крови в ложе (около 50 мл). Выполнена репозиция предсердного электрода. Предсердный электрод установлен в основании ушка правого предсердия, амплитуда электрограммы – 2 мВ, порог стимуляции – 0,8 мА, импеданс – 700 Ом. При контрольном программировании – удовлетворительные параметры, без нарушения стимуляции и чувствительности по предсердному каналу. 10.11.2016 в удовлетворительном состоянии больной выписан на амбулаторное лечение в поликлинику по месту жительства.

На следующие сутки (11.11.2016) в связи с резким ухудшением состояния в виде появления давящих болей за грудиной, снижения АД до 60/40 мм рт.ст. (также отметил боль в грудной клетке с иррадиацией в спину при глубоком вдохе и выраженную

икоту) больной был экстренно госпитализирован в ЦРБ по месту жительства, где при рентгенографии органов грудной клетки был выявлен правосторонний гидроторакс, падение уровня гемоглобина до 92 г/л. (исходный при выписке от 10.11.2016 – 142 г/л), уровень эритроцитов – $3,06 \times 10^{12}/\text{л}$. Проведена инфузионная терапия. 16.11.2016 пациент переведен в СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова. При поступлении состояние пациента относительно удовлетворительное, АД 110/70 мм рт.ст., пульс 64 в мин. – ритм ПЭКС. Температура тела повышалась до 37,5-38 °С. Дыхание жесткое, резко ослаблено в нижних отделах справа. При рентгенологическом исследовании подтвержден правосторонний гидроторакс с компрессией жидкостью правого легкого, левое – без особенностей. При МСКТ органов грудной клетки в правой плевральной полости - жидкостное содержимое толщиной слоя в задних отделах до 6-7 см. (рис. 1).



Рисунок 1. МСКТ органов грудной клетки от 16.11.2016. Правосторонний гидроторакс, гемоперикард (?) с расхождением листков перикарда до 14 мм. Незначительное количество жидкости в левой плевральной полости.

Нижняя доля правого легкого безвоздушна, верхняя и средняя доли правого легкого уменьшены за счет компрессии жидкостью. В левой плевральной полости – небольшое количество жидкости, до 24 мм толщины слоя в задних отделах. По данным МСКТ в полости перикарда выявлено предположительно геморрагическое содержимое с расхождением листков перикарда до 14 мм. Выполнено дренирование правой плевральной полости, одномоментно эвакуировано 1000 мл слабо-мутной жидкости желтого цвета. Дополнительно проведена гемотрансфузия 2 доз эритроцитарной массы. Анализ плевральной жидкости: ПЦР, бактериологическое исследование на ВК, микроскопическое, цитологическое. В исследуемом материале – зрелые

лимфоциты (эритроцитов нет), единичные клетки мезотелия с реактивными изменениями, что свидетельствует о реактивном выпоте с лимфоидной реакцией, предусматривающей аутоиммунный ответ. Дренирование полости перикарда не показано. Следует также отметить повышение уровня С-реактивного белка до 12,5 г/л. В дальнейшем на фоне проводимой терапии, включающей НПВС (кетонал 1,0 мл внутримышечно 3 раза в сутки), наблюдался регресс симптоматики. С 18.11.2016 - нормотермия. Отделение жидкости по дренажу из плевральной полости уменьшалось, 21.11.2016 дренаж удален. На контрольном рентгеновском снимке от 24.11.2016 легкие расправлены, воздуха, жидкости в плевральных полостях не выявлено (рис. 2).

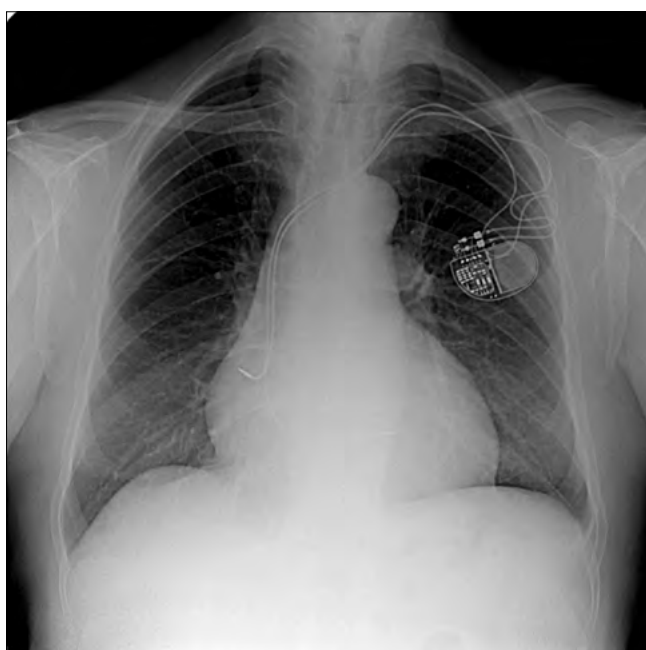


Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки от 24.11.2016. Легкие расправлены, воздуха, жидкости в плевральных полостях не наблюдается.

Количество жидкости в полости перикарда также уменьшалось, 24.11.2016 при контрольном ЭХО-КГ исследовании выявлено расхождение листков перикарда до 5-6 мм.

Клиническая картина заболевания, данные лабораторных и инструментальных исследований: время возникновения (1-2 недели после операции), лихорадка до 38 °С, выпот в плевральную полость и полость перикарда, доказанный характер реактивного плеврита, быстрое исчезновение жидкости из полости перикарда, незначительное повышение уровня С-реактивного белка, - позволяют установить диагноз - постперикардотомный синдром. Пункцирование полости перикарда не проводилось, однако быстрое исчезновение жидкости из полости перикарда

не характерно для геморрагического отделяемого. Остается неясным падение уровня гемоглобина, что не позволяет исключить кровотечение, как причину гидроперикарда.

Таким образом, данное наблюдение является примером того, что малоинвазивное оперативное вмешательство может явиться причиной развития реактивного полисерозита по типу постперикардотомного синдрома. Вероятно, в основе его патогенеза лежала локальная травма миокарда, незначительное кровотечение в полость перикарда при репозиции предсердного электрода с развитием реактивного процесса с участием плевры и перикарда аутоиммунного характера.

Литература / References

1. Gul EE, Kayrak M. Common Pacemaker Problems: Lead and Pocket Complications, Modern Pacemakers. In: Prof. Mithilesh R Das, ed.; 2011:299-318.
2. Ghani A, Delnoy PPHM, Ramdat Misier AR, Smit JJJ, Adiyaman A, Ottervanger JP, Elvan A. Incidence of lead dislodgement, malfunction and perforation during the first year following device implantation. *Netherlands Heart Journal*. 2014;22(6):286-291. DOI: 10.1007/s12471-014-0556-6
3. Witt CM, Lenz CJ, Shih HH, Ebrille E, Rosenbaum AN, Aung H, van Zyl M, Manocha KK, Deshmukh AJ, Hodge DO, Mulpuru SK, Cha YM, Espinosa RE, Asirvatham SJ, McLeod CJ. Right atrial lead fixation type and lead position are associated with significant variation in complications. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2016;47(3):313-319.
4. Light RW. Pleural effusions following cardiac injury and coronary artery bypass graft surgery. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;22(6):657-64.
5. Engle MA, Zabriskie JB, Senterfit LB. Heart-reactive antibody, viral illness, and the postpericardiotomy syndrome. Correlates of a triple-blind, prospective study. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 1976;(87):147-60.
6. Miller GL, Horneffer PJ, Gardner TJ, Rykiel MF, Pearson TA. The epidemiology of the postpericardiotomy syndrome: a common complication of cardiac surgery. *American heart journal*. 1988;(116):1323-9.
7. Spindler M, Burrows G, Kowallik P, Ertl G, Voelker W. Postpericardiotomy syndrome and cardiac tamponade as a late complication after pacemaker implantation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2001;24(9):1433-4.
8. Imazio M, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, Ferrua S, Maestroni S, Barosi A, Simon C, Ferrazzi P, Belli R, Trincheri R, Spodick D, Adler Y. Contemporary features, risk factors, and prognosis of the post-pericardiotomy syndrome. *American Journal*

of *Cardiology*. 2011;108(8):1183-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.025

9. Sasaki A, Kobayashi H, Okubo T, Namatame Y, Yamashina A, Repeated postpericardiotomy syndrome following a temporary transvenous pacemaker insertion, a permanent transvenous pacemaker insertion and surgical pericardiotomy. *Japanese Circulation Journal*. 2001;65(4):343-4.

10. Goutal H, Baur F, Bonnevie L, Monnier G, Le Blainvaux M, Brion R. Postpericardiotomy syndrome; a rare complication of transcavitary cardiac pacing: apropos of a case. *Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux*. 1995;88(12):1901-3.

11. Bartels C, Honig R, Burger G, Diehl V, De Vivie R. The significance of anticardiolipin antibodies and anti-heart muscle antibodies for the diagnosis of postpericardiotomy syndrome. *European Heart Journal*. 1994;(15):1494-9.

Сведения об авторах:

Немцов Сергей Викторович, сердечно-сосудистый хирург, аспирант; Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2; тел.: +7(812)7023730; e-mail: nemtsovsvs@mail.ru

Лебедева Виктория Кимовна, старший научный сотрудник; Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2; тел.: +7(812)7023730; e-mail: viktikim@rambler.ru

Коношкова Раиса Леонидовна, к.м.н., заместитель главного врача по кардиологии, врач-кардиолог высшей категории; Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2; тел.: +7(812)7023730; e-mail: konoshkova_rl@almazovcentre.ru

Николаев Герман Викторович, к.м.н., официальный эксперт по трансплантации от России в совете Европы (г. Страсбург), главный трансплантолог Санкт-Петербурга, заведующий НИЛ торакальной хирургии, торакальный хирург, врач высшей категории; Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2; тел.: +7(812)7023730; e-mail: g_nikolaev@list.ru

Лебедев Дмитрий Сергеевич, руководитель, профессор; Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2; тел.: +7(812)7023730; e-mail: lebedevdmityr@mail.ru

Author information

Sergey V. Nemtsov, Cardiovascular Surgeon, Postgraduate Student; Almazov National Research Centre; Address: 2, Akkuratov Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341; Phone: +7(812)7023730; e-mail: nemtsovsvs@mail.ru

Victoria K. Lebedeva, Senior Researcher; Almazov National Research Centre, Address: 2, Akkuratov Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341; Phone: +7(812)7023730; e-mail: viktikim@rambler.ru

Raisa L. Konoshkova, Dr. Med. Sci., Deputy Chief Physician for Cardiology, Cardiologist of the Highest Category; Almazov National Research Centre; Address: 2, Akkuratov Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341; Phone: +7(812)7023730; e-mail: konoshkova_rl@almazovcentre.ru

German V. Nikolaev, Cand. Med. Sci., the Official Expert on Transplantation from Russia in the Council of Europe (Strasbourg), the Chief Transplantologist of St. Petersburg, the Head of the NRL of Thoracic Surgery, the Thoracic Surgeon, the Doctor of the Highest Category; Almazov National Research Centre; Address: 2, Akkuratov Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341; Phone: +7(812)7023730; e-mail: g_nikolaev@list.ru

Dmitriy S. Lebedev, the Head, Professor, Almazov National Research Centre; Address: 2, Akkuratov Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341; Phone: +7(812)7023730; e-mail: lebedevdmityr@mail.ru

Поступила 15.03.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

© ГУЗЕЙ Т. Н., КАРАЧЕВА Ю. В., КОЛЕНЧЕНКО В. В., ЕРЕМЕЕВА З. В., МАКСИМЕНКО В. Г.

УДК 616.521.8-06:616.33-006.6

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-95-99

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЧЕРНОГО АКАНТОЗА У БОЛЬНОГО АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА

Т. Н. Гузей¹, Ю. В. Карачева¹, В. В. Коленченко², З. В. Еремеева³, В. Г. Максименко¹

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Институт медицинской косметологии ООО «Омекс - ИМК», Красноярск 660017, Российская Федерация

³Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1, Красноярск 660099, Российская Федерация

Резюме. В данной статье представлен литературный обзор по проблеме пигментной сосочковой дистрофии кожи (черный акантоз). Авторы описывают клинический случай злокачественного варианта черного акантоза у больного аденокарциномой желудка. Поражение кожи предшествовало постановке диагноза злокачественного образования в течение года, в связи с чем авторы акцентируют внимание на необходимость повышенной настороженности при интерпретации клинических симптомов данной кожной патологии.

Ключевые слова: черный акантоз, литературный обзор, патогенез, клинические варианты, клинический случай, аденокарцинома желудка.

Для цитирования: Гузей ТН, Карачева ЮВ, Коленченко ВВ, Еремеева ЗВ, Максименко ВГ. Клинический случай злокачественной формы черного акантоза у больного аденокарциномой желудка. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 95-99. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-95-99

CLINICAL CASE OF MALIGNANT FORM OF BLACK AKANTOSIS IN PATIENT WITH ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH

T. N. Guzey¹, J. V. Karacheva¹, V. V. Kolenchenko², Z. V. Eremeeva³, V. G. Maximenko¹

¹Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Institute of Medical Cosmetology "Omex-IMK, LTD", Krasnoyarsk 660017, Russian Federation

³Krasnoyarsk Regional Dermatovenerologic Dispensary №1, Krasnoyarsk 660099, Russian Federation

Abstract. This article presents a literature review on the problem of pigmentary papillary dystrophy of the skin (black acanthosis). The authors describe the clinical case of a malignant variant of black acanthosis in a patient with gastric adenocarcinoma. The defeat of the skin preceded the diagnosis of malignant

formation during the year, in this connection, the authors emphasize the need for increased alertness in interpreting the clinical symptoms of this skin pathology.

Key words: black acanthosis, literature review, pathogenesis, clinical variants, clinical case, gastric adenocarcinoma.

Citation: Guzey TN, Karacheva JV, Kolenchenko VV, Ereemeeva ZV, Maximenko VG. Clinical case of malignant form of black akantosis in patient with adenocarcinoma of the stomach. *Siberian Medical Review*. 2018;(1): 95-99. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-95-99

Черный акантоз (синонимы: приобретенный ихтиоз: круглый лишай; ладонный гиперкератоз: тилоз, синдром Хоуэла-Эванса (наследственная кератодермия), «вельветовые» ладони, акрокератоз Базекса, пигментная сосочковая дистрофия кожи) - дерматоз, характеризующийся папилломатозным разрастанием и гиперпигментацией кожи подмышечных впадин, паховых складок, шеи и живота [1]. Описаны случаи атипичной локализации процесса на красной кайме губ, языке, слизистой оболочке щек, а также на коже рук у пациента с синдактилией после восстановительной операции - трансплантации кожи с паховой области. Термин черный акантоз был изначально предложен Унной (Unna), хотя первые случаи были связаны со злокачественными новообразованиями и описаны независимо Политцером (Politzer) и Яновски (Janovsky) в 1890 г. Курт (Curth) создала клиническую классификацию черного акантоза, разделив его на злокачественный, доброкачественный, синдромальный черный акантоз или черный псевдоакантоз (ассоциированный с ожирением) [2].

Черный акантоз входит в группу редких системных дисплазий кожи, чаще встречается у лиц с темной кожей. Частота у светлокожих составляет менее 1 %, у латино-американцев – 5,5 %, а у афро-американцев – 13,3 %. Заболевание может развиваться у лиц обоих полов практически в любом возрасте. С 2000 г., по данным Американской ассоциации диabetологов, черный акантоз рассматривается как фактор риска развития сахарного диабета у детей. Черный акантоз рассматривается также как маркер инсулинорезистентности среди людей с ожирением. По этиологии выделяют пять типов acanthosis nigricans.

1 – наследственный доброкачественный при отсутствии патологии эндокринной системы [3];

2 – доброкачественный при эндокринных заболеваниях с инсулинорезистентностью;

3 – ложный acanthosis nigricans при ожирении;

4 – лекарственный при лечении никотиновой кислотой (в больших дозах), глюкокортикостероидами, соматотропином;

5 – злокачественный при аденокарциномах желудочно-кишечного тракта, мочевых путей и половых органов, легких, реже – при лимфомах [1,3-5].

Злокачественный черный акантоз является редким паранеопластическим синдромом (2 на 12000 больных раком), в основном ассоциированный с аденокарциномой желудка в 80 % случаев [6]. Реже черный акантоз встречается при саркоме яичников, аденокарциноме матки, поражении печени, желчного пузыря, кишечника, мочевого пузыря и лимфомах кожи. В последнее время возросло сосуществование

с экстраабдоминальными злокачественными новообразованиями. У некоторых больных отмечается множественное поражение злокачественными новообразованиями различных органов. Одинаково часто это заболевание встречается у лиц мужского и женского пола, чаще в возрасте от 40 до 50 лет. В последнее время участились случаи ассоциации черного акантоза со злокачественными новообразованиями у лиц более молодого возраста. Описаны случаи его развития у детей с аденокарциномой желудка, остеогенной саркомой, опухолью Вильмса (эмбриональной аденомиосаркомой почки). Показано, что в 61 % случаев оба процесса начинаются одновременно, рак предшествует черному акантозу в 22 % случаев и черный акантоз раку – в 17 %.

В основе патогенеза черного акантоза лежит воздействие факторов, которые стимулируют пролиферацию эпидермальных кератиноцитов и фибробластов дермы. Этими факторами могут быть инсулин или инсулиноподобный фактор роста (IGF), действующие на рецепторы эпидермального фактора роста и фактора роста фибробластов [7, 8]. У людей с инсулинорезистентностью повышенные концентрации инсулина приводят к активации IGF-1 рецепторов на кератиноцитах и фибробластах. Кроме того, некоторые медиаторы стимулируют пролиферативную активность других рецепторов тирозинкиназы, таких как EGF-R (рецептор эпидермального фактора роста) и FGF-R (рецептор фактора роста фибробластов), приводящих к клеточной пролиферации и развитию черного акантоза. В основе патогенеза злокачественной формы черного акантоза лежит клеточная пролиферация кератиноцитов, обусловленная бластомным процессом. Развитие папиллярно-пигментных изменений в коже в ответ на опухолевый процесс объясняют повышенным уровнем трансформирующего фактора роста альфа (TGF- α), оказывающего воздействие на эпидермис посредством активации рецепторов эпидермального фактора роста (EGF-R). Стимуляция рецепторов EGF-R, экспрессируемых и меланоцитами и кератиноцитами кожи, приводит к активации пролиферативных процессов в эпидермисе, гиперпигментации. Еще в 1987 году D. L. Ellis указал на роль факторов роста в развитии паранеопластических кожных синдромов. Наблюдая пациента с множественными себорейными кератомами, черным акантозом и папилломатозом, он обнаружил выраженную экспрессию рецепторов эпидермального фактора роста (EGF-R) во всех слоях эпидермиса, за исключением рогового. Известно, что в норме EGF-R представлены только в базальных кератиноцитах, и

их содержание медленно снижается по мере дифференцировки клеток. Схожие результаты были получены G. Ponti et al. [7]. Таким образом, предполагается тесная взаимосвязь между клиническими проявлениями злокачественного черного акантоза, особенно экспрессии EGF-R и наличием онкологической патологии внутренних органов, сопровождающейся повышением уровня TGF- α .

Клинически черный акантоз проявляется гиперпигментацией, папилломатозом и гиперкератозом. Наиболее ранним признаком заболевания является симметричная гиперпигментация в подмышечных областях, паховых складках, в области пупка, на животе, реже - на бедрах и локтевых сгибах, в области ануса, около ноздрей, губ, на пояснице, тыле кистей. Кожа кажется грязной, приобретает буроватую, серо-черную окраску, которая в краевой зоне постепенно исчезает. Иногда поражается вся поверхность кожи. Позже она уплотняется и утолщается, становится бархатистой. Кожный рисунок усиливается, поверхность приобретает складчатость или покрывается папилломатозными разрастаниями высотой до 0,5-0,8 см; нередко отмечается зуд. В очагах поражения довольно часто встречаются мелкие фибромы, вокруг очагов поражения - веснушки, пигментные невусы, элементы себорейного кератоза. Поражения могут захватывать тыл кистей и стоп, клинически напоминая проявления акрокератоза Гопфа, отмечается ороговение ладоней и подошв, иногда отдельные папилломы и очаги себорейного кератоза. Слизистая оболочка поражается в 50 % случаев, становится бархатистой, с нежными бороздками, иногда с розовыми разрастаниями, напоминающими остроконечные кондиломы. Могут поражаться и места перехода кожи в слизистую оболочку, а также красная кайма губ. Язык становится морщинистым. Ворсинчатые, бородавчатые разрастания нередко располагаются периорально или периорбитально.

Гистологические особенности как злокачественной, так и доброкачественной форм черного акантоза имеют сходства и при гистологическом исследовании биопсии образца кожи не удается различать две разновидности заболевания. Гистологическая картина обычно включает гиперкератоз, акантоз, значительное увеличение количества пигмента (меланина) в клетках базального слоя эпидермиса, наличие в дерме большого числа хроматофоров, выраженная гипертрофия сосочкового слоя. В дерме изменения обычно не выражены, лишь иногда определяется незначительный инфильтрат из лимфоцитов с примесью тканевых базофилов. Наблюдается также накопление кислых мукополисахаридов в сальных железах и наружном слое корня волос [9].

Черный акантоз на фоне бластомного процесса характеризуется резким началом и тяжелым течением с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек и кожи ладоней. Нередко ранним стадиям черного акантоза предшествует внезапное появление многочисленных себорейных кератом - синдром Лазе-

ра-Треля. На сегодняшний день синдром Лазера-Треля, цветущий кожный папилломатоз и синдром рубцевания ладоней считаются abortивными вариантами черного акантоза; однако, эти синдромы могут также развиваться самостоятельно, как изолированные формы. Во время ремиссии неопластического процесса выраженность черного акантоза уменьшается; процесс вновь обостряется при рецидивах. Прогноз злокачественного черного акантоза неблагоприятный, летальный исход наступает сравнительно рано, особенно у лиц молодого возраста. Как правило, злокачественные новообразования, ассоциирующиеся с черным акантозом, отличаются высокой степенью малигнизации и выявляются в период развития метастазов, поэтому летальный исход наступает сравнительно рано, особенно у лиц молодого возраста. После установления диагноза черного акантоза больные редко живут более 2 лет [8, 9], что подтверждают данные описанного нами ранее клинического случая злокачественного черного акантоза у больной с сочетанной опухолью гипофиза и надпочечников [10].

Собственное клиническое наблюдение

Больной П., 36 лет. Впервые обратился к дерматологу 18.06.2016г. с жалобами на пигментацию кожных покровов, особенно в области шеи, подмышечных впадин, локтевых сгибов, нижней части туловища и паховой области; приступообразный зуд. Потемнение кожи прогрессирующего характера отмечает в течение года. 3-4 года. В анамнезе гепатит А в 8 лет, ОРВИ 1 раз в год; ангина 1 раз в год, ремиссия 7 лет. Аллергологический анамнез не отягощен. У матери сахарный диабет II типа, аденокарцинома кишечника (оперирована в 2016 году, получала химиотерапию). Локальный статус. На коже туловища, шеи, на лице, в крупных складках, на гениталиях пигментация от коричневого до темно-коричневого цвета без четких контуров. В складках кожный рисунок подчеркнут, поверхность имеет складчатый характер (рис.1, 2). Кожные покровы повышенной сухости. Слизистая рта - без патологии.

Клинический диагноз: пигментная сосочковая дистрофия кожи (чёрный акантоз). Учитывая отсутствие клинических симптомов эндокринной патологии у данного пациента, отягощенный наследственный анамнез по аденокарциноме ЖКТ, больному в срочном порядке рекомендовано обследование с целью исключения в первую очередь карциномы желудка. 07.07.2016г. пациент был экстренно госпитализирован в отделение онкоабдоминальной хирургии, где предположительный диагноз с-г желудка был подтвержден.

Диагноз основной: С 16.2 ЗНО тела желудка. Описание диагноза: с-г ventriculi III st (T4aN3M0). Стадия заболевания: IIIc. Степень тяжести: среднетяжелая. Стадия по системе TNM: T4aN3M0. Метод подтверждения диагноза: морфологический. Гистология: №55103-36 - низкодифференцированная аденокарцинома. 11.07.2016 г. больному проведена операция: гастрэктомия. Д2 ЛАЭ.

Лабораторные исследования: глюкоза 4,76 ммоль/л; глюкоза в моче – 30,00 ммоль/л; белок в моче – 1,390 г/л – 0,210 г/л. Общий анализ крови: лейкоциты $12,89 \times 10^9$ /л; эритроциты $4,79 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин 133,0 г/л; гематокрит 38,70%; средний объем эритроцитов 80,8 фл; средняя концентрация гемоглобина в эритроците 344,0 г/л; среднее содержание Hb в 1 эритроците 27,8 пг; коэффициент вариации отклонения размера эритроцита от среднего значения 12,80 %; стандартное отклонение размера эритроцита от среднего значения 36,7 фл; тромбоциты 324×10^9 /л; средний объем тромбоцитов 9,8 фл; индекс распределения по объему тромбоцита 11,4 фл; крупные тромбоциты 24,20 %; тромбоцитрит 0,32 %. Рентгенография черепа в боковой проекции: травматических, костно-деструктивных изменений не выявлено. УЗИ надпочечников: экзопатологии не выявлено. МРТ



Рисунок 1. Больной П. Злокачественный черный акантоз. Пигментация, подчеркнутый рисунок кожи по типу вельвета и папилломатоз в области шеи.



Рисунок 2. Больной П. Злокачественный черный акантоз. Пигментация, складчатость кожи в области локтевых сгибов.

головного мозга: МР – картина арахноидальной ретроцереbellарной кисты – аномалия развития ЦНС. Гипофиз без видимых изменений. В дальнейшем больной получил несколько курсов ПХТ.

Приведенное клиническое наблюдение показывает, что черный акантоз был первичным признаком опухолевого процесса в желудке, позволившем его диагностировать и подтверждает высокую ассоциативную связь пигментной сосочковой дистрофии кожи с аденокарциномой желудка.

Литература / References

1. Морган МБ, Смоллер БР, Сомач СК. Атлас смертельных кожных болезней. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.304 с. Morgan MB, Smoller BR, Somach SK. Deadly dermatologic diseases – Clinicopathologic atlas. М.: GEOTAR-Media;2010.304p. (In Russian)]
2. Вольф К, Голдсмит ЛА, Кац СИ. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. М.: Издательство Панфилова; 2012:1630-1634. [Wolff K, Goldsmith LA, Cacc SE. Fitzpatrick Dermatology in General Medicine. М.: Publisher Panfilova;2012:1630-1634. (In Russian)]
3. Фицпатрик Т, Джонсон Р, Вулф К, Сюрмонд Д, Полано М. Дерматология. Атлас-справочник. М.: Практика;1999. 1751с. [Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K, Surmond D, Polano M. Dermatology. Atlas – reference book. М.: Practice;1999. 1751p. (In Russian)]
4. Kubicka-Wolkowska J, Dębska-Szmich S, Lisik-Habib M, Noweta M, Potemski P. Malignant acanthosis nigricans associated with prostate cancer: a case report. *BMC Urology*.2014;(14):88. DOI: 10.1186/1471-2490-14-88
5. Antônio da Silva J, de Carvalho Mesquita K, de Souza Machado Igreja AC, Cristina I, Naves Lucas R, Freitas AF, Maximiano de Oliveira S, Carvalho Costa IM, Campbell IT. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *Anais brasileiros de dermatologia*.2013;88(1):9–22. DOI: 10.1590/S0365-05962013000100001
6. Stawczyk-Macieja M, Szczerkowska-Dobosz A, Nowicki R, Majewska H, Dubowik M, Sokołowska-Wojdyło M. Malignant acanthosis nigricans, florid cutaneous papillomatosis and tripe palms syndrome associated with gastric adenocarcinoma. *Postępy dermatologii i alergologii*.2014;31(1):56–58. DOI: 10.5114/pdia.2014.40663
7. Александрова АК, Смольяникова ВА. Себорейный кератоз: современные представления о патогенезе. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;(4):28-34. [Alexandrova AK, Smolyaninova VA. Seborrhea keratosis: modern ideas of pathogenesis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*.2014;(4):28-34. (In Russian)]
8. Молочков ВА, Молочков АВ. Клиническая дерматоонкология. М.: Из-во студия МДВ; 2011. 340 с. [Molochkov VA, Molochkov AV. Clinical dermatooncology. М.: Publisher MDV studio; 2011. 340 p. (In Russian)]
9. Ламоткин ИА. Онкодерматология: атлас: учебное пособие. М.: Лаборатория знаний; 2017. 878 с.

[Lamotkin IA. Oncodermatology: atlas: tutorial. M.: Knowledge laboratory; 2017. 878 p. (In Russian)]

10. Прохоренков ВИ, Гузей ТН, Карачева ЮВ, Мисенко ДН, Островский АЭ, Побилат АЕ. Случай папиллярно – пигментной дистрофии кожи у больной с сочетанной опухолью гипофиза и надпочечников. Клиническая дерматология и венерология. 2007;(2):23-25. [Prochorenkov VI, Guzey TN, Karacheva JV, Misenko DN, Ostrovsky AE, Pobilat AE. Case of papillary and pigmentary dystrophy of skin of patient with tumor of a hypophysis and adrenal glands. *The Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2007;(2):23-25. (In Russian)]

Сведения об авторах

Гузей Татьяна Николаевна, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(391)2644788; e-mail: t.guzey@mail.ru

Карачева Юлия Викторовна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(391)2644788; e-mail: kras_derma@mail.ru

Коленченко Виктория Валерьевна, врач, институт медицинской косметологии ООО «Омекс - ИМК»; адрес: Российская Федерация, 660017, г. Красноярск, ул. Кирова, д. 19; тел. +7 (391) 212 08 48; e-mail: omex-ims@rambler.ru

Еремеева Зинаида Викторовна, врач, Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 660099 г. Красноярск, ул. Брянска, д. 79; тел. +7 (391) 211 41 01; e-mail: kras_derma@mail.ru

Максименко Вячеслав Геннадьевич, к.м.н., ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(391)2644788; e-mail: kras_derma@mail.ru

Author information

Tatyana N. Guzey, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2644788; e-mail: t.guzey@mail.ru

Juliya V. Karacheva, Dr. Med. Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2644788; e-mail: kras_derma@mail.ru

Victoriya V. Kolenchenko, Physician, Institute of Medical Cosmetology "Omex-IMK, LTD". Address: 19, Kirova Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660017; Phone: +7 (391) 212 08 48; e-mail: omex-ims@rambler.ru

Zinaida V. Eremeeva, Physician, Krasnoyarsk Regional Dermatovenereologic Dispensary №1, Address: 79, Bryanskaya Str., Russian Federation 660099; Phone: +7 (391) 211 41 01; e-mail: kras_derma@mail.ru

Vyacheslav G. Maximenko, Cand. Med. Sci., Assistant, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2644788; e-mail: kras_derma@mail.ru

Поступила 06.03.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

Защищенные диссертации / Dissertations



© ШТАРИК С. Ю.

ОБЗОР ТЕМАТИКИ ДИССЕРТАЦИЙ, РАССМОТРЕННЫХ В 2016 ГОДУ СОВЕТОМ ПО ЗАЩИТЕ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК, НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК Д 208.037.01 ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 14.01.04 – ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

С. Ю. Штарик

Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

REVIEW OF DISSERTATION TOPICS THAT WERE SUBMITTED IN 2016 BY THE COMMITTEE OF DISSERTATION DEFENSE FOR THE DEGREE OF CANDIDATE OF SCIENCE, FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE D 208.037.01 IN SPECIALTY 14.01.04 - INTERNAL DISEASES, MEDICAL SCIENCES

S.Yu. Shtarik

Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Диссертационный совет Д 208.037.01 утвержден при Красноярском государственном медицинском университете имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого приказом Рособнадзора от 01 декабря 2001 года № 495-в. Диссертационному совету было разрешено принимать к защите диссертации по специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни и 14.01.08 – педиатрия. Приказом Рособнадзора № 1110-142 от 18.05.2011 г. совету Д 208.037.01 расширены полномочия и разрешено принимать к защите диссертации по трем специальностям (14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.05 – кардиология, медицинские науки и 14.01.08 – педиатрия), утвержден новый состав совета.

В 2016 году по специальности 14.01.04 – внутренние болезни рассмотрено: 1 диссертация на соискание ученой степени доктора наук, 1 диссертация на соискание ученой степени кандидата наук и 1 диссертация на соискание ученой степени кандидата наук, направленная Минобрнауки России на дополнительное заключение.

Диссертация Кузьмина Александра Геннадьевича на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Постинфарктное ремоделирование сердца у больных с сопутствующей ХОБЛ: диагностика, прогнозирование и повышение эффективности лечения хронической сердечной недостаточности» выполнена

по специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Горбунов Владимир Владимирович, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Работа выполнена по плану НИР Читинской государственной медицинской академии (№ гос. регистрации 0120.062673).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана научная концепция о формировании дезадаптивного ремоделирования обоих желудочков в отдаленном периоде после крупноочагового инфаркта миокарда левого желудочка (Q-ИМЛЖ) у больных с сопутствующей хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и без таковой; предложены индексы ремоделирования левого и правого желудочков сердца (фракция выброса левого желудочка / конечный систолический меридиональный стресс левого желудочка (ФВЛЖ/КСМСЛЖ), фракция выброса правого желудочка / конечный систолический меридиональный стресс правого желудочка (ФВПЖ/КСМСПЖ)) для диагностики дезадаптивного ремоделирования желудочков сердца у пациентов после Q-ИМЛЖ с сопутствующей ХОБЛ;

доказано наличие дисбаланса жирных кислот мембран кардиомиоцитов на фоне персистирующего субклинического системного воспаления у пациентов с высоким классом хронической сердечной недостаточности (ХСН) после Q-ИМЛЖ с сопутствующей ХОБЛ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано наличие воспаления во внеклеточном матриксе удалённых от зоны постинфарктного кардиосклероза сегментах миокарда левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ) на фоне субклинического системного воспаления у больных с дезадаптивным ремоделированием желудочков сердца вследствие патологии дыхательной системы. Применительно к проблематике диссертации наряду с анамнестическими и клиническими методами результативно использован метод эхокардиографии с тканевой доплерографией миокарда, гистологическое, иммуногистохимическое исследование миокарда, иммуноферментный анализ, лабораторные и генетические исследования у 263 больных с дезадаптивным ремоделированием левого и правого желудочков сердца, высоким функциональным классом ХСН после Q-ИМЛЖ и сопутствующей ХОБЛ; изложены данные о повышении экспрессии матриксных металлопротеиназ 2, 9 типа на 43%, 94% соответственно и трансформирующего фактора роста фибробластов $\beta 1$ на 35% во внеклеточном матриксе перинфарктной зоны миокарда и удалённых сегментах миокарда левого, правого желудочков сердца при дезадаптивном ремоделировании желудочков сердца; раскрыто наличие систолического внутри- и межже-

лудочкового диссинхронизма на фоне нормальной продолжительности комплекса QRS на электрокардиограмме (ЭКГ) у больных с высоким функциональным классом ХСН после Q-ИМЛЖ и сопутствующей ХОБЛ; изучены взаимосвязи индексов ремоделирования ФВЛЖ/КСМСЛЖ, ФВПЖ/КСМСПЖ, кардиогемодинамических показателей, величин внутри- и межжелудочкового диссинхронизма с жирнокислотным статусом мембран эритроцитов, уровнем про- и противовоспалительных цитокинов, выраженностью клинических проявлений ХСН.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены в работу кардиологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Чита-2 ОАО «РЖД» (672039, г. Чита, ул. Ленина, 4), отделения функциональной диагностики ГУЗ Краевого кардиологического диспансера (672000, г. Чита, ул. Анохина, 73); материалы исследований используются в учебном и научном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней, кафедре терапии ФПК и ППС, кафедре функциональной и ультразвуковой диагностики Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а); определена необходимость длительного профилактического консультирования пациентов, включающего добросовестное ведение анкеты самоконтроля и регулярное общение с врачом по телефону с целью повышения эффективности консервативной терапии больных после Q-ИМЛЖ с высоким функциональным классом ХСН и сопутствующей ХОБЛ; создана модель эффективного применения методов профилактического консультирования больных после Q-ИМЛЖ с высоким функциональным классом ХСН и сопутствующей ХОБЛ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных о структурной перестройке сердца после Q-ИМЛЖ, которая имеет непрерывно прогрессирующее течение и тесно связана с ухудшением качества жизни; идея базируется на недостаточности знаний о бивентрикулярном постинфарктном ремоделировании сердца, взаимосвязи морфологических, структурно-геометрических, кардиогемодинамических преобразований с клиническими проявлениями ХСН у больных с сопутствующей ХОБЛ; использованы сравнения с результатами работ А.Г. Чучалина (2008), К. В. Протасов и соавт. (2014), О. А. Иванова, С. Г. Куклина (2015), Ф. И. Белялова (2015), О.Л. Барбараш и соавт. (2016), M. Wang et al. (2003), С.М. Yu et al. (2006), Beom-June Kwon et al. (2010), E. M. Lau et al. (2011), Q. Zeng (2012), S.G. Priori (2015), G. Campo (2015), B. J. Page (2015);

установлены сопоставимые данные с исследованиями Ю.В. Пархоменко (1996), Н. В. Матвеева с соавт. (2010), А.Г. Фролова (2012), которые показали, что

прогрессирование синдрома ХСН происходит на фоне одновременного прироста линейных размеров, объемов ЛЖ и ПЖ, массы миокарда желудочков; работой А. Vonk-Noordegraaf (2005), в которой отмечено, что гипертрофия ЛЖ развивается у пациентов с тяжелой ХОБЛ и отсутствует при умеренной ХОБЛ; исследованием В.А. Невзоровой и соавт. (2010), в котором доказано отрицательное влияние ИБС на течение ХОБЛ и ХОБЛ на ИБС за счет гипоксии и за счет усиления системного воспаления; использованы современные лабораторные, инструментальные, иммуногистохимические методы диагностики, адекватные по объему экспериментальная и контрольная группы (взято под наблюдение 263 пациента, из них 233 – перенесли 3 – 5 лет назад Q-ИМЛЖ, имели клинические проявления ХСН, и 30 пациентов составили группу клинического сравнения), современные методы статистической обработки, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

Диссертация Гацких Ирины Владимировны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Диагностика и коррекция когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» выполнена по специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Петрова Марина Михайловна, заведующий кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Работа выполнена по плану НИР Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (№ гос. регистрации ААА-А-А16-116040760040-7). Настоящее исследование проведено в рамках научного проекта «Разработка метода диагностики и коррекции когнитивных нарушений у пациентов СД 2 типа» при финансовой поддержке грант-программы «УМНИК» 2015 Фонда Бортника.

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея о диагностической значимости определения концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF) для раннего выявления недементных форм когнитивных нарушений (КН) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа; предложено определение концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови, как дополнительного маркера когнитивной дисфункции у пациентов с СД 2 типа с чувствительностью 45,4%, специфичностью – 81,2%; доказана возможность использования для ранней диагностики когнитивной дисфункции и оценки эффективности метаболической терапии в коррекции когнитивных нарушений у больных СД 2 типа нейропсихологиче-

ского тестирования (MoCa-тест) и определение концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано снижение мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови больных СД 2 типа в условиях гипергликемии, которое ассоциировано с метаболическими нарушениями и когнитивной дисфункцией. Применительно к проблематике диссертации наряду с анамнестическими, клиническими, инструментальными, в том числе ультразвуковой доплерографией экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, и лабораторными методами, включая определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и иммуноферментный анализ для определения концентрации BDNF в сыворотке крови, результативно использованы нейропсихологические методы (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa тест), батарея лобной дисфункции, Госпитальная шкала тревоги и депрессии) у 113 пациентов с СД 2 типа; изложены доказательства взаимосвязи выраженности когнитивных нарушений и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), длительности заболевания, возраста пациента; раскрыта эффективность включения в схему комплексной терапии пациентов с СД 2 типа комбинированного метаболического препарата «Цитофлавин» (янтарная кислота + инозин + никотинамид+рибофлавин) для коррекции когнитивной дисфункции, что выражается в улучшении конструктивного праксиса, абстрактного мышления, внимания, памяти и сопровождается повышением концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови; изучена частота тревожно-депрессивных расстройств (54,9%) у больных СД 2 типа, которые связаны с возрастом пациента (лица 65 лет и старше) и длительностью СД (13 лет и более).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты проведенного исследования в практическую деятельность медицинских учреждений: НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск ОАО «РЖД» (660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова 47), клиники ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера» (660022, г. Красноярск, ул.П. Железняк, 3 «г»), КГБУЗ «Красноярская поликлиника № 7» (660021, г. Красноярск, ул. Богграда, д. 93); определена возможность практического использования результатов исследования для повышения качества диагностики когнитивных нарушений у пациентов с СД 2 типа (при наличии КН концентрация мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови 1,4 и ниже нг/мл; при отсутствии КН - 2,0 и более нг/мл); представлены методические

рекомендации «Алгоритм диагностики когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» для врачей ОВП, эндокринологов, неврологов, клинических ординаторов и интернов, курсантов ИПО.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных о роли гипергликемии в патогенезе когнитивных нарушений; идея базируется на отсутствии четких алгоритмов ранней диагностики когнитивных нарушений и эффективности лечения; использованы сравнения с результатами работ Е.А. Прониной (2009), В.Б. Сосиной (2010), Д.В. Липатова (2014), М.В. Матвеевой (2014) и др.; установлены сопоставимые данные с исследованием E. Germani et al. (1999), где была выявлена роль снижения биосинтеза мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в генезе метаболических нарушений нервной системы при СД; использовано открытое, сравнительное исследование больных СД и без него; современные методики верификации диагноза; адекватные задачам исследования исследуемая (113 пациентов с СД, Me возраста - 61 год) и контрольная группы (33 пациента без СД, Me возраста - 62 года); современный комплекс методов статистического анализа, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

Диссертация Кима Артура Павловича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Клинико-лабораторная и психофизиологическая оценка внебольничной пневмонии с различной степенью тяжести эндогенной интоксикации» по специальности 14.01.04 - внутренние болезни была направлена Минобрнауки России на дополнительное заключение. Защита диссертации Кима А. П. состоялась 14.01.2016 г., протокол № 24 в диссертационном совете Д 208.007.04 на базе ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент Котельников Владимир Николаевич, заместитель начальника учебного военного центра ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея оценки психофизиологического статуса пациентов с внебольничной пневмонией до и после лечения на основе методик психофизиологического тестирования, что расширяет представления о патогенезе эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии; предложены собственные дополнительные критерии определения степени тяжести эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии с использованием лабораторных, инструментальных и функциональных методов исследования; доказано, что для объективного контроля полноты выздоровления у пациентов

с внебольничной пневмонией целесообразно использовать результаты комплексной оценки психофизиологических функций, иммунного статуса, суточного мониторирования и ультразвукового исследования гемодинамических изменений большого и малого круга кровообращения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана связь между показателями психофизиологического статуса и степенью тяжести эндогенной интоксикации. Применительно к проблематике диссертации наряду с анамнестическими, клиническими, инструментальными, гематологическими методами, включая расчетные гематологические критерии (лейкоцитарный индекс интоксикации (Я.Я. Кальф-Калифа, 1941), ядерный индекс интоксикации (Г.А. Даштаганц, 1978), гематологический показатель интоксикации (В.С. Васильева, 1983)), результативно использованы нейропсихологические методы (тесты: «САН» (самочувствие, активность, настроение), «Шкала реактивной и личностной тревожности» (тест Спилберга – Ханина), «Оценка психической адаптации») у 140 пациентов с внебольничной пневмонией; изложена идея о том, что изменение наномеханических свойств поверхности клеточной мембраны эритроцитов в виде снижения упругости, адгезии и повышения ее деформации являются дополнительными маркерами тяжести эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии; раскрыто, что степень тяжести эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии не всегда коррелирует с объемом поражения легочной ткани; изучена ассоциация степени тяжести эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии с трансформацией наномеханических свойств эритроцитов, увеличением степени ночного снижения и уменьшением вариабельности артериального давления, а также с ослаблением врожденно-го и усилением адаптивного иммунитета.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты проведенного исследования в научно-практическую деятельность ФГКУ 439-го военного госпиталя МО РФ, г. Уссурийск; определена возможность практического использования результатов исследования для повышения качества диагностики степени тяжести эндогенной интоксикации и объективного контроля полноты выздоровления при внебольничной пневмонии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных об изменении психофизиологических функций при эндогенной интоксикации, обусловленной внебольничной пневмонией; идея базируется на отсутствии четких критериев дифференциальной диагностики психофизиологического статуса при различных степенях тяжести эндогенной интоксикации при вне-

больничной пневмонии; использованы сравнения с результатами работ Лобзина Ю.В. (1996), Бродской Т.А. (2002), Lupinской З.А. (2008), Парфенова Ю.А. (2008);

установлены сопоставимые данные с исследованиями Лобзина Ю.В. (1996) и Парфенова Ю.А. (2008), в которых было показано, что клиническое выздоровление лиц, перенесших инфекционные заболевания, наступает раньше, чем восстановление соответствующих психофизиологических функций; использовано открытое, сравнительное исследование 140 мужчин с внебольничной пневмонией (средний возраст – 20,7±1,9 года); современные методики верификации диагноза; адекватные задачам исследования группы (нетяжелое течение болезни – 103 (73,6%) и тяжелое течение – 37 (26,4%) пациентов; по степени тяжести эндогенной интоксикации – I степень 68 (48,6%), II степень – 43 (30,7%), III степень – 29 (20,7%) человек); современный комплекс методов статистического анализа, что позволяет с высоким

уровнем доверия относиться к полученным результатам.

В заключение необходимо отметить, что по материалам рассмотренных диссертаций опубликовано 63 печатных работы, в том числе опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией, – 26 статей, изданы 1 методические рекомендации, оформлена 1 заявка на патент РФ на изобретение, 36 печатных работы опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций, имеется 1 публикация в электронных научных изданиях.

Сведения об авторах

Штарик Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2125394; e-mail: shtarik@yandex.ru.

Author information

Svetlana Yu. Shtarik, Dr. Med. Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2125394; e-mail: shtarik@yandex.ru.

© ШТАРИК С. Ю.

ОБЗОР ТЕМАТИКИ ДИССЕРТАЦИЙ, РАССМОТРЕННЫХ В 2016 ГОДУ СОВЕТОМ ПО ЗАЩИТЕ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК, НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК Д 208.037.01 ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 14.01.05 – КАРДИОЛОГИЯ, МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

С. Ю. Штарик

Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

REVIEW OF DISSERTATION TOPICS THAT WERE SUBMITTED IN 2016 BY THE COMMITTEE OF DISSERTATION DEFENSE FOR THE DEGREE OF CANDIDATE OF SCIENCE, FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE D 208.037.01 IN SPECIALTY 14.01.05 - CARDIOLOGY, MEDICAL SCIENCES

S.Yu. Shtarik

Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Диссертационный совет Д 208.037.01 утвержден при Красноярском государственном медицинском университете имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого приказом Рособнадзора от 01 декабря 2001 года № 495 - в. Диссертационному совету было разрешено принимать к защите диссертации по специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни и 14.01.08 – педиатрия. Приказом Рособнадзора № 1110-142 от 18.05.2011 г. совету Д 208.037.01 расширены полномочия и разрешено принимать к защите диссертации по трем специальностям (14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.05 – кардиология, медицинские науки и 14.01.08 – педиатрия), утвержден новый состав совета.

В 2016 году по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки диссертационным советом Д

208.037.01 рассмотрено 3 диссертации на соискание ученой степени доктора наук и 4 диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Все диссертации выполнены по одной специальности, с положительным решением по итогам защит.

Диссертация Помешкиной Светланы Александровны на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология, медицинские науки «Научное обоснование совершенствования подходов к реабилитации после коронарного шунтирования» выполнена в лаборатории реабилитации отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово. Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Барбараш Оль-

га Леонидовна, директор ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Работа была проведена по плану НИР ФГБНУ «НИИ КПССЗ» в рамках фундаментальной темы по кардиологии: «Факторы риска и клинико-патогенетические аспекты формирования мультифокального поражения при атеросклерозе в условиях крупного промышленного региона» (№ гос.регистрации 01200964453).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана научная концепция оценки и управления эффективностью коронарного шунтирования (КШ), основанная на учете периоперационной динамики не только клинико-функциональных характеристик пациента, но и маркеров качества жизни, социальной адаптации, приверженности к лечению и использования реабилитационных мероприятий, обогащая научную концепцию о роли кардиореабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС); предложен оригинальный подход к оценке интегрального показателя приверженности к лечению для определения прогноза после коронарного шунтирования, а для оценки эффективности реабилитационных программ в отношении повышения качества жизни, улучшения эндотелиальной функции у мужчин предложено использовать показатель эректильной функции; доказана перспективность дальнейших исследований, нацеленных на оценку причин низкой мотивированности пациентов на сохранение здоровья.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана эффективность использования трехэтапной системы послеоперационной 6-месячной реабилитации с включением физических тренировок, которая обеспечивает повышение эффективности КШ, проявляющуюся оптимизацией не только клинико-функциональных показателей, но и таких показателей, как приверженность к лечению, возврат к труду, качество жизни, в том числе эректильная функция.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих клинических и инструментальных методов исследования при обследовании 1038 пациентов с ИБС до и после КШ. Изложены доказательства основной причины снижения эффективности КШ: низкая приверженность пациентов к медикаментозной и немедикаментозной терапии как в дооперационном, так и в послеоперационном периодах; раскрыты несоответствия между клинической эффективностью КШ в течение года после операции и усугублением проявлений эндотелиальной и эректильной дисфункций, а также между клинической эффективностью КШ и динамикой показателей профессиональной трудоспособности; изучена связь эректильной дисфункции с низким качеством жизни и высоким сердечно-сосудистым риском.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты исследования в прак-

тическую деятельность медицинских учреждений: ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6); МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6); отделение кардиологии и реабилитации и кардиологическая поликлиника; в научную деятельность ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6); в учебный процесс кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России (650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22 а); определена возможность практического использования результатов исследования для повышения качества реабилитационных программ пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию; создано изобретение «Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования» (патент РФ № 2571715); представлены пять методических рекомендаций для ординаторов, терапевтов и кардиологов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных о том, что успехи сердечно-сосудистой хирургии опережают результативность реабилитационных программ; идея базируется на научных обоснованиях и доказательствах эффективности программ реабилитации для пациентов после перенесенных острых коронарных событий с отсутствием четких алгоритмов ведения пациентов после коронарного шунтирования, эффективных подходов к реабилитации этой категории пациентов; использованы сравнения с результатами работ Г. В. Басова (2010), М. Г. Бубновой (2015), К. В. Лядова (2005), G. Kwan (2012), Q. R. Pack (2013) и др.; установлены сопоставимые данные с исследованиями Д. М. Аронова (2013), Е. А. Старовойтовой (2007), Л. А. Эфрос (2013), М. F. Piepol (2010), К. Kotseva (2009), в которых отмечается ряд проблем, таких как отсутствие взаимодействия между кардиохирургическими центрами и подразделениями, выполняющими стационарный и амбулаторный этапы реабилитации, отсутствие разработанных программ реабилитации, наличие ассоциации между коронарным шунтированием и количеством лиц трудоспособного возраста, признанных инвалидами; использованы в работе современные лабораторные и инструментальные методы диагностики; современные биохимические методики на сертифицированном оборудовании, адекватные по объему исследуемые группы (всего 1038 пациентов с ИБС до и после коронарного шунтирования), современные методы статистической обработки, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

Диссертация Рутковской Натальи Витальевны на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицин-

ские науки «Кальций-ассоциированные дисфункции биопротезов клапанов сердца. Факторы реципиента» выполнена в лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово. Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Барбараш Леонид Семенович, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Диссертационная работа выполнена по плану НИР ФГБНУ «НИИ КПССЗ» в рамках фундаментальной темы – «Патогенетическое обоснование новых моделей биопротезов для сердечно-сосудистой хирургии» (№ государственной регистрации 01200964452).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана научная концепция о взаимосвязи между продолжительностью функционирования биопротезов, особенностями минерального обмена и провоспалительным статусом реципиентов; предложены методики прогнозирования и управления риском кальций-ассоциированных дисфункций имплантированных клапанов; доказано влияние на морфофункциональное состояние биопротезов клапанов сердца особенностей клинико-анамнестического и социального статуса реципиентов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано участие клеточноопосредованных механизмов в патогенезе кальцификации ксеноклапанов.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих клинических, инструментальных и лабораторных (включая оценку минерального гомеостаза и провоспалительного статуса) методов исследования, а также метод двухэнергетической абсорбциометрии, при обследовании 368 реципиентов эпоксиобработанных ксеноаортальных клапанов в митральной позиции, оперированных в клинике НИИ КПССЗ (с 1991 по 2009 гг.) – основная группа и 116 пациентов с ксеноаортальными эпоксиобработанными биопротезами идентичных моделей («КемКор» и «ПериКор»), имплантированными по причине развития структурных дисфункций, – группа сравнения; изложен спектр наиболее информативных предикторов кальцификации ксеногенного материала протезов клапанов сердца в различные сроки функционирования; раскрыты параллели между тяжестью клинических проявлений структурных дисфункций биопротезов, морфологическим субстратом поражений, а также характером и длительностью существования нарушений внутрисердечной и системной гемодинамики; изучены механизмы и процессы, составляющие патогенетическую основу минерализации биологических тканей.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты исследования в прак-

тическую деятельность МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6), в практическую и научную деятельность ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6); определены наиболее значимые факторы риска кальциевой дегенерации биопротезов и наиболее значимые факторы неблагоприятного прогноза в отношении развития кальций-ассоциированных дисфункций ксеногенных клапанов при любой продолжительности послеоперационного наблюдения; создан способ прогнозирования риска кальцификации биологических протезов клапанов сердца (патент РФ № 2597564); представлены 3 методических рекомендации для кардиологов, кардиохирургов по ведению пациентов с протезированными клапанами сердца.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных о развитии кальциевой дегенерации биопротезов клапанов сердца; идея базируется на отсутствии адаптированных для России рекомендаций ACC/AHA и ESC по применению ксеноклапанов, в том числе рассмотрение возможностей использования биопротезов в более молодой возрастной группе; использованы сравнения с результатами работ В. С. Акатова, 2012; E. Aikawa, 2011; J. Wylie-Sears, 2011; S.N. Pal, 2011; Z. Tang et al., 2012; V. Nair, 2012; Y. Mahjoub, 2013; R.S. Farivar, 2013; J. D. Hutcheson, 2015; S. Evrard, 2015; J. L. Ruiz, 2015; установлено, что В.С. Акатов и соавт. (2012) в серии экспериментальных исследований получили аналогичные данные о влиянии клеточных и гуморальных факторов реципиентов на развитие кальциевой дегенерации девитализированной ксеногенной ткани; V. Nair et al. (2012) показали наличие инфильтрации соединительной и мышечной тканей эксплантированных бескаркасных протезов клетками воспаления в процессе функционирования; R. Farivar et al. (2013) продемонстрировали, что среди пациентов, подвергшихся репротезированию по причине развития кальций-ассоциированных дисфункций ксеноклапанов, число получавших статины было втрое меньше, чем в сопоставимой группе лиц, не требующих проведения повторных хирургических вмешательств; использовано открытое ретро- и проспективное исследование реципиентов ксеноаортальных эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца, оперированных в клинике ФГБНУ «НИИ КПССЗ» г. Кемерово; современные методики клинико-инструментальных, лабораторных, гистологических и ультраструктурных исследований; современные методы статистического анализа, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

Диссертация Трубниковой Ольги Александровны на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки «Факторы развития когнитивных дисфункций у пациентов с ишемической болезнью сердца

при выполнении коронарного шунтирования» выполнена в лаборатории нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово. Научный консультант – доктор медицинский наук, профессор Барбараш Ольга Леонидовна, директор ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово. Диссертационная работа выполнена по плану НИР ФГБНУ «НИИ КПССЗ» в рамках фундаментальных тем – «Факторы риска и клиничко-патогенетические аспекты формирования мультифокального поражения при атеросклерозе в условиях крупного промышленного региона» (№ гос. регистрации 01200964453 от 09.12.2009 г.) и «Вклад генетических, иммунологических и метаболических факторов в развитие атеросклероза различной локализации; формирование патогенетически обоснованного подхода к лечебно-диагностическим мероприятиям в условиях крупного промышленного региона Сибири» (№ гос. регистрации 01200964453 от 18.12.2012г.), 2010-2014гг.

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана научная концепция о влиянии комплекса клиничко-инструментальных и генетических факторов на развитие послеоперационных когнитивных дисфункций у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС) при выполнении коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения; предложен новый подход к оптимизации оценки состояния нейропсихологического статуса пациентов с ИБС; доказана целесообразность и эффективность использования терапии розувастатином с целью коррекции системного воспаления и профилактики когнитивных нарушений после проведения коронарного шунтирования.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны факторы, определяющие развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции (маркеры системного воспаления (hСРБ, ФНО- α), маркеры повреждения головного мозга (S100 β и HSE), продолжительность искусственного кровообращения, уровень интраоперационного артериального давления и выраженность полиорганной недостаточности, генетические предикторы (APOE ϵ 2/ ϵ 3, T/C rs1160985, G/G rs157580, G/G и A/G rs8106922 ТОММ40)) и стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции, диагностируемой более чем у половины пациентов, перенесших коронарное шунтирование (исходный нейропсихологический статус пациента, приверженность к лечению, развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции и факт прогрессирования стенозов брахиоцефальных артерий).

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих клинических, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования при обследовании 326

пациентов со стабильной формой ИБС основной группы и 101 человека группы сравнения.

Изложены новые данные о состоянии нейропсихологического статуса пациентов со стабильной формой ИБС, структуре и динамике его нарушений при проведении коронарного шунтирования (КШ); раскрыто многообразие факторов, повышающих вероятность развития ранней и стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции, с определением их роли в различные периоды оценки когнитивных нарушений; изучен вклад системной воспалительной реакции в реализации повреждения головного мозга и развитии когнитивных нарушений.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты исследования в практическую деятельность медицинских учреждений: клинику ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6), МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6), ФГБНУ «НИИ кардиологии» (634012, г. Томск, ул. Киевская, 111 А), КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер (656055, г. Барнаул, ул. Малахова, 46); в учебный и научный процесс на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская медицинская академия» Минздрава России (650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А); определен способ профилактики ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (патент РФ № 2523450); создана программа для ЭВМ «Прогноз ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения на основе комплексного оценивания системного воспаления»: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2016610238; представлены методические рекомендации «Ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция у пациентов при коронарном шунтировании. Методы диагностики» для кардиологов, кардиохирургов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных о развитии когнитивных нарушений у пациентов после кардиохирургических вмешательств; идея базируется на отсутствии единого подхода к профилактике и диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции; использованы сравнения с результатами работ Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой (2011 – 2015), P. D. Raymond (2006), O. A. Selnes (2007), E. Kozora (2010) и др.; установлены сопоставимые данные с исследованиями S. Silbert (2004), Y. Kadoi (2006), R. A. Whitmer (2009), M. Siepe (2011), J. H. Krannich (2012), в которых показана значимость периоперационных факторов для развития неблагоприятных когнитивных исходов у пациентов после КШ, определена высокая частота развития

ранней послеоперационной когнитивной дисфункции в исследованиях Л. А. Бокерия (2008), М. Newman (2007), стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции в исследованиях F. W. Lombard (2010), X. Sun (2012), К. S. Funder (2009); использованы в работе современные лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза; современные биохимические методики на сертифицированном оборудовании, адекватные по объему исследуемая и контрольные группы (взято под наблюдение 326 пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, 40 здоровых лиц той же возрастной группы для сравнительной оценки состояния нейropsychологического статуса и 61 человек для проведения генетического субисследования), современные методы статистической обработки, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

Диссертация Жидковой Ирины Игоревны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки «Связь аллельных вариантов генов Toll-like рецепторов с клинико-функциональной характеристикой пациентов с ишемической болезнью сердца» выполнена в лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза и лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор Барбараш Ольга Леонидовна, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Научный консультант - доктор медицинских наук Головкин Алексей Сергеевич, старший научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Разработанная тема выполнялась в рамках программы «Факторы риска и клинико-патогенетические аспекты формирования мультифокального поражения при атеросклерозе в условиях крупного промышленного региона» (№ гос.регистрации 01200964453) и программы «Вклад генетических, иммунологических и метаболических факторов в развитие атеросклероза различной локализации, формирование патогенетически обоснованного подхода к лечебно-диагностическим мероприятиям в условиях крупного промышленного региона Сибири» (№ гос.регистрации 01201281884).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея о вкладе генов рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) в патогенез ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений, обогащающая научную концепцию о генетическом субстрате атеросклероза; предложены новые подходы к оптимизации вторичной профилактики ИБС с

использованием данных генотипирования; доказана перспективность определения наиболее важных для пациентов со стабильной стенокардией вариантных аллелей полиморфных сайтов генов системы Toll-like рецепторов (TLRs) - rs5743551 гена *TLR1*, rs3804099 гена *TLR2*, rs3775073 гена *TLR6*, ассоциированных с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (нарушениями липидного и углеводного обмена, формированием избыточной массы тела), тяжестью течения ИБС и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана роль генов рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих клинических, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования при обследовании 292 пациентов со стабильными проявлениями ИБС (Ме возраста составила 58,0 лет), из них – 239 (81,85%) мужчин и 53 (18,15%) женщин.

Изложены доказательства ассоциации полиморфизмов генов рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) с критериями тяжести проявлений ИБС – перенесенных ранее инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, характером и степенью поражения коронарного русла, наличием мультифокального атеросклероза; раскрыто влияние пола и возраста пациентов на ассоциативные связи тяжести клинических проявлений ИБС при носительстве отдельных аллельных вариантов генов *TLRs*: аллель С rs5743551 *TLR1* ассоциирован с риском раннего начала ИБС, С/С генотип rs3804099 *TLR2* – с рисками развития тяжелых форм атеросклероза, а С/Т генотип - с риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) тяжелого функционального класса (ФК) (III-IV) у пациентов в возрасте 55 лет и моложе; Т/С генотип rs3775073 *TLR6* ассоциирован с повышенным риском развития инфаркта миокарда у пациентов в возрасте 55 лет и моложе и с риском развития мультифокального атеросклероза у мужчин, а С/Г генотип rs5743611 *TLR1* - с риском развития выраженного коронарного атеросклероза у женщин с ИБС; изучены аллельные варианты генов *TLRs*, ассоциированные со снижением риска формирования традиционных факторов риска ИБС и ее более тяжелого клинического течения: аллель G rs4986790 и аллель Т rs4986791 *TLR4* ассоциированы со снижением риска развития нарушений углеводного обмена; А/Г генотип rs5743810 *TLR6* – ассоциирован с низким риском развития гипо-альфа-липопротеинемии, раннего дебюта ИБС и мультифокального атеросклероза (аллель А); С/Т генотип rs5743551 *TLR1* - в отношении риска формирования избыточной массы тела у женщин с ИБС.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

разработаны и внедрены результаты исследования в практическую деятельность МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6); в учебный и научный процесс на кафедрах ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России (650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а) и ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Кемерово г, бульвар Сосновый, 6); определена возможность практического использования результатов исследования для повышения качества вторичной профилактики ИБС; представлены методические рекомендации «Генетические предикторы тяжелого течения ишемической болезни сердца: методические рекомендации для врачей-кардиологов».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных о роли иммуновоспалительного ответа и генетических факторов в патогенезе атеросклероза; идея базируется на отсутствии четких рекомендаций и алгоритмов по использованию генетических маркеров в оценке риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца; использованы сравнения с работами В.Г. Лиходеда (2010), С. Qian (2013), M.R. Dasu (2013), R. Malgor (2014), D. Sollinger (2014), Ю.А. Крохалева (2014); Е.В. Константиновой (2014); установлена связь полиморфизмов генов рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) с критериями тяжести проявлений атеросклероза (инфарктом миокарда и мозговым инсультом в анамнезе, характер и степень поражения коронарного русла, наличие мультифокального атеросклероза, функциональные классы стенокардии и ХСН), что совпадает с результатами исследований А.С. Симбирцева (2013), R. Medzitov (2001), В.Г. Лиходеда (2010) и М.Ю. Яковлева (2003) о роли TLRs и полиморфизмов их генов в развитии воспалительных реакций и сердечно-сосудистых заболеваний; использовано открытое, одномоментное исследование 292 пациентов со стабильными проявлениями ИБС, проходивших подготовку к операции коронарного шунтирования на базе ФГБНУ «НИИ КПССЗ» с 2011 по 2012 гг.; современные методики верификации диагноза, современные генетические методики, выполненные на сертифицированном оборудовании, адекватная по объему исследуемая группа, критерии включения/исключения, современные методы статистической обработки, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

Диссертация Косиновой Александры Александровны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки «Клинико-лабораторные особенности пациентов стабильной стенокардией с нуклеотидными полиморфизмами резистентности к антитромбоцитарным препаратам до и после аортокоронарного шунтирования» выполнена на кафедре терапии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государ-

ственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Гринштейн Юрий Исаевич, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, кафедра терапии ИПО, заведующий кафедрой. Научный консультант – доктор медицинский наук, профессор Савченко Андрей Анатольевич, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, кафедра физиологии им. А. Т. Пшоники, заведующий кафедрой. Диссертационная работа выполнена по плану НИР ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (№ гос.регистрации 01201458156).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея о роли клинических факторов и полиморфизма rs6065 (гена рецепторов к фактору Виллебранда) в развитии резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и клопидогрелу у пациентов со стабильной стенокардией с нуклеотидными полиморфизмами rs5918; rs1126643; rs6065; rs2046934, rs4244285; rs4986893, обогащающая научную концепцию о клинико-генетических предикторах резистентности к антитромбоцитарным препаратам; предложено пациентам с наличием генетического предиктора резистентности к АСК – мутантного аллеля полиморфизма rs6065 гена рецепторов к фактору Виллебранда – относить к группе риска развития резистентности к АСК; доказана перспективность дальнейших исследований по изучению клинических и генетических предикторов резистентности к АСК и клопидогрелу у пациентов стабильной стенокардией до и после АКШ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана транзитная резистентность к АСК, где возможными клиническими факторами резистентности к АСК являются: условия искусственного кровообращения, почечная дисфункция, назначение селективных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования (АКШ), сниженная биодоступность кишечнорастворимой формы АСК, воспалительный ответ; носительство мутантного аллеля rs6065 гена рецепторов к фактору Виллебранда – возможный генетический предиктор резистентности к АСК.

Применительно к проблематике диссертации наряду с анамнестическими и клиническими методами результативно использован комплекс существующих инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования.

Изложены доказательства, что почечная дисфункция, тромбоцитоз и воспалительный ответ могут

рассматриваться как причины недостаточного ответа на клопидогрел; раскрыто отсутствие ассоциации носительства редкого аллеля полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов к фибриногену (rs5918), коллагену (rs1126643), АДФ-рецепторов (rs2046934) с развитием резистентности к АСК и отсутствие ассоциации носительства гетерозиготного варианта генотипа rs4244285 гена цитохрома P450 (CYP2C19*2), мутантного аллеля rs2046934 (полиморфизм гена тромбоцитарного АДФ-рецептора) со снижением стимулированной АДФ и арахидоновой кислотой (АК) агрегации тромбоцитов на терапии АСК+клопидогрел; изучена частота резистентности к АСК (27,1%) и клопидогрелу (3,9%).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты исследования в практическую деятельность кардиологического отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С.Берзона» (660014, г. Красноярск, ул. Инструментальная, 12), кардиохирургического отделения ФЦССХ г. Красноярск (660125, ул. Караульная, 45), в учебный процесс на кафедре терапии ИПО ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1); определена возможность практического использования метода Фурье-спектроскопии в реальной клинической практике для прогнозирования и диагностики недостаточного ответа тромбоцитов на АСК с целью коррекции антитромбоцитарной терапии и профилактики тромбозов коронарных шунтов, что повысит качество вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после АКШ; представлен Патент РФ № 2578428 «Способ экспресс-диагностики резистентности и чувствительности к АСК» у пациентов со стабильной стенокардией, позволяющий выявлять недостаточный ответ тромбоцитов на АСК после АКШ на фоне терапии АСК.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных о наличии резистентности к антитромбоцитарным препаратам (АСК и клопидогрелу), развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после чрескожных коронарных вмешательств и АКШ на фоне антитромбоцитарной терапии; идея базируется на отсутствии данных о влиянии клинических факторов и полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов к фибриногену (rs5918), коллагену (rs1126643), фактору Виллебранда (rs6065), АДФ-рецепторов (rs2046934) и полиморфизмов генов цитохрома P450 (rs4244285; rs4986893 в развитии резистентности к АСК и клопидогрелу у пациентов со стабильной стенокардией до и после АКШ; использованы сравнения с результатами работ Н.Ф. Пучиньян (2007), Ю.И. Гринштейн и соавт. (2008), Е.З.Голуховой (2013), Т. Ю. Реброва и соавт. (2013), К.Б. Мирзаева (2015), А.Р. Shuldiner (2009),

J.S. Hulot et al. (2010), L. Bonello et al. (2010), R. Rossini (2011), D.J. Angiolillo (2012), G. Wu et al. (2014); установлено Ю.И. Гринштейном (2008), Z. Wang (2012), М. Petricevic (2013) наличие резистентности к АСК после АКШ; J. Kempfert (2009 г.) продемонстрировал транзитную резистентности к АСК после АКШ; использованы современные лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза, адекватные по объему исследуемая группа (110 пациентов со стабильной стенокардией, из них 59 пациентов - на антитромбоцитарной терапии АСК после АКШ, 51 пациент - на двойной антитромбоцитарной терапии (АСК+клопидогрел) после АКШ), современные методы статистической обработки, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

Диссертация Кропоткина Евгения Борисовича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки «Сравнительная оценка стимуляции верхушки и выходного тракта правого желудочка у пациентов с АВ блокадой высоких градаций и имплантированным двухкамерным физиологическим электрокардиостимулятором» выполнена на кафедре и клинике сердечно-сосудистой хирургии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России. Научный руководитель – кандидат медицинских наук Иваницкий Эдуард Алексеевич, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Красноярск, заведующий отделением кардиохирургии № 2. Научный консультант - доктор медицинских наук, профессор Сакович Валерий Анатольевич, заведующий кафедрой и клиники сердечно-сосудистой хирургии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярского государственного университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Диссертационная работа выполнена по плану НИР ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (№ гос.регистрации 01201461538).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея о перспективности внедрения в клиническую практику методики стимуляции выходного тракта правого желудочка (ВТПЖ) у пациентов с нарушением атриовентрикулярного (АВ) проведения высоких градаций и имплантированным двухкамерным электрокардиостимулятором (ЭКС), обогащая научную концепцию вторичной профилактики сердечной недостаточности; предложена высоко эффективная и безопасная методика стимуляции одной из альтернативных областей правого желудочка – выходного тракта; доказана перспективность внедрения в клиническую практику методики стимуляции выходного тракта правого желудочка для предотвращения прогрессирования или развития сердечной недостаточности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано преимущество стимуляции альтернативных областей правого желудочка (ВТПЖ) в сравнении со стимуляцией верхушки правого желудочка у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором в отдаленном послеоперационном периоде.

Применительно к проблематике диссертации, наряду с анамнестическими, клинико-инструментальными, биохимическими методами, включающими исследование сердечно-сосудистой системы, результативно использован метод трансторакальной эхокардиографии, позволяющий оценить степень ремоделирования миокарда на фоне хронической стимуляции сердца.

Изложены доказательства формирования «кардиопатии» на фоне постоянной стимуляции верхушки правого желудочка; раскрыты причины ремоделирования миокарда на фоне стимуляции желудочков из области верхушки правого желудочка; изучена взаимосвязь области стимуляции правого желудочка и степени выраженности ремоделирования миокарда (на примере стимуляции двух областей правого желудочка: верхушки и выходного тракта); проведена модернизация существующей методики имплантации желудочкового электрода в полости правого желудочка.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработана и внедрена методика стимуляции выходного тракта правого желудочка в клиническую практику аритмологической службы Красноярского края (КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск (660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк 3), ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (660020, г. Красноярск, ул. Караульная, 45)); определены дальнейшие перспективы развития физиологической стимуляции сердца.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных и опубликованных ранее данных о негативном влиянии стимуляции верхушки правого желудочка на формирование кардиопатии; идея базируется на поиске метода ЭКС правого желудочка с минимальной степенью выраженности ремоделирования миокарда; использованы сравнения с данными исследований С. Menozzi et al. (1990), F. W. Prinzen et al. (1990), T. Delhaas et al. (1994), F. Mera et al. (1999), M. V. Tantengco et al. (2001), M. O. Sweeney et al. (2006), M. Stockburger et al. (2014), G. Boriani et al. (2014); установлено совпадение полученных в работе результатов с данными исследований F. Mera et al. (1999), где были доказаны положительные эффекты стимуляции ВТПЖ в сравнении с апикальной стимуляцией; С. Menozzi et al. (1990), где продемонстрировано улучшение не только функциональных параметров у данной группы пациентов, но и улучшение качества жизни (КЖ); использованы в работе современные лабораторные

и инструментальные методы верификации диагноза; адекватные по объему группа сравнения и исследуемая группа (всего взято под наблюдение 211 человек обоего пола с нарушением АВ проведения; из них первая группа пациентов состояла из 108 человек (49 мужчин и 59 женщин) в возрасте $66,23 \pm 17,51$ лет, которым желудочковые электроды позиционированы в верхушку правого желудочка (ВПЖ); во вторую группу вошли 103 человека (53 мужчины и 50 женщин) в возрасте $66,17 \pm 14,66$ лет, всем были имплантированы ЭКС фирмы Biotronik и желудочковые электроды позиционированы в ВТПЖ; средний период наблюдения составил $22,6 \pm 10,17$ месяцев); современные методы статистической обработки, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

Диссертация Немика Дмитрия Борисовича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки «Оценка эффективности стратегии ранней догоспитальной тромболитической терапии с последующим чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты 3-летнего ретроспективного одноцентрового наблюдения» выполнена на кафедре кардиологии и функциональной диагностики ИПО в ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Матюшин Геннадий Васильевич, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Протопопов Алексей Владимирович, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Диссертация выполнялась по плану НИР КрасГМУ (№ гос.регистрации 114102840028).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея об эффективности и безопасности комбинированной догоспитальной тромболитической терапии (ТЛТ) с последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в сравнении с первичным ЧКВ, обогащая научную концепцию оптимальной реперфузионной терапии при ИМпST; предложено всем пациентам с проведенной ТЛТ в условиях транспортной доступности до центра ЧКВ в ранние сроки проводить коронароангиографию с целью оценки коронарной анатомии, эффективности реперфузии и возможного проведения ЧКВ для оптимизации и улучшения первичного результата реперфузии; до-

казано, что у пациентов старше 75 лет применение стандартных режимов ТЛТ при фармакоинвазивной стратегии (догоспитальная ТЛТ с последующим ЧКВ) нецелесообразно, поскольку не превосходит первичное ЧКВ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано сокращение времени до реперфузии тромболитиком в группе фармакоинвазивной стратегии (79 минут) и времени от ТЛТ до ЧКВ (71 минута) приводит не только к более раннему наступлению реперфузии в инфаркт - зависимой артерии, но и является безопасным и не ассоциируется с ростом серьезных геморрагических осложнений.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих клинических, инструментальных, включая эхокардиографию и коронароангиографию, и лабораторных методов исследования при обследовании 816 пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, из них – 553 (67,8%) мужчин и 263 (32,2%) женщины.

Изложены доказательства прогнозирования риска развития осложнений в госпитальном периоде и летальности в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале Syntax score у больных с ИМпST; раскрыто, что важнейшим предиктором неблагоприятных событий в госпитальном периоде ИМпST является степень дистального кровотока по шкале TIMI на первичной ангиографии в инфаркт - зависимой артерии; изучены особые группы больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, требующие специальных подходов для реперфузионной терапии (старше 75 лет, с хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом, женский пол) и показано, что возраст пациентов с ИМпST старше 75 лет является предиктором риска летального исхода, как в группе комбинированной терапии (догоспитальная ТЛТ с последующим ЧКВ), так и в группе с первичным ЧКВ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты исследования в практическую деятельность медицинских учреждений: КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3А), КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больницы № 20 им. И. С. Берзона» (660123, г. Красноярск, ул. Инструментальная, 12), в учебный процесс на кафедре кардиологии и функциональной диагностики ИПО ФГБОУ ВО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1); определена возможность практического использования результатов исследования для оптимизации подходов лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST; представлены алгоритмы ве-

дения пациентов с ИМпST, а также алгоритмы медикаментозного сопровождения ЧКВ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных о роли совместного применения первичной реперфузии тромболитическим препаратом и последующего чрескожного коронарного вмешательства; идея базируется на отсутствии четких алгоритмов реперфузионной терапии в ранние сроки от инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и незначительной задержке в транспортировке пациента; использованы сравнения с результатами работ P. W. Armstrong, A. H. Gershlick, P. Goldstein (2013), K. R. Bainey, Y. Fu, G. S. Wagner (2008), A. Solhpour, K. W. Chang, P. L. Balan (2014) и др.; установлены сопоставимые данные в клиническом исследовании P. W. Armstrong, A. H. Gershlick, P. Goldstein (2013), в котором было показано, что проведение фармакоинвазивной стратегии лечения не уступает стратегии первичного чрескожного коронарного вмешательства в срок не более 3 часов от появления симптомов; увеличение риска геморрагических осложнений при фармакоинвазивной стратегии было получено в клиническом исследовании K. R. Bainey, Y. Fu, G. S. Wagner (2008); использовано ретроспективное исследование 816 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, поступивших в региональный сосудистый центр КГБУЗ «Краевая клиническая больница» с 2010 по 2012 гг. с применением современных лабораторных и инструментальных методов верификации диагноза, выделением адекватных по объему групп сравнения (455 пациентов с первичным ЧКВ и 361 больной с фармакоинвазивной стратегией (догоспитальная ТЛТ с последующим ЧКВ)), использованием современных методов статистической обработки, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

В заключение необходимо отметить, что по материалам рассмотренных диссертаций опубликовано 157 печатных работ, в том числе опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией, – 79 статей, в зарубежном журнале – 11 статей, 58 печатных работ опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов; изданы 8 методических рекомендаций, 3 монографии, получены 4 патента на изобретение РФ, создана 1 программа для ЭВМ, имеющая свидетельство государственной регистрации.

Сведения об авторах

Штарик Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2125394; e-mail: shtarik@yandex.ru.

Author information

Svetlana Yu. Shtarik, Dr. Med. Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University. Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2125394; e-mail: shtarik@yandex.ru.

- Артюхов И. П. Обращение к читателям №5, стр. 5.
Салмина А. Б. К 70-летию со дня рождения профессора В. В. Иванова №6, стр.5.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Артюхов И. П., Шульмин А. В., Обухов А. А., Тихонова Н. В. Живая память о Святителе Луке (Войно-Ясенецком) №5, стр. 6-9.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Ebert A., Цхай В. Б., Магалов И. С., Пашов А. И., Макаренко Т. А., Никифорова Д. Е. Активно действующее вещество из зеленого чая для лечения эндометриоза и миомы матки. Взгляд на проблему немецких и российских специалистов №6, стр. 31-39.
Hellriegel K. P. Advanced non-small-cell lung cancer. The significance of personalized therapy №6, стр. 6-12.
Алиджанова Д. А., Маджидова Ё. Н., Нурмухамедова М. А. Патогенетические механизмы развития головной боли напряжения у детей и принципы ее профилактики №1, стр. 5-10.
Афак М. Т., Абдулаев М. А., Авдеев А. М., Абдулаев З. Т., Варзин С. А. Дивентрикулярная болезнь ободочной кишки №3, стр.5-12.
Белобородов В. А., Воробьев В. А. Хирургическая реконструкция задней уретры №3, стр. 13-20.
Бердников С.В., Бердникова О.А. Тестостерон-заместительная терапия и кардиоваскулярный риск №2, стр.14-21.
Гильмиярова Ф. Н., Рыскина Е. А., Колотьева Н. А., Потехина В. И., Горбачева И. В. Белок-лигандные взаимодействия: влияние минорных компонентов метаболизма №6, стр. 12-21.
Горностаев Л. М., Арнольд Е. В., Лаврикова Т. И., Руковец Т. А., Талдыкина Д. С., Халявина Ю. Г., Штиль А. А. Полициклические хиноидные соединения в качестве противоопухолевых препаратов №6, стр. 21-31.
Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Пименов И. Д., Тюфилин Д. С. Естественное течение бронхиальной астмы: факторы, не позволяющие достичь контроля в долгосрочной перспективе №5, стр.9-18.
Коловская О. С., Замай С. С., Замай Т. Н. Перспективы использования инновационных микрофлюидных технологий в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний №4, стр. 13-19.
Коростовцева Л. С., Вареницына С. Ю., Бочкарев М. В., Семенов А. П., Свиричев Ю. В. Брадиаритмии при синдроме обструктивного апноэ во время сна: тактика ведения №5, стр.18-26.
Кузьмина О. К., Рутковская Н. В. Ремоделирование миокарда при поражениях клапанов сердца №2, стр. 5-14.
Липатова Л. В., Дубинина Е. Е., Алексеева Д. В., Капустина Т. В., Егорова Д. А., Леонова Н. В. Роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии №1, стр.11-16
Насырова Р. Ф., Сивакова Н. А., Липатова Л. В., Иващенко Д. В., Сосина К. А., Дроков А. П., Шнайдер Н. А. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика №1, стр.17-25.
Овчинникова Т. В., Таранушенко Т. Е., Салмина А. Б., Генинова Д. Г., Васильева Е. М. Современные подходы к оптимальному вскармливанию недоношенных детей и оценке их физического развития №4, стр. 5-12.
Семьякина-Глушкова О. В. Лимфатическая система в оболочках мозга: новые открытия в нейрофизиологии №6, стр. 39-50.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Алексеев И. А. Сравнительный анализ выраженности гипертрофии левого желудочка и сократительной функции миокарда у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертонией №2, стр. 66-71.
Анищенко В. В., Ким Д. А., Барам Г. И., Морозов В. В., Ковган Ю. М., Кан Б. В., Коркотян А. Г. Обоснование необходимости раннего хирургического лечения больных с тяжелым острым панкреатитом по совокупности признаков №3, стр. 43-49.
Анкудинов А. С., Калягин А. Н., Омана С. С. Факторы прогноза хронической сердечной недостаточности у высококомплаентных пациентов №2, стр. 56-60.
Антонов В. Н. Этиологические и клинические аспекты манифестации различных вариантов течения хронической обструктивной болезни легких №5, стр.35-40.
Антонова Л. В., Кривкина Е. О., Севостьянова В. В., Великанова Е. А., Матвеева В. Г., Миронов А. В., Бураго А. Ю., Барбараш Л. С. Эффективность использования биоактивных молекул в создании функциональных биодеградируемых сосудистых графтов малого диаметра №6, стр.85-93.

- Баздырев Е. Д., Поликутина О. М., Каличенко Н. А., Слепынина Ю. С., Барбараиш О. Л. Нарушение респираторной функции легких у пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым проведением коронарного шунтирования..... №2, стр. 77-84.
- Безруков Е. А., Рапопорт Л. М., Морозов А. О., Мартиросян Г. А., Стрижова М. А. Эволюция техники выполнения и роли радикальной простатэктомии №3, стр. 61-67.
- Бенсман В. М., Савченко Ю. П., Сидоренко О. В., Малышко В. В. Хирургическое лечение высоких несформированных тощекишечных свищей методом отключения из заднебокового доступа №3, стр. 50-55.
- Березина И. Ю., Сумский Л. И. Показатели когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде после наложения экстра-интракраниального микрохирургического анастомоза при окклюзионно-стенотическом поражении внутренней сонной артерии..... №1, стр. 26-34.
- Быков Ю. Н., Бендер Т. Б., Николайчук С. В. Стимулирующие методы терапии в нейрореабилитации №1, стр. 35-37.
- Бородин П. Е., Карнаух В. Н., Бородин Е. А. Биоинформатическая характеристика белков нервной ткани, вовлеченных в развитие нейродегенеративных заболеваний..... №6, стр. 94-97.
- Вайнер Ю. С., Атаманов К. В., Верятин Я. А. Особенности ангиоархитектоники тонкой кишки при различных способах пересечения ее стенки..... №3, стр. 56-60.
- Ветчинова А. С., Иллариошкин С. Н., Новосадова Е. В., Абрамычева Н. Ю., Хаспекоев Л. Г., Гривенников И. А. Искусственная нуклеазная система CRISPR/CAS9 как инструмент для изучения моногенных форм болезни Паркинсона..... №4, 53-58.
- Визель А. А., Вафина А. Р., Визель И. Ю., Салахова И. Н., Дьякова Е. В., Кудрявцева Э. З. Характеристика больных бронхиальной астмой, поступивших в стационары города Казани №5, стр.40-47.
- Гаврилова Е. С., Яшина Л. М. Оценка факторов кардиоваскулярного риска и образовательные технологии их коррекции в молодежной популяции №2, стр. 48-55.
- Генкель В. В. Локальная и регионарная сосудистая жесткость у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа с повышенными значениями лодыжечно-плечевого индекса..... №2, стр. 41-47
- Горина Я. В., Иптышев А. М., Лопатина О. Л., Комлева Ю. К., Черных А. И., Салмина А. Б. Анализ пространственной памяти у NLRP3-нокаутных животных №6, стр. 50-56.
- Деменко Т. Н., Чумакова Г. А. Психологический статус и качество жизни пациентов с разными формами фибрилляции предсердий..... №4, стр. 23-30.
- Дочкина Е. С., Устинова А. В., Таранушенко Т. Е. Особенности анамнеза детей с детским церебральным параличом №5, стр.85-90.
- Зайцева Н. И., Белова Н. В., Лагода Д. Ю., Юсупова Д. Г., Корепина О. С., Супонева Н. А., Гнедовская Е. В., Пирадов М. А. Возможности применения методики вызванных симпатических потенциалов при карпальном туннельном синдроме..... №4, стр. 58-65.
- Зыков М. В., Каишалап В. В., Каретникова В. Н., Макеева О. А., Гончарова И. А., Барбараиш О. Л. Роль полиморфизмов RS4291 И RS4343 гена ACE в модификации шкалы Ggase у больных с острым коронарным синдромом №2, стр. 22-29.
- Иванова А. А., Максимов В. Н., Малютин С. К., Новоселов В. П., Савченко С. В., Воевода М. И. Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью новых молекулярно-генетических маркеров, выявленных в собственном полногеномном ассоциативном исследовании..... №2, стр.29-34.
- Киреева В. В., Усольцев Ю. К., Лифшиц Г. И., Кожевникова Е. Е., Апарцин К. А. Трансляционное исследование: методы диагностики митохондриальной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией..... №4, стр. 35-43.
- Кононова Т. Е., Уразова О. И., Новицкий В. В., Захарова П. А. Цитокин-секреторная активность Т-лимфоцитов-хелперов 17 и Т-лимфоцитов-хелперов 1/ Т-лимфоцитов-хелперов 17 при туберкулезе легких №6, стр. 57-62.
- Кошель А. П., Алексеев В. А., Клоков С. С., Завьялова М. В. Экспериментальная модель операции при ахалазии кардии..... №3, 68-74.
- Куликов Л. К., Батянова Е. И. Нарушения сердечного ритма в хирургической практике №3, стр. 26-31.
- Липатова Л. В., Дубинина Е. Е., Алексеева Д. В., Капустина Т. В., Лысенко И. С., Егорова Д. А., Леонова Н. В. Исследование состояния про- и антиоксидантной системы у больных эпилепсией и оценка возможностей болезнь-модифицирующей терапии №1, стр. 38-43.
- Майлян Э. А. Ассоциации отдельных полиморфизмов генов LRP5 и IL-6 с постменопаузальным остеопорозом №6, стр. 98-103.
- Маруева Н. А., Ширинов Ю. А., Шибанова Н. М., Шнайдер Н. А., Артюхов И. П., Шульмин А. В., Шилкина О. С. Оценка информированности об эпилепсии у детей среди педагогов коррекционных учреждений №1, стр. 44-48.
- Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Корецкая Н. М. Параметризация объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена №5, стр.53-59.
- Овчаренко С. И., Галецкайте Я. К., Волель Б. А. Легочная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с учётом типа реагирования на заболевание №5, стр. 28-35.

- Олифирова О. С., Козка А. А. Современный комплексный подход к лечению обширных длительно незаживающих ран №3, стр. 21-25.
- Орлов А. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Алиева А. С., Мозучая Е. В., Паскарь Н. А., Солнцев В. Н., Баранова Е. А., Конради А. О. Тревожно-депрессивные расстройства – связующее звено между социально-экономическими, поведенческими и биологическими сердечно-сосудистыми факторами риска? №2, стр. 60-66.
- Оскретков В. И., Ганков В. А., Балацкий Д. В., Гурьянов А. А., Андреасян А. Р., Овсепян М. А. Эндокхирургия функциональных нарушений замыкательной функции кардии №3, стр. 31-37.
- Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения №4, стр. 44-53.
- Павлюкова Е. Н., Кужель Д. А., Матюшин Г. В., Яковлев Е. И., Новоселов О. В. Корреляционный анализ скручивания левого желудочка при блокаде левой ножки пучка Гиса №5, стр.73-79.
- Плахотников А. В., Чикун В. И., Дуков Д. В., Плахотникова А. М., Полехов М. В. Анализ дорожно-транспортных происшествий со смертельным исходом в г. Красноярске и его пригородах по данным Красноярского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы за 2014-2015 годы №4, стр.19-23.
- Подолужный В. И., Шабалина О. В., Ооржак О. В., Лесников С. М. Характеристика динамики объемов и структуры хирургического лечения больных с ущемленными грыжами живота №3, стр. 38-42.
- Припачкина Е. А., Филёв А. П., Говорин А. В., Муха Н. В., Василенко П. В., Соколова Н. А. Особенности вариабельности ритма сердца у беременных с идиопатической желудочковой экстрасистолией №5, стр.80-84.
- Расулова Х. А. Морфологический статус почек при ишемическом инсульте в эксперименте №1, стр.54-59.
- Рахманов Р. С., Блинова Т. В., Страхова Л. А., Колесов С. А., Потапова И. А., Орлов А. Л., Чумаков Н. В. Коррекция метаболического статуса спортсменов специальным продуктом питания, оценка его эффективности №6, стр. 77-85.
- Рубаненко О. А. Антикоагулянтная терапия у коморбидных пациентов с разными формами фибрилляции предсердий (ретроспективный госпитальный анализ) №2, стр. 71-76.
- Савченко А. А., Гринштейн Ю. И., Гринштейн И. Ю., Гвоздев И. И., Петрова М. М. Зависимость метаболизма тромбоцитов от хемилюминесцентной активности нейтрофилов при остром коронарном синдроме №5, стр.59-66.
- Сергеева И. В., Демко И. В., Корчагин Е. Е. Клинико-лабораторная характеристика больных внебольничными пневмониями на фоне гриппа А(H1N1)PDM09 №5, стр.47-53.
- Степанова Л. В., Вышедко А. М., Коленчукова О. А., Жукова Г. В. и Кратасюк В. А. Использование биолюминесцентного тестирования слюны в оценке физической подготовленности спортсменов разной квалификации №6, стр. 63-69.
- Терехина Н. А., Жидко Е. В., Терехин Г. А., Орбиданс А. Г. Влияние сорбентов на показатели антиоксидантной защиты и свободнорадикального окисления при алкогольной интоксикации №6, стр. 69-76.
- Шек А. Б., Курбанов Р. Д., Абдуллаева Г. Ж., Нагай А. В., Хошимов Ш. У., Низамов У. И., Зияева А. В. Связь генетического полиморфизма CYP3A5 и SLC01B1 с мышечными симптомами, вызванными симвастатином у больных ИБС, этнических узбеков: результаты исследования случай-контроль №2, стр. 35-41.
- Шиляева Н. В. Кардиоренальные взаимосвязи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии №4, стр. 30-35.
- Шимкина Н.Ф., Баранцевич Е.Р. Структура когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом типа 1 в отсутствие очаговых неврологических симптомов №1, стр. 49-53.
- Шимохина Н. Ю., Петрова М. М., Савченко А. А. Показатели тредмил-теста у больных острым коронарным синдромом и тревожно-депрессивными расстройствами №5, стр.66-72.
- Усманова Д. Д., Маджидова Ё. Н. Участие нейротрофического белка S100 и основного белка миелина в патогенезе развития хронической ишемии мозга №1, стр. 60-63.
- Якунина А. В., Повереннова И. Е., Вельдяксова Е. Д. Особенности течения фокальной эпилепсии в период беременности и после родов №1, стр. 63-69.

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Безденежных А. В., Сумин А. Н. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных оперативных вмешательствах: коморбидность и применение шкал клинической оценки №5, стр.90-105.
- Бенимецкая К. С., Атюков П. А., Астраков С. В., Рагино Ю. И. Новые возможности гиполипидемической терапии №4, стр. 65-81.
- Бордуновский В. Н., Бухвалов А. Г., Лебедева Ю. В., Грекова Н. М. Усовершенствование технических средств для малоинвазивного хирургического лечения инфицированного панкреонекроза, осложненного забрюшинной флегмоной №3, стр. 82-88.

- Герасимов С. Н., Посненкова О. М., Киселев А. Р., Попова Ю. В., Попов И. А., Гриднев В. И.* Характеристики пациентов с артериальной гипертензией, влияющие на достижение целевого давления: данные поликлиники рабочего поселка №2, стр. 97-103.
- Мартыросян Г. А., Рапопорт Л. М., Безруков Е. А.* Место водоструйной диссекции при роботассистированной нервосберегающей радикальной простатэктомии №3, стр. 95-97.
- Мохов Е. М., Сергеев А. Н.* Использование имплантационной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства в абдоминальной хирургии №3, стр. 75-81.
- Толкачев К. С., Щербатых А. В., Соколова С. В., Шмаков Д. А.* Визуализация состояния тканей передней брюшной стенки при послеоперационных вентральных грыжах по данным мультиспиральной компьютерной томографии №3, стр. 89-94.
- Чепурненко С. А., Артюхова Н. В., Шавкута Г. В.* Трех- и шестимесячный опыт использования эплеренона у пациентов с ишемической дилатационной кардиопатией без признаков декомпенсации №2, стр. 103-108.
- Шиманский В. Н., Шевченко К. В., Тяньшин С. В., Шульгина А. А., Пошатаев В. К., Одаманов Д. А., Карнаухова В. В.* Послеоперационные исходы функции лицевого нерва в зависимости от топографии невриномы слухового нерва №6, стр. 104-109.
- Штегман О. А., Петрова М. М., Марков В. А.* Результаты обсуждения проблем использования маркеров некроза миокарда в рамках Российского национального конгресса кардиологов (20-23 сентября 2016 года)..... №4, стр. 81-85.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Алексеева О. В., Шнайдер Н. А., Демко И. В., Петрова М.М., Зелёный С. В., Мамаева М. Г.* Клиническое наблюдение синдрома обструктивного апноэ сна у 60-летнего мужчины с хронической обструктивной болезнью легких №1, стр. 70-73.
- Безденежных А. В., Сумин А. Н., Олейник П. А., Иванов С. В., Шукевич Д. Л.* Симультанное оперативное вмешательство – коронарное шунтирование на работающем сердце и гастрэктомии при раке антрального отдела желудка №3, стр. 108-111.
- Гомбоева С. Б., Вилюд М. А., Козлов Б. Н., Рябов В. В.* Случай успешного хирургического лечения пациента с острым расслоением аорты, типа А по Stanford, с тяжелой аортальной недостаточностью №3, стр. 104-107.
- Гончарова З. А., Ярош Н. М., Погребнова Ю. Ю., Корганова И. Н.* Трудности диагностики постлучевой миелопатии №1, стр. 74-77.
- Козик В. А., Ложкина Н. Г., Глебченко Е. А., Хасанова М. Х., Куимов А. Д.* Инфаркт миокарда у пациента со сложной анатомией коронарных сосудов и анемическим синдромом..... №2, стр. 109-111.
- Макаров И. В., Косякин В. А., Зайцев В. Е., Навасардян Н. Н., Лопухов Е. С., Ткаченко А. А., Кириллов Р. С., Королев Д. А.* Клиническое наблюдение по успешному хирургическому лечению больных с острым мезентериальным тромбозом №3, стр. 98-101.
- Мионов М. Б., Красильщикова Т. М., Смирнов Д. Н., Бобылова М. Ю., Щедеркина И. О., Бурд С. Г., Батышева Т. Т.* Клинический случай новорожденного с оро-букко-лингвальными приступами №1, стр. 77-81.
- Пляскина Е. В., Леонтьева Е. В., Байкова Г. Г.* Редкий случай недостаточности биотинидазы у близнецов №1, стр. 82-84.
- Рапопорт Л. М., Безруков Е. А., Кондрашина А. В., Морозов А. О.* Клиническое наблюдение: роботассистированное иссечение кисты малого таза №3, стр. 102-104.
- Скородумова Е. Г., Костенко В. А., Скородумова Е. А., Сиверина А. В.* Редкий случай изолированного инфаркта миокарда правого желудочка..... №4, стр. 93-96.
- Черныш А. А., Васичкина Е. С., Лебедева В. К., Гуреев С. В., Татарский Р. Б., Никитина И. Л., Лебедев Д. С.* Естественное течение врожденной полной АВ блокады у девочки 11 лет. Клинический случай..... №4, стр. 89-93.
- Шестерня П. А., Васильева А. О., Шкиль Л. М., Онищенко С. Б., Михайлова К. О., Никитина М. А.* Синдром Титце – междисциплинарный клинический случай №2, стр. 112-116.
- Шишкова А. В., Адонина Е. В., Дупляков Д. В.* Бругада-тип ЭКГ у пациента 75 лет № 4, стр. 86-89.

ЛЕКЦИИ

- Александров М. В.* Влияние психотропных средств на биоэлектрическую активность головного мозга №1, стр. 85-88.
- Гончарова З. А., Ковалева Н. С.* Мультифокальная моторная нейропатия. №1, стр. 89-92.
- Екушева Е. В.* Современные подходы к терапии хронической ежедневной головной боли №1, стр. 93-98.
- Ковальчук В. В.* Пациенты после инсульта: особенности ведения и реабилитация №1, стр. 99-106.
- Медведева Е. А.* Применение биомаркеров для диагностики, прогнозирования и управляемой терапии хронической сердечной недостаточности..... №4, стр. 105-114.
- Петрова В. Б., Захарова О. В., Болдуева С. А.* Микрососудистая стенокардия : известное о неизвестном..... №4, стр. 96-105.
- Пилина Г. С., Шнайдер Н. А.* Синдром дефицита внимания с гиперактивностью №1, стр. 107-114.

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Кондрикова Н. В., Помешкина С. А., Барбараиш О. Л. Пациент после коронарного шунтирования: фокус на восстановление трудоспособности..... №5, стр. 109-114.

Кох Н. В., Слепухина А. А., Лифшиц Г. И. Подходы к профилактике и лечению метаболического синдрома: нутригенетика..... №5, стр. 105-109.

ОБМЕН ОПЫТОМ

Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Рапопорт Л. М., Безруков Е. А., Простомолотов А. О. Современные тенденции работы урологического стационара. Опыт клиники №3, стр. 112-116.

ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Кожокарь К. Г., Урванцева И. А., Николаев К. Ю. Анализ психосоциальных характеристик пациентов с острым коронарным синдромом, проживающих в условиях Севера №6, стр. 110-115.

Ревич Б. А., Шапошников Д. А. Особенности воздействия волн холода и жары на смертность в городах с резко-континентальным климатом №2, стр. 84-90.

Цыганкова Д. П., Мулерова Т. А., Огарков М. Ю., Саарела Е. Ю., Кузьмина А. А., Казачек Я. В., Барбараиш О. Л. Динамика распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди шорцев под влиянием изменившихся условий проживания..... №2, стр. 90-97.

ЗАЩИЩЕННЫЕ ДИССЕРТАЦИИ

Кочетова Л. В. Обзор тематики диссертаций, рассмотренных в 2016 году диссертационным советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.037.05 по специальности 14.03.01 – анатомия человека №4, стр. 115-116.

Штарик С. Ю. Обзор тематики диссертаций, рассмотренных в 2016 году советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.037.01 по специальности 14.01.08 – педиатрия №5, стр. 115-116.

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Фефелова Ю. А. Строки из дневника проф. В. В. Иванова..... №6, стр. 116.

