



ISSN: 1819-0901
Medicina v Kuzbasse
Med. Kuzbasse

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Основан в 2002 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Е.Б. БРУСИНА

Учредитель и издатель:

НП ИД «Медицина
и просвещение»

Адрес:

650066, Россия, Кемеровская
область, г. Кемерово,
пр. Октябрьский, 22
e-mail: m-i-d@mail.ru
www.mednauki.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

А.А. Черных
И.А. Коваленко

Издание зарегистрировано
в Сибирском окружном
межрегиональном территориальном
управлении Министерства РФ
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
№ ПИ 12-1626 от 29.01.2003 г.

Подписано в печать: 19.12.2016

Дата выхода в свет: 23.12.2016 г.

Отпечатано: ООО «ТД «Азия-принт»,
650004, Россия, Кемеровская
область, г. Кемерово,
ул. Сибирская, 35А.
Тираж: 200 экз.

Распространяется по подписке.
Подписной индекс **60358** в каталоге
русской прессы «Почта России».
Розничная цена договорная.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агаджанян В.В., Барбараш Л.С., Ивойлов В.М., Золотов Г.К.,
Колбаско А.В., Цой Е.Г. – ответственный секретарь, Михайлуц А.П., По-
понникова Т.В. – зам. главного редактора, Чурляев Ю.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ардашев И.П. (Кемерово), Барбараш О.Л. (Кемерово), Баранов А.И.
(Новокузнецк), Баттакова Ж.Е. (Караганда, Казахстан), Брюханов В.М.
(Барнаул), Глушков А.Н. (Кемерово), Ельский В.Н. (Донецк, Украина),
Ефремов А.В. (Новосибирск), Захаренков В.В. (Новокузнецк), Копыло-
ва И.Ф. (Кемерово), Новиков А.И. (Омск), Новицкий В.В. (Томск), По-
долужный В.И. (Кемерово), Рыков В.А. (Новокузнецк), Селедцов А.М.
(Кемерово), Сергеев А.С. (Кемерово), Тё Е.А. (Кемерово), Устьянцева И.М.
(Ленинск-Кузнецкий), Царик Г.Н. (Кемерово), Чеченин Г.И. (Новокузнецк),
Шраер Т.И. (Кемерово), Elgudin Y. (Эльгудин Я.) (Кливленд, США),
Vaks V.V. (Вакс В.В.) (Лондон, Великобритания).

АДРЕС РЕДАКЦИИ

650056, Россия, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А.
Тел. 8(3842)734888; факс 8(3842)734856.
E-mail: kemsma@kemsma.ru

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки России журнал включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Обязательные экземпляры журнала находятся в Российской Книжной Палате,
в Федеральных библиотеках России
и в Централизованной Библиотечной Системе Кузбасса

Публикуемые в журнале материалы входят в Российский Индекс научного цитирования РИНЦ,
индексируются Реферативным журналом ВИНТИ РАН,
а также международными библиографическими базами данных
OCLC WorldCat, BASE, OpenAIRE, Google Scholar и OpenArchives.
Полнотекстовые версии журнала размещены в электронных базах данных научной
электронной библиотеки eLIBRARY.ru, электронно-библиотечной системы «Лань»
и научной электронной библиотеки «КиберЛенинка».

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Корнелюк Р.А., Шукевич Д.Л.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ
В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Чуркин Д.В., Гасендич Е.С., Долгошапко О.Н., Ластков Д.О.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК ПРИ АДАПТАЦИИ
ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПНЕВМОНИИ9

Хуторная М.В., Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Рутковская Н.В.,

Цепочкина А.В., Кондюкова Н.В., Южалин А.Е., Барбараш Л.С.
СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА
ЛИПИДОВ С РИСКОМ ТЯЖЕЛОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ
КСЕНОАОРТАЛЬНЫХ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА,
ИМПЛАНТИРОВАННЫХ В МИТРАЛЬНУЮ ПОЗИЦИЮ13

Мартынова Н.А.

К ВОПРОСУ О ПРОФИЛАКТИКЕ
НПВП-АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ21

Масляков В.В., Барсуков В.Г., Усков А.В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОКАЗАНИЯ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ГРАЖДАНСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ
С ОГНЕСТРЕЛЬНЫМИ РАНЕНИЯМИ ШЕИ В УСЛОВИЯХ
ЛОКАЛЬНОГО ВОЕННОГО КОНФЛИКТА24

Ренге Л.В., Полукаров А.Н., Власенко А.Е.,

Баженова Л.Г., Зорина Р.М.

АНТЕНАТАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ31

Соловьев А.О., Долгих В.Т., Леонов О.В. Новичкова О.Н.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ
В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АНЕСТЕЗИИ
ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ36

Ефимова А.Р., Дроздова О.М.

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ
ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ
В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ41

Сохарев А.С., Краснов К.А., Будаев А.В.,

Плотникова Е.Ю., Шрайбер С.А.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ЗАЩИТЫ ПЕЧЕНОЧНОГО ЭКСПЛАНТАТА
ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИШЕМИИ С ПОМОЩЬЮ
КОМБИНИРОВАННОГО СПОСОБА
КОНСЕРВАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ46

Базарова Г.Х., Лукьяненко Н.В.,

Дугаржапова З.Ф., Шевченко В.В.

ИЗУЧЕНИЕ ПОЧВ СТАЦИОНАРНО
НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ ПО СИБИРСКОЙ ЯЗВЕ
ПУНКТОВ РЕСПУБЛИКИ АЛТАЙ И АЛТАЙСКОГО КРАЯ53

Чарушина И.П., Фельдблюм И.В., Коза Н.М.,

Александрова Г.А., Баландина С.Ю.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ
ОБЪЕКТОВ БОЛЬНИЧНОЙ СРЕДЫ
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА57



Статья поступила в редакцию 29.03.2016 г.

Корнелюк Р.А., Шукевич Д.Л.

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) является одним из методов протезирования жизненно важных функций организма, таких как газообменная функция легких и насосная функция сердца. ЭКМО уже на протяжении десятилетий используется в качестве кардиореспираторной поддержки при патологии сердца и легких, рефрактерной к общепринятым методам лечения. Особый всплеск интереса к данной технологии наблюдается в период эпидемий свиного гриппа и других вирусно-бактериальных поражений легких с развитием тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома. ЭКМО следует рассматривать в плане поддерживающих мероприятий, т.е. замещения временно и обратимо утраченных функций сердца и/или легких при условии их восстановления или наличия перспективы трансплантации. В данном обзоре литературы описана история ЭКМО, обсуждаются различные варианты ее использования, эффективность и осложнения у критических больных.

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация; острый респираторный дистресс-синдром; дыхательная недостаточность; кардиогенный шок; острая сердечная недостаточность.

Kornelyuk R.A., Shukevich D.L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo

EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN INTENSIVE CARE

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a modality for providing extracorporeal life support focused at the recovery of gas exchange function and cardiac function. Over the last decades, ECMO has been used as a technique for cardiorespiratory support for heart and lung disease, where conventional treatment is ineffective, particularly in cardiac surgery units. ECMO technology seems to be promising mean during the epidemic peak of H1N1 and other viral and bacterial pathogens associated with lung lesions causing acute respiratory distress syndrome. Thus, ECMO should be considered as a support device, providing temporary life support for potentially reversible cardiac and/or respiratory failure until their recovery or for transplantation candidates. The current review describes the history of ECMO, various indications to ECMO in critically ill patients, its efficiency and complications.

Key words: ECMO; acute respiratory distress syndrome; respiratory failure; cardiogenic shock; acute heart failure.

ИСТОРИЯ МЕТОДА

Идея разработки методов экстракорпорального кровообращения (ЭКК) посещала многих исследователей еще в начале 19 века. Так, Le Gallois в 1813 году была предложена сама теория того, что функции частей тела, отделенных от организма, способны восстанавливаться после проведения искусственной перфузии. Первые успешные эксперименты ЭКК на животных продемонстрировал в 1926 году российский исследователь С.С. Брюхоненко. Началом же эры ЭКК для человечества можно считать 16 мая 1953 года, когда J. Gibbon выполнил первую в мире успешную операцию по закрытию дефекта межпредсердной перегородки с использованием созданного им аппарата искусственного кровообращения.

Попытки применения ЭКК в условиях отделений интенсивной терапии (ИТ) были ограничены большим количеством осложнений, в частности, массивным гемолизом, который развивался по причине несовершенства экстракорпоральных контуров и использо-

вания оксигенаторов пузырькового типа. Прорыв был совершен в 50-60 годы XX века, когда W. Kolff, G. Clowes, T. Kolobow, R. Bartlett в разное время были разработаны и успешно апробированы оксигенаторы мембранного типа, которые исключили прямой контакт крови пациента и газовой фазы. В тот же период появился термин «экстракорпоральная мембранная оксигенация» — (ЭКМО).

Первый успешный опыт лечения пациента с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), возникшем в результате политравмы, был опубликован D. Hill в 1972 году. В 1975 году R. Bartlett доложил о первом опыте применения ЭКМО у ребенка с ОРДС, возникшем в результате аспирации мекония. Эти годы можно считать точкой отсчета для клинического применения ЭКМО и изучения ее эффективности с позиции доказательной медицины. С 80-х годов XX века стало появляться все большее количество сообщений о применении ЭКМО в кардиохирургической практике как метода поддержки кровообращения. Однако число осложнений в связи с несовершенством аппаратной составляющей метода оставалось достаточно высоким, что ставило под сомнение целесообразность использования ЭКМО с позиции эффективности и безопасности [1, 4].

С появлением новых технологий (насос центрифужного типа вместо роликового; появление мембранных оксигенаторов, покрытых гепарином магистраль-

Корреспонденцию адресовать:

КОРНЕЛЮК Роман Александрович,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6,
ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН.
Тел.: +7-923-483-65-10.
E-mail: rkornelyuk@mail.ru

лей и др.) и совершенствованием метода проведения данной процедуры стало более безопасным и востребованным. Значительный всплеск интереса к ЭКМО наблюдался в 2009 году во время пандемии вируса гриппа А/Н1N1, А/Н5N1, когда данная технология сыграла важную роль в терапии острой дыхательной недостаточности вследствие тяжелого ОРДС. В настоящее время ЭКМО уверенно внедряется в клиническую практику как метод сердечно-легочной поддержки не только в кардиохирургических, но и в многопрофильных стационарах, и имеет сформулированные показания и противопоказания [1, 4].

Последние данные свидетельствуют о расширении показаний для использования ЭКМО, которые несколько отличаются от традиционных — дыхательной недостаточности (ДН) на фоне ОРДС и сердечной недостаточности. Например, раннее подключение у пациентов с остановкой кровообращения и, таким образом, расширение традиционной сердечно-легочной реанимации (СЛР) до экстракорпоральной сердечно-легочной реанимации [3, 9, 23, 35, 38, 43]. Также в литературе представлены случаи подключения ЭКМО при кардиогенном шоке (КШ), рефрактерном к медикаментозной терапии и внутриаортальной баллонной контрпульсации, при обструктивном шоке, вследствие тромбоэмболии легочной артерии [48], а также при гипотермии [19], после утопления [20], после отравления кардиотоксичными препаратами [42], при обструкции дыхательных путей [21] и при тяжелых нарушениях электролитного состава крови [30].

Система ЭКМО представляет собой полностью замкнутый контур, состоящий из насоса крови, оксигенатора, трубок и сосудистых канюль. На современном этапе стандартом является использование насоса центрифужного типа вместо роликового, что позволяет снизить риск травмы форменных элементов крови. Оксигенатор состоит из плотно собранных в единый комплекс полых волокон, через поры которых происходит газообмен между кровью и воздухом. Канюли, используемые для ЭКМО, могут быть как с одним просветом, так и двухпросветными. Существуют две типичные схемы контура ЭКМО — веновенозная (в/в) и веноартериальная (в/а). В первом случае кровь дренируется из венозного русла и после оксигенации нагнетается насосом обратно в венозное русло. Такой вариант ЭКМО осуществляет поддержку только газообменной функции легких. Во втором же случае кровь дренируется из венозного русла и после оксигенации нагнетается в артериальное русло. В этом случае ЭКМО, помимо газообменной функции, осуществляет поддержку и насосной функции сердца. Существует также артериовенозная ЭКМО, когда кровь из артериального русла под давлением, создаваемым сердцем больного, проходит через оксигенатор и возвращается в венозное русло. При

этом из контура исключается насос, т.к. его функцию обеспечивает собственный сердечный выброс пациента. Сосудистый доступ для канюляции бывает центральным и периферическим. При центральной канюляции канюли устанавливаются в магистральные сосуды, наиболее приближенные к сердцу (восходящая аорта, полые вены), либо в полости сердца. При периферической канюляции — в крупные периферические сосуды (внутренняя яремная вена, бедренная вена, бедренная артерия). Двухпросветные катетеры позволяют катетеризировать один сосуд и осуществлять через него как забор крови, так и возврат [4, 45].

ЭКМО В ТЕРАПИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Острая дыхательная недостаточность на фоне потенциально обратимых процессов, таких как ОРДС, а также использование ЭКМО в качестве моста к трансплантации легких, стали наиболее распространенными показаниями к данному методу у взрослых [45]. Предпосылками к этому стал известный факт, что вентиляция с высоким давлением в дыхательных путях и большим дыхательным объемом может иметь пагубные последствия, такие как вентилятор-индуцированное повреждение легких, развитие пневмоторакса. Таким образом, использование ЭКМО у этих пациентов позволяет обеспечить «отдых» и защиту легких посредством менее агрессивных настроек аппарата искусственной вентиляции [37].

Первоначальные сообщения об использовании ЭКМО у больных с ОРДС были приняты довольно восторженно, однако в последующие годы было показано, что очевидная польза от ЭКМО была только у новорожденных с потенциально обратимой острой ДН [22]. Первые рандомизированные исследования, опубликованные в 1979 и 1994 годах, не показывают значимых преимуществ ЭКМО по сравнению с традиционными методами. Однако технологии ЭКМО и другие методы лечения ОРДС взрослых подверглись дальнейшему технологическому прогрессу и совершенствованию, что в последующем положительно отразилось на выживаемости [5, 36].

Согласно результатам первого рандомизированного многоцентрового контролируемого исследования «Conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR)», проведенного в Великобритании в 2010 г., доставка взрослых пациентов с потенциально обратимой ДН на фоне тяжелого ОРДС в единый ЭКМО-центр значительно увеличила выживаемость без тяжелой инвалидизации и снизила экономические затраты по сравнению со стандартными методами лечения. Также авторы указывают на то, что во

Сведения об авторах:

КОРНЕЛЮК Роман Александрович, лаборант-исследователь, лаборатория критических состояний, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: rkornelyuk@mail.ru

ШУКЕВИЧ Дмитрий Леонидович, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией критических состояний, ФГБНУ НИИ КПССЗ; профессор, курс анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО КемГМУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: 746701@mail.ru

время процедуры ЭКМО параметры искусственной вентиляции легких (ИВЛ) могут быть смягчены, что будет соответствовать концепции протективной ИВЛ. В ряде случаев ЭКМО значительно снижала потребность в ИВЛ, вплоть до экстубации пациентов [2, 6, 28, 33].

По данным регистра Организации Экстракорпорального Жизнеобеспечения (Extracorporeal Life Support Organization), в период с 1989 по 2012 год опубликованы следующие данные: эффективность ЭКМО у новорожденных составила 75 % (18846 пациентов), у детей раннего возраста — 56 % (2901 пациент), у взрослых — 54 % (1572 пациента) из 30487 процедур при дыхательной недостаточности [4].

Следует отметить, что в/в вариант ЭКМО на данный момент при должном материально-техническом оснащении признан как более предпочтительный в коррекции острой ДН взрослых по сравнению с веноартериальным. Эти выводы основаны на меньшей частоте неврологических осложнений при в/в ЭКМО [28]. По поводу оптимального сосудистого доступа в педиатрической практике все еще присутствуют разногласия. Эти разногласия основаны на дискуссии о соотношении рисков осложнений, технического уровня оборудования (качество мембраны, современные двухпросветные канюли для в/в ЭКМО) и особенностей детского организма; единого мнения по данному вопросу не получено [24].

Однако не следует воспринимать ОРДС как единственную причину ДН, при которой может быть полезным использование ЭКМО. Описаны случаи использования ЭКМО в терапии гиперкапнической ДН, с которой не всегда в состоянии справиться ИВЛ [26]. Кроме того, встречаются сообщения о терапии ДН посредством ЭКМО после утопления [42], а также при обструкции дыхательных путей [21]. Все вышесказанное расширяет показания для использования в/в ЭКМО при ДН.

ЭКМО КАК КОМПОНЕНТ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ

Остановка сердечной деятельности

Несмотря на совершенствующуюся методологию сердечно-легочной реанимации (СЛР), остановка сердца в стационаре, как правило, имеет выживаемость порядка 15-17 %, а вне больницы — не более 8-10 % [25, 32]. Длительная церебральная гипоперфузия утяжеляет неврологические осложнения и ухудшает исходы, поэтому раннее начало экстракорпоральной сердечно-легочной реанимации (ЭСЛР) с использованием в/а ЭКМО представляется как полезная методика в сокращении временного интервала от остановки кровообращения до восстановления церебральной перфузии.

Рандомизированных исследований, показавших эффективность экстракорпоральной СЛР, пока нет, однако в ряде наблюдательных исследований выявлена связь между экстракорпоральной СЛР и повышением выживаемости. Так, в нескольких исследованиях было показано статистически значимое повышение выживаемости в группе пациентов с ЭСЛР [9, 38]. В ряде других исследований были показаны переменные результаты использования ЭКМО в рамках реанимационных мероприятий [11, 39]. Cardarelli M. и др. в мета-анализе показали выживаемость порядка 40 % у пациентов с ЭСЛР [7]. Данные о ЭСЛР в рамках реанимационных мероприятий вне стационара не столь оптимистичны и демонстрируют выживаемость в районе 15 %, однако эти результаты, безусловно, лучше по сравнению с обычной методикой СЛР [16].

На данный момент Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association) предлагает не использовать ЭКМО как рутинный метод ЭСЛР. По всей видимости, это связано с тем, что по-прежнему частота осложнений остается достаточно высокой, особенно при экстренном подключении вне стационара. Однако многие исследователи считают, что соотношение риска осложнений и потенциальной пользы ВА ЭКМО в условиях остановки кровообращения должно смещаться в сторону применения ЭКМО. Для повышения вероятности успешного исхода необходимо как можно более раннее начало ЭСЛР у пациентов с потенциально обратимыми проблемами [8, 10]. Однако в настоящее время, даже в высокоразвитых странах, уровень технической оснащенности и профессиональной компетентности бригад СЛР не вполне достаточен для выполнения данных условий. Вместе с тем, использование ЭКМО для проведения экстракорпоральной СЛР должно рассматриваться как перспективное и потенциально эффективное направление современной реаниматологии.

ЭКМО при кардиогенном шоке

По статистике, 3-5 % обычных кардиохирургических операций могут осложняться посткардиотомной острой сердечной недостаточностью, клинические проявления которой характеризуются как синдром малого сердечного выброса и кардиогенный шок (КШ) [15]. Примерно 1 % из этих пациентов требуют послеоперационной механической поддержки кровообращения из-за рефрактерных к стандартным терапевтическим подходам нарушений гемодинамики [27, 41]. Острый инфаркт миокарда осложняется КШ в 3-8 % случаев. При этом летальность достигает порядка 80 %, и может быть даже выше без агрессивного лечения. Поэтому, кроме классического медикаментозного лечения, при КШ весьма перспективным представляется использование механической поддержки кровообращения.

Information about authors:

KORNELYUK Roman Alexandrovich, assistant researcher, laboratory of critical states, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: rkornelyuk@mail.ru

SHUKEVICH Dmitry Leonidovich, MD, PhD, professor, head of the laboratory of critical states, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; professor, course of anesthesiology and intensive care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: 746701@mail.ru

Рандомизированные исследования, в которых изучалась бы эффективность ЭКМО в терапии КШ, на данный момент пока представлены недостаточно. Однако активно публикуются результаты наблюдательных исследований. По различным данным, выживаемость пациентов, которым потребовалась ЭКМО-поддержка в связи с рефрактерным КШ в послеоперационном периоде (посткардиотомный КШ), составляет порядка 42-57 % [40]. Факторы, в наибольшей степени обуславливающие госпитальную летальность, — ишемия нижней конечности, острое почечное повреждение и неврологические осложнения. Для детей значимыми факторами госпитальной летальности являются: ранний возраст, низкий вес, развитие острого почечного повреждения. Пациенты, у которых ЭКМО была начата в операционной, имели больше шансов на выживание. Авторы сообщают, что более высокие значения выживаемости могут быть достигнуты за счет предотвращения осложнений ЭКМО [17].

В случае КШ на фоне острого инфаркта миокарда (ОИМ) проведение коронарной реваскуляризации в условиях ЭКМО обеспечивает хорошие клинические результаты. Причем, подключение ЭКМО до чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) ассоциировано с лучшими прогнозами [13], что позволяет судить о высокой эффективности в/а ЭКМО как способа поддержки кровообращения при КШ, осложняющем ОИМ. Однако встречаются и противоречивые данные. Так, Mohammad Sajjad и др. представили свой опыт применения ЭКМО на примере 19 взрослых пациентов с КШ на фоне ОИМ и при посткардиотомном КШ. Общая 30-дневная госпитальная летальность составила 94,73 %, а выживаемость к моменту выписки была 5,26 %. Таким образом, авторы считают, что применение в/а ЭКМО у этой группы больных не эффективно и приводит лишь к увеличению сроков пребывания в отделении интенсивной терапии и затрат на лечение [34].

В терапии КШ на фоне острого миокардита ЭКМО также показывает хорошие клинические результаты. Выживаемость варьирует в пределах 73-80 % по данным разных авторов, причем как у взрослых, так и у детей [29, 12].

ЭКМО при проведении планового ЧКВ

Активно развивающимся направлением является использование ЭКМО в качестве гемодинамической поддержки при проведении планового ЧКВ у пациентов с многосудистым, технически-сложным для стентирования поражением коронарного русла, в том числе ствола левой коронарной артерии. Манипуляции эндоваскулярного хирурга на таком коронарном русле сопряжены с высоким риском развития ишемии миокарда и жизнеугрожающими нарушениями ритма. Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), являющаяся «золотым стандартом» гемодинамической поддержки, в условиях нарушения ритма оказывается неэффективной. Поэтому ЭКМО является более рациональным методом механической поддержки кровообращения у таких больных.

Первые сообщения об успешном применении такого вида поддержки датируются 1990 годом [46]. Однако, несмотря на их давность, а также на успех применения ЭКМО у критических кардиологических больных, описание комбинации ЭКМО и ЧКВ у плановых больных и по сей день имеет вид отдельных сообщений.

Vainer J., van Ommen V. и соавт. описывают свой опыт применения ЭКМО у этой группы больных. За 38-месячный период оперированы 15 пациентов (10 мужчин, 5 женщин, средний возраст 72 ± 9 лет, средняя фракция выброса 34 ± 15 %, стенокардия III и IV ФК). Всем больным было отказано в аортокоронарном шунтировании из-за тяжелой сопутствующей соматической патологии, а проведение ЧКВ было связано с высоким риском фатальных осложнений. Реваскуляризация была выполнена успешно у 14 из 15 пациентов. Осложнения, связанные с ЭКМО, наблюдались в 2 случаях в виде кровотечения из места канюляции. Пациенты были выписаны из стационара через $3,2 \pm 2,8$ дня. Годовая выживаемость составила 73 % (11 из 15 больных; один летальный исход из-за некардиологической патологии) [44].

Российские исследователи также добились определенного успеха в этой области применения ЭКМО. В своем сообщении они описывают случай успешного стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии и правой коронарной артерии в условиях в/а ЭКМО. На данный момент идет накопление материала по данному вопросу [14].

Прочие варианты применения ЭКМО

ЭКМО может играть определенную роль в лечении пациентов с септическим шоком [31], передозировкой гипотензивных препаратов [47], тиреотоксикоз-индуцированной сердечной недостаточностью [18].

По данным регистра ELSO, на январь 2016 года выживаемость среди пациентов, потребовавших поддержки в виде ЭКМО, среди взрослых составляет 56 %, а среди детей — 67 %.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОЧИЕ ПРОБЛЕМЫ

В мета-анализе, проведенном R. Cheng, R. Nасhamovitch и др., охватывающем 12 исследований и 1866 пациентов, было установлено, что суммарная частота осложнений ЭКМО при КШ была следующей: ишемия нижних конечностей — 16,9 % (от 12,5 % до 22,6 %); ампутация нижней конечности — 4,7 % (от 2,3 % до 9,3 %); неврологические осложнения — 13,3 % (от 9,9 % до 17,7 %); острое повреждение почек — 55,6 % (от 35,5 % до 74,0 %); заместительная почечная терапия — 46,0 % (от 36,7 % до 55,5 %); значимое кровотечение из места канюляции — 40,8 % (от 26,8 % до 56,6 %); а также тяжелая инфекция — 30,4 % (от 19,5 % до 44,0 %) [10]. Данные других авторов показывают близкую по значению высокую частоту осложнений [49].

Некоторые исследования показывают долгосрочные нейрокогнитивные аномалии в более чем 50 % случаев, а также ухудшение качества жизни паци-

ентов после ЭКМО [26]. Длительность пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии, как правило, очень большая и стоимость их лечения, как правило, гораздо выше, чем при проведении традиционной терапии. Проблемы этических обязательств, осложнений, стоимости и наличия ресурсов в условиях отсутствующей мощной доказательной базы побуждают тщательно рассматривать целесообразность использования ЭКМО как метода кардиореспираторной поддержки в каждом конкретном случае.

ДИСКУССИЯ

В целом ЭКМО видится как многообещающая перспективная технология и, несмотря на уже приличный мировой опыт, по-прежнему в литературе встречаются противоречивые данные и выводы. Ситуацию осложняет и достаточно высокая частота осложнений, которые нередко ассоциированы с летальностью. Безусловно, для улучшения результатов требуется накопление большого клинического опыта в каждом конкретном стационаре, проведение рандомизированных исследований, систематизация данных, разработка и внедрение методических рекомендаций. Однако уже сейчас многим исследователям становится понятно, что максимальный успех кроется в своевременном начале процедуры ЭКМО.

Учитывая научно-технический прогресс и совершенствование методики, ЭКМО уже скорее вызывает интерес у медицинской общественности, нежели отпугивает ее. Об этом свидетельствует неуклонный рост количества публикаций в крупнейшей мировой базе данных — PubMed, а также и в Российской научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU. Данная методика в последние годы активно развивается и в Российской Федерации, однако по-прежнему остается уделом кардиохирургических стационаров. Это обусловлено тем, что ЭКМО на данном этапе показывает себя как абсолютно необходимая методика для таких клиник. Например, в случае посткардиотомной сердечной недостаточности, при невозможности отойти от искусственного кровообращения, на сегодняшний день не существует другого более перспективного и доступного метода продленной гемодина-

мической поддержки. Учитывая современный уровень развития технологий ЭКМО, внутриаортальную баллонную контрпульсацию (ВАБК) уже не стоит рассматривать как «золотой стандарт» гемодинамической поддержки. На это есть ряд аргументов. ВАБК обеспечивает гемодинамическую поддержку за счет ударного объема, реализуемого левым желудочком; вместе с тем, в случае острой правожелудочковой недостаточности эффективность ВАБК будет сомнительна. Помимо этого, адекватная работа ВАБК реализуется за счет синхронизации с кривой артериального давления или сердечным ритмом. Таким образом, при развитии жизнеугрожающих аритмий и/или асистолии, работа ВАБК будет неэффективной. ЭКМО лишена этих недостатков и, кроме того, может осуществлять экстракорпоральный газообмен. Эти аргументы в пользу ЭКМО по сравнению с ВАБК как метода гемодинамической поддержки, возможно экстраполировать и на другие клинические ситуации в кардиологическом стационаре, такие как КШ на фоне ОИМ, обеспечение гемодинамической поддержки при ЧКВ на сложном коронарном русле.

Вместе с тем, исходя из самого названия методики, становится логичным, что ЭКМО может и должна использоваться в качестве дыхательной поддержки и в отделениях интенсивной терапии общего профиля. У пациентов с паренхиматозной ДН ведущей проблемой является гипоксемия, которая далеко не всегда может быть скорректирована даже при проведении ИВЛ в «жестких» режимах. Тогда как ЭКМО осуществляет эффективный газообмен и, в ряде случаев, позволяет экстубировать и реабилитировать пациента в условиях экстракорпоральной поддержки.

Таким образом, на сегодняшний день можно смело судить о больших перспективах ЭКМО в терапии критических состояний и предполагать дальнейшее развитие данной технологии с расширением ее использования за пределы кардиохирургических клиник. Как и любая другая новая методика протезирования функции жизненно важных органов, ЭКМО будет досконально изучаться множеством исследователей с обоснованием и разработкой четкой методологии ее клинического применения на основании убедительной доказательной базы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Bartlett R. ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care 4th Edition. Ann Arbor, Michigan, 2012.
2. Bartlett RH, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Jul; 76(7): 534-540.
3. Bednarczyk JM, White CW, Ducas RA, Golian M, Nepomuceno R, Hiebert B et al. Resuscitative extracorporeal membrane oxygenation for in hospital cardiac arrest: a Canadian observational experience. *Resuscitation.* 2014; 85(12): 1713-1719.
4. Bokeria LA, Shatalov KV, Makhalin MV. Extracorporeal membrane oxygenation. NTSSSH them. Bakulev RAMS, 2013. 150 p. Russian (Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Махалин М.В. Экстракорпоральная мембранная оксигенация. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2013. 150 с.)
5. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multicenter database. *Intensive Care Med.* 2009; 35(12): 2105-2114.
6. Camboni D, Philipp A, Lubnow M, Bein T, Haneya A, Diez C, Schmid C, Muller T. Support time-dependent outcome analysis for veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40(6): 1341-1347.
7. Cardarelli MG, Young AJ, Griffith B. Use of extracorporeal membrane oxygenation for adults in cardiac arrest (E-CPR): a meta-analysis of observational studies. *ASAIO J.* 2009; 55(6): 581-586.

8. Cave DM, Gazmuri RJ, Otto CW, Nadkarni VM, Cheng A, Brooks SC et al. Part 7: CPR techniques and devices: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122(18 Suppl 3): S720-S728.
9. Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet*. 2008; 372(9638): 554-561.
10. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J et al. Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Treatment of Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest: A Meta-Analysis of 1,866 Adult Patients. *Ann Thorac Surg*. 2014 Feb; 97(2): 610-616.
11. Chou TH, Fang CC, Yen ZS, Lee CC, Chen YS, Ko WJ et al. An observational study of extracorporeal CPR for in-hospital cardiac arrest secondary to myocardial infarction. *Emerg Med J*. 2014; 31(6): 441-447.
12. Diddle JW, Almodovar MC, Rajagopal SK, Rycus PT, Thiagarajan RR. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of adults with acute myocarditis. *Crit Care Med*. 2015; 43(5): 1016-1025.
13. Esper SA, Bermudez C, Dueweke EJ, Kormos R, Subramaniam K, Mulukutla S et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; 86 Suppl 1: S45-S50.
14. Ganiukov VI, Popov VA, Shukevich DL, Evtushenko SA, Khaes BL. Transcutaneous coronary intervention accompanied by biventricular circulatory support and combined with extracorporeal membranous oxygenation. *Angiol Sosud Khir*. 2013; 19(1): 137-141.
15. Golding L. Postcardiotomy mechanical support. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1991; 3: 29-33.
16. Haneya A, Philipp A, Diez C, Schopka S, Bein T, Zimmermann M et al. A 5-year experience with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support in non-postcardiotomy patients with cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012; 83(11): 1331-1337.
17. Hei F, Lou S, Li J, Yu K, Liu J, Feng Z et al. Five-year results of 121 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation at Fu Wai Hospital. *Artif Organs*. 2011; 35: 572-578.
18. Hsu LM, Ko WJ, Wang CH. Extracorporeal membrane oxygenation rescues thyrotoxicosis-related circulatory collapse. *Thyroid*. 2011; 21(4): 439-441.
19. Jarosz A, Darocha T, Kosinski S, Zietkiewicz M, Drwila R. Extracorporeal membrane oxygenation in severe accidental hypothermia. *Intensive Care Med*. 2015; 41(1): 169-170.
20. Kim KI, Lee WY, Kim HS, Jeong JH, Ko HH. Extracorporeal membrane oxygenation in near-drowning patients with cardiac or pulmonary failure. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014; (22): 77.
21. Ko M, dos Santos PR, Machuca TN, Marseu K, Waddell TK, Keshavjee S et al. Use of single-cannula venous-venous extracorporeal life support in the management of life-threatening airway obstruction. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99(3): e63-65.
22. Lewandowski K. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *Crit Care*. 2000; 4: 156-168.
23. Maekawa K, Tanno K, Hase M, Mori K, Asai Y. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin: a propensity-matched study and predictor analysis. *Crit Care Med*. 2013; 41(5): 1186-1196.
24. Maslach-Hubbard A, Bratton S. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: History, development and current status. *World J Crit Care Med*. 2013 November 4; 2(4): 29-39.
25. McNally B, Robb R, Mehta M, Vellano K, Valderrama AL, Yoon PW et al. Out-of-hospital cardiac arrest surveillance – Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1, 2005–December 31, 2010. *MMWR Surveill Summ*. 2011; 60(8): 1-19.
26. Mosier J, Kelsey M, Raz Y, Gunnerson KJ, Meyer R, Hypes C et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions. *Critical Care*. 2015; 19: 431.
27. Muehrcke D, McCarthy P, Stewart R, Seshagiri S, Ogella D, Foster R, Cosgrove D. Complications of extracorporeal life support systems using heparin-bound surfaces. The risk of intracardiac clot formation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 110: 843-857.
28. Muller T, Bein T, Philipp A. Extracorporeal Pulmonary Support in Severe Pulmonary Failure in Adults. *Deutsches Arzteblatt International*. 2013; 110(10): 159-166.
29. Ning B, Zhang C, Lin R, Tan L, Chen Z, Yu J et al. Local experience with extracorporeal membrane oxygenation in children with acute fulminant myocarditis. *PLoS One*. 2013 Dec 9; 8(12): e82258.
30. Palatinus JA, Lieber SB, Joyce KE, Richards JB. Extracorporeal membrane oxygenation support for hypokalemia-induced cardiac arrest: a case report and review of the literature. *J Emerg Med*. 2015; 49(2): 159-164.
31. Park TK, Yang JH, Jeon K, Choi SH, Choi JH, Gwon HC et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 47(2): e68-74.
32. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, Larkin GL, Nadkarni V, Mancini ME et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation*. 2003; 58(3): 297-308.
33. Peek GJ, Elbourne D, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Clemens F, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, Jones N, Killer H, Thalanany M, Truesdale A. Randomised controlled trial and parallel economic evaluation of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). *Health Technology Assessment*. 2010; 14(35): 1-46.
34. Sajjad M, Osman A, Mohsen S, Alanazi M, Ugurlucan M, Canver C. Extracorporeal membrane oxygenation in adults: experience from the Middle East. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2013 Oct; 21(5): 521-527.
35. Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, Asai Y, Yokota H, Nara S et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation*. 2014; 85(6): 762-768.
36. Schmidt M, Hodgson C, Combes A. Extracorporeal gas exchange for acute respiratory failure in adult patients: a systematic review. *Crit Care*. 2015; 19: 99.
37. Schmidt M, Stewart C, Bailey M, Nieszkowska A, Kelly J, Murphy L et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study. *Crit Care Med*. 2015; 43(3): 654-664.
38. Shin TG, Choi JH, Jo IJ, Sim MS, Song HG, Jeong YK et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with in-hospital cardiac arrest: a comparison with conventional cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2011; 39(1): 1-7.

39. Siao FY, Chiu CC, Chiu CW, Chen YC, Chen YL, Hsieh YK et al. Managing cardiac arrest with refractory ventricular fibrillation in the emergency department: conventional cardiopulmonary resuscitation versus extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2015; 92: 70-76.
40. Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E, Deppe AC, Scherner M, Madershahian N et al. Outcomes after peripheral extracorporeal membrane oxygenation therapy for postcardiotomy cardiogenic shock: a single-center experience. *J Surg Res*. 2013 May; 181(2): e47-55.
41. Smith C, Bellomo R, Raman J, Matalanis G, Rosalion A, Buckmaster J, Hart G, Silvester W, Gutteridge G, Smith B, Doolan L, Buxton B. An extracorporeal membrane oxygenation-based approach to cardiogenic shock in an older population. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 1421-1427.
42. St-Onge M, Fan E, Megarbane B, Hancock-Howard R, Coyte PC. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for patients in shock or cardiac arrest secondary to cardiotoxicant poisoning: a cost-effectiveness analysis. *J Crit Care*. 2015; 30(2): 437-414.
43. Stub D, Bernard S, Pellegrino V, Smith K, Walker T, Sheldrake J et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation*. 2015; 86: 88-94.

Статья поступила в редакцию 28.04.16 г.

Чуркин Д.В., Гасендич Е.С., Долгошапко О.Н., Ластков Д.О.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк, Украина

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК ПРИ АДАПТАЦИИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПНЕВМОНИИ

Предмет исследования (наблюдения). Показатели физической и иммунологической адаптации военнослужащих, в том числе имеющих предшествующий подземный стаж работы в угольных шахтах.

Цель исследования – оценка эффективности применения биологически активных добавок на основе селенированной и неселенированной спирулины, витаминно-минерального комплекса, лечебного питания при адаптации военнослужащих после внебольничной пневмонии.

Методы исследования. Были сформированы три опытные группы: первая группа получала витаминно-минеральный комплекс; вторая – комплекс из БАД спирулина и БАД селена и аскорбиновой кислоты; третья получала БАД спирулины; контрольная группа получала лечебное питание. Определялись индекс адаптации по Гаркави Л.Х. и адаптационный потенциал по Баевскому Р.М. Исследования проводили в день перед началом лечения и спустя 21 день. По итогам исследования определяли средние величины, отклонения средних величин, достоверность различий между средними величинами оценивали при помощи t-критерия Стьюдента.

Основные результаты. Использование витаминно-минеральных комплексов позволяет добиться достоверного снижения индекса адаптации; использование комплекса спирулина плюс селен и аскорбиновая кислота позволяет добиться достоверного снижения адаптационного потенциала до уровня удовлетворительной адаптации. Использование только спирулины не позволяет добиться удовлетворительной адаптации. Изолированное лечебное питание не оказало достоверного влияния на рассматриваемые показатели.

Область их применения. Полученные результаты могут быть применены медицинской службой войсковых частей, госпитальными и санаторными лечебными учреждениями.

Выводы: Военнослужащие нуждаются в приеме адаптогенов после перенесенной внебольничной пневмонии. Комплекс из биологически активной добавки спирулины в сочетании с биологически активной добавкой, содержащей селен и аскорбиновую кислоту, может быть рекомендован для этой цели.

Ключевые слова: адаптация; военнослужащие; пневмония; спирулина; селен; витаминно-минеральный комплекс.

Churkin D.V., Gasendich E.S., Dolgoshapko O.N., Lastkov D.O.
M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES COMPLEX IN THE ADAPTATION OF THE MILITARY AFTER PNEUMONIA

Objective – evaluating the effectiveness of dietary supplements on the basis of selenium and spirulina, vitamin and mineral complex, nutritional therapy in the adaptation of the military after community-acquired pneumonia.

Methods. Three experimental groups were formed: Group 1 received vitamin and mineral complex, Group 2 – complex of spirulina supplements and dietary supplements of selenium and ascorbic acid, and Group 3 received dietary supplement spirulina. Control group received nutritional therapy. We determined the adaptation index by Garkavi L.H. and adaptive capacity by Baevskiy R.P. Studies were carried out on the day before the treatment and after 21 days. The study determined the average values, the average values deviations, the significance of differences between mean values was evaluated by Student's t-test.

Results. The use of vitamin and mineral complexes allows to achieve significant reduction of adaptation index. The use of complex Spirulina plus selenium and ascorbic acid allows to achieve significant reduction in adaptive capacity to the level of satisfactory adaptation. Using only spirulina does not allow to achieve a satisfactory adaptation. Isolated nutritional therapy had no significant effect on the considered indicators.

Conclusions: the military need to receive adaptogens after community-acquired pneumonia. A complex of biologically active supplements containing the combination with spirulina dietary supplement, selenium and ascorbic acid, can be recommended for this purpose.

Key words: adaptation; the military; pneumonia; spirulina; selenium; vitamin and mineral complex.

Пневмония является наиболее распространенным заболеванием органов дыхания у военнослужащих в период выполнения ими служебно-боевых задач в зоне локального военного конфликта [1]. Степень тяжести течения заболевания определяет ряд факторов — фактический уровень физического развития и питания, возраст, зона призыва, время года и связанное с ним наличие общего переохлаждения организма, боевая специальность военнослужащего, а также особенности образа жизни, в том числе курение.

Ряд авторов рассматривает рост заболеваемости органов дыхания у военнослужащих в холодный период года как нарушение адаптации организма военнослужащих к вредным и опасным факторам военного труда [2], среди которых наиболее значимыми являются: длительное пребывание в вынужденном положении, неблагоприятный температурно-влажностный режим, наличие газовых смесей, оказывающих раздражающее действие на органы дыхания, несбалансированный режим питания, неадекватный режим труда и отдыха. Совокупное действие названных факторов на организм военнослужащего ведет к развитию утомления, что, при продолжении воздействия указанных факторов, ведет к срыву адаптации и развитию предболезни с переходом в первично-хроническое течение хронического заболевания либо завершается развитием клинической манифестной формы болезни. В дальнейшем считается обоснованным [3] проведение у таких пациентов курса терапии, направленной на восстановление адаптации. Для этой цели используются различные лекарственные препараты и биологически активные добавки: от растительных средств (экстракт элеутерококка, женьшень) до иммуностропных препаратов направленного действия.

Использование биологически активных добавок признается оправданным и эффективным в комплексе мероприятий при повышении адаптации военнослужащих после перенесенной пневмонии [4]. Как правило, авторы оценивают эффективность витаминно-минеральных комплексов либо моноформы БАД, поскольку рассматривается ситуация мирного времени и реабилитационные мероприятия у реконвалесцентов после внебольничной пневмонии несут комплексный характер — лечебное питание, комплекс лечебной физической культуры, щадящий режим труда и отдыха. В период активной фазы локального военного конфликта в Донбассе в 2014-2015 гг., в связи с особенностями комплектования войсковых частей

личным составом, а также объективными трудностями в снабжении и обеспечении войсковых частей продовольствием и обмундированием, вопрос реабилитации военнослужащих после перенесенной пневмонии решался медицинской службой войсковых частей, опираясь на реально существующие возможности лекарственной помощи.

Цели и задачи — оценка эффективности применения различных биологически активных добавок при адаптации военнослужащих после перенесенной пневмонии. Нами была сформулирована гипотеза, что совместное применение двух биологически активных добавок, обладающих иммуномодифицирующим и проадаптационным действием, позволит добиться роста показателей адаптации у военнослужащих, перенесших внебольничную пневмонию и продолжающих выполнять служебно-боевые задачи непосредственно в зоне локального военного конфликта после выписки из стационарного лечебного учреждения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе Первого военного госпиталя (ПВГ) ДНР, который функционировал с 06.06.2014 г. по 06.12.2015 г. на базе Отдельного лечебно-оздоровительного центра Донецкого клинического территориального медицинского объединения. За период работы госпиталя в нем было пролечено свыше 12000 военнослужащих ДНР.

Среди пациентов, которые выписывались из терапевтического отделения ПВГ в период январь-март 2015 года после проведенного им стационарного лечения по поводу внебольничной пневмонии, были сформированы три группы — опытная группа 1, в которую вошли 30 пациентов, получавших витаминно-минеральный комплекс «Компливит» по такой схеме: 1 таблетка 1 раз в сутки; опытная группа 2, в которую вошли 30 пациентов, получавших спирулину в суточной дозе 1,5 грамма и комплексный препарат аскорбиновой кислоты и селена «Селен Актив» по указанной в инструкции схеме (1 таблетка 1 раз в день); в третью опытную группу включили 30 военнослужащих, получавших спирулину в дозе 2,0 грамма в сутки. В контрольную группу включили 20 военнослужащих, которые не получали дополнительных препаратов для нормализации адаптации, по личной инициативе использовали различные фитопрепараты в форме отваров, а также продукты питания, обладающие лечебным действием (мед, молоко и пр.). Характеристики исследуемых групп приведены в таблице 1.

Установлено достоверное отсутствие различий между исследуемыми группами по показателям возраста, среднего общего и среднего подземного стажа в угольной шахте, что позволяет говорить о статистической однородности исследуемых групп.

Корреспонденцию адресовать:

ЧУРКИН Дмитрий Владимирович,
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16,
ДонНМУ им. М. Горького.
Тел.: +38-066-013-97-17.
E-mail: dmichur@mail.ru

Таблица 1
Характеристики исследуемых групп военнослужащих
Table 1
Characteristics of groups of the military under the study

Показатели		Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Средний возраст участников, предшествующий профессиональный маршрут	Количество участников, чел	30	30	30	20
	Средний возраст, лет	32,4 ± 1,4	31,6 ± 2,3	32,1 ± 1,9	33,5 ± 2,8
	Средний общий предшествующий стаж, лет	12,6 ± 4,2	10,8 ± 3,1	11,4 ± 2,9	10,5 ± 2,8
	Средний подземный стаж в угольной шахте, лет	4,8 ± 1,3	5,7 ± 1,6	5,3 ± 1,7	6,8 ± 2,1
Военно-учетные специальности, в % от общего количества	Стрелок	54	60	47	60
	Пулеметчик	13	13	13	20
	Гранатометчик	13	10	10	0
	Снайпер	7	7	3,5	15
	Водитель грузового автомобиля	13	10	26,5	5

Примечания: группа 1 - опытная группа 1; группа 2 - опытная группа 2; группа 3 - опытная группа 3; группа 4 - контрольная группа.

Notes: group 1 - experimental group 1; group 2 - experimental group 2; group 3 - experimental group 3; group 4 - control group.

В день выписки из терапевтического отделения всем исследуемым, на основе развернутого клинического анализа крови, определяли индекс адаптации по Гаркави Л.Х., а также исследовали адаптационный потенциал по Баевскому Р.М. в модификации Берсеновой А.П. (1987) по следующей формуле:

$$\begin{aligned} \text{АП (в баллах)} = & 0,011 (\text{ЧСС}) + 0,014 (\text{САД}) \\ & + 0,008 (\text{ДАД}) + 0,014 (\text{возраст, годы}) \\ & + 0,009 (\text{масса тела, кг}) \\ & - 0,009 (\text{длина тела, см}) - 0,27, \end{aligned}$$

где ЧСС — частота сердечных сокращений уд/мин, САД — систолическое артериальное давление, мм рт. ст., ДАД — диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.

Спустя 21 день проведения адаптационных мероприятий исследуемым на базе приемно-сортировочного отделения ПВГ повторно определяли индекс адаптации по Гаркави Л.Х. и адаптационный потенциал по Баевскому Р.М., после чего были сделаны выводы о сравнительной эффективности каждой из предложенных методик лечения.

При выполнении расчетов были использованы параметрические статистические методы — определение средней величины и отклонения средней величины. При сравнении средних величин был использован параметрический t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После выполнения обследуемым развернутого клинического анализа крови, выполнения антропомет-

рических исследований, измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений до начала курса приема адаптогенов и после его окончания, были получены данные, отраженные в таблице 2.

Установлено, что между исследуемыми группами до начала лечения не было достоверных различий по показателям длины тела и массы тела. Также установлено, что показатели длины тела и массы тела не изменились после курса терапии адаптогенами.

Достоверное снижение уровня лимфоцитов на 4,6 % после приема адаптогенов отмечено только в опытной группе 1. Достоверное увеличение относительной доли сегментоядерных нейтрофилов в лейкограмме после приема адаптогенов отмечено во всех опытных группах, увеличение составило 12,5 % в опытной группе 1, 4,8 % в опытной группе 2 и 7,5 % в опытной группе 3.

Достоверное снижение ЧСС на 18 % отмечено только во второй опытной группе. Там же отмечено достоверное снижение САД на 7,4 %. Достоверное снижение ДАД не зафиксировано ни в одной из исследуемых групп.

Индекс адаптации по Гаркави Л.Х. и адаптационный потенциал по Баевскому Р.М. в модификации Берсеновой А.П. определили у каждого исследуемого, после чего рассчитали средние величины. Показатели индекса адаптации и адаптационного потенциала приведены в таблице 3.

Установлено, что достоверное снижение индекса адаптации по Гаркави Л.Х. отмечено только в опытной группе 1, при этом достигнутый уровень адаптации можно рассматривать как высокую степень нап-

Сведения об авторах:

ЧУРКИН Дмитрий Владимирович, врач, медицинский пункт войсковой части 2001 ВВ МВД ДНР, г. Донецк, Украина. E-mail: dmichur@mail.ru
 ГАСЕНДИЧ Екатерина Сергеевна, клинический ординатор, кафедра госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк, Украина.

ДОЛГОШАПКО Ольга Николаевна, профессор, доктор мед. наук, проректор по лечебной работе, ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк, Украина.

ЛАСТКОВ Дмитрий Олегович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гигиены и экологии, ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк, Украина.

Таблица 2

Результаты исследования средних показателей адаптации опытных и контрольной групп до начала приема адаптогенов и после окончания курса приема

Table 2

The results of the study of average values of adaptation in experimental and control groups before they started taking adaptogens and after the course of treatment

Показатели, средние величины	Опытная группа 1		Опытная группа 2		Опытная группа 3		Контрольная группа	
	До ИК	После ИК	До ИК	После ИК	До ИК	После ИК	До ИК	После ИК
Лимфоциты, %	43 ± 0,7	41 ± 0,7	41 ± 0,5	40 ± 0,5	43 ± 0,5	42 ± 0,5	43 ± 0,7	42 ± 0,4
Сегментоядерные лейкоциты, %	40 ± 0,6	45 ± 0,7	41 ± 0,5	43 ± 0,4	40 ± 0,5	43 ± 0,5	42 ± 0,6	43 ± 0,6
ЧСС, уд/мин	88 ± 7	82 ± 6	89 ± 6	73 ± 5	85 ± 5	76 ± 4	86 ± 5	78 ± 4
САД, мм рт. ст.	138 ± 4	130 ± 3	136 ± 3	126 ± 4	136 ± 4	124 ± 4	135 ± 5	129 ± 4
ДАД, мм рт. ст.	85 ± 3	79 ± 4	83 ± 4	76 ± 3	82 ± 3	75 ± 3	82 ± 4	77 ± 3
Масса тела, кг	79,4 ± 5,8	79,4 ± 5,8	77,3 ± 4,7	77,3 ± 4,7	77,6 ± 5,1	77,6 ± 5,1	80,3 ± 4,9	80,3 ± 4,9
Длина тела, см	177 ± 5,8	177 ± 5,8	173 ± 6,5	173 ± 6,5	172 ± 6,3	172 ± 6,3	175 ± 4,8	175 ± 4,8

Примечания: ИК - иммунокоррекция.
Notes: IC - immune correction.

Таблица 3

Средние значения индекса адаптации по Гаркави Л.Х. и адаптационного потенциала по Баевскому Р.М. в модификации Берсеновой А.П.

Table 3

Average values of adaptation index by Garkavi L.H. and adaptive potential by Baevskiy R.M. in modification by Berseneva A.P.

Показатели, средние величины	Опытная группа 1		Опытная группа 2		Опытная группа 3		Контрольная группа	
	До ИК	После ИК	До ИК	После ИК	До ИК	После ИК	До ИК	После ИК
АП по Баевскому	2,88 ± 0,09	2,66 ± 0,09	2,86 ± 0,09	2,49 ± 0,09	2,82 ± 0,09	2,54 ± 0,09	2,85 ± 0,09	2,63 ± 0,09
ИА по Гаркави	1,08 ± 0,04	0,91 ± 0,04	1 ± 0,04	0,93 ± 0,04	1,08 ± 0,04	0,98 ± 0,04	1,02 ± 0,04	0,98 ± 0,04

Примечания: АП - адаптационный потенциал; ИА - индекс адаптации; ИК - иммунокоррекция.
Notes: AP - adaptive potential; AI - adaptation index; IC - immune correction.

ряжения адаптации. Снижение индекса адаптации в остальных группах носит недостоверный характер, при этом среднее значение индекса адаптации в опытной группе 2, опытной группе 3 и контрольной группе после использования адаптогенов находится в диапазоне верхних значений напряженной адаптации, что указывает на высокий риск повторного заболевания в ближайшее время.

При этом средние показатели адаптационного потенциала достоверно снизились в опытной группе 2 и опытной группе 3; в обеих группах средняя величина показателя АП переместилась из диапазона «Напряжение механизмов адаптации» в диапазон «Удовлетворительная адаптация». В опытной группе 1 и контрольной группе, где средние показатели достоверно не изменились, уровень адаптации по-прежнему оценивался как «Напряжение механизмов адаптации».

Полученные данные свидетельствуют о необходимости комплексной оценки адаптации у военнослужащих после перенесенной внебольничной пневмонии, поскольку индекс адаптации по Гаркави Л.Х. в большей степени отражает степень интоксикации организма и уровень метаболических расстройств, тогда как показатель адаптационного потенциала по Баевскому Р.М. отражает состояние функциональных резервов организма и скорость включения их для обеспечения должного уровня приспособительных реакций.

ВЫВОДЫ:

1. После перенесенной внебольничной пневмонии военнослужащие, продолжающие выполнение служебно-боевых обязанностей в зоне локального вооруженного конфликта, нуждаются в проведении ком-

Information about authors:

CHURKIN Dmitry Vladimirovich, MD, medical officer, Medical Center of Military Unit 2001 of Internal Troops of the Ministry of Internal Affairs of the Donetsk Public Republic, Donetsk, Ukraine. E-mail: dmichur@mail.ru

GASENDICH Ekaterina Sergeevna, MD, intern, department of hospital therapy, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine.

DOLGOSHAPKO Olga Nicolaevna, MD, PhD, vice-rector in the medical work, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine.

LASTKOV Dmitry Olegovich, MD, PhD, head of hygiene and ecology department, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine.

- плекса мероприятий, связанных с нормализацией адаптации организма к вредным и опасным условиям военного труда.
2. При отсутствии возможности обеспечить реконвалесцентам котловое довольствие по лечебной норме, а также щадящий режим труда и отдыха представляется целесообразным использовать биологически активные добавки, обладающие неспецифическим иммунокорригирующим и адаптивным действием.
 3. Наиболее эффективным при адаптации военнослужащих после перенесенной внебольничной пневмонии следует считать комбинированное применение биологически активной добавки «Спирулина» и биологически-активной добавки «Селен-Актив», менее эффективным является использование биологически активной добавки «Спирулина» в качестве монокомпонентной методики, использование витаминно-минеральных комплексов продолжительностью до 20 дней является наименее эффективным методом формирования адаптационных реакций у военнослужащих. Использование только лечебного питания без дополнительного лекарственного обеспечения не может рассматриваться в качестве метода нормализации адаптации.
 4. Использование биологически-активной добавки «Спирулина» с суточной дозировке 1,5 грамма совместно с биологически активной добавкой «Селен-актив» у реконвалесцентов после перенесенной внебольничной пневмонии позволяет добиться удовлетворительной адаптации к вредным и опасным факторам военного труда, что обеспечивает рост военно-профессиональной работоспособности и положительно отражается на результатах выполнения служебно-боевых задач.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kirillov MM, Kokoev VG. Pneumonia in the military in a front line hospital. *Bulletin of new medical technologies*. 2005; (2): 44-46. Russian (Кириллов М.М., Кокоев В.Г. Пневмония у военнослужащих в условиях прифронтового госпиталя // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 44-46.)
2. Korshever NG, Dorfman YR. Psychosomatic aspects of the military to adapt to the conditions of military occupational activities. *Bulletin of Medical Internet-conferences*. 2011; (7): 89-91. Russian (Коршевер Н.Г., Дорфман Ю.Р. Психосоматические аспекты адаптации военнослужащих к условиям военно-профессиональной деятельности // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. № 7. С. 89-91.)
3. Zaitsev AA, Levitskaya TE. The problem of health and adaptation of the military who took part in the recent local wars and armed conflicts. *Bulletin of the Tomsk State University*. 2009; (19): 165-168. Russian (Зайцев А.А., Левицкая Т.Е. Проблема здоровья и адаптации военнослужащих, принимавших участие в современных локальных войнах и вооруженных конфликтах // Вестник Томского государственного университета. 2009. № 19. С. 165-168.)
4. Tutelian VA, Pozdnyakovskiy VM, Paramonova ES. Actual issues of food hygiene: state and prospects for the use of special purpose foods, including dietary supplements, in the diet of modern man. *Medicine in Kuzbass*. 2005; (2): 25-28. Russian (Тутельян В.А., Поздняковский В.М., Парамонова Е.С. Актуальные вопросы гигиены питания: состояние и перспективы использования продуктов специального назначения, в том числе БАД, в питании современного человека // Медицина в Кузбассе. 2005. № 2. С. 25-28.)

Статья поступила в редакцию 20.10.2016 г.

Хуторная М.В., Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Рутковская Н.В.,
Цепоккина А.В., Кондюкова Н.В., Южалин А.Е., Барбараш Л.С.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия,
Кафедра онкологии, Оксфордский институт радиационной онкологии, Оксфордский университет,
Оксфорд, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ С РИСКОМ ТЯЖЕЛОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ КСЕНОАОРТАЛЬНЫХ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА, ИМПЛАНТИРОВАННЫХ В МИТРАЛЬНУЮ ПОЗИЦИЮ

Предмет исследования. Тяжелая кальцификация ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию, часто ведет к функциональной недостаточности биопротеза и является важной проблемой в сердечно-сосудистой хирургии. К сожалению, до настоящего времени практически отсутствуют работы, посвященные генетической восприимчивости к тяжелой кальцификации таких биопротезов.

Цель – установить связь полиморфизмов генов метаболизма липидов с риском тяжелой кальцификации ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию.

Материалы и методы. В исследование было включено 124 пациента, подвергшихся операции по замене митрального клапана. Всего было исследовано шесть полиморфизмов в четырех генах: rs1042031 и rs6725189 (ген APOB), rs7412 и rs429358 (ген APOE), rs1800588 (ген LIPC), rs10455872 (ген LPA). Кроме того, с целью повышения статистической надежности результатов при малой выборке было генотипировано шесть полиморфизмов в пяти генах факторов коагуляции и агрегации тромбоцитов, не имеющих значения для кальцификации биопротезов: rs1799963 (ген F2), rs6025 и rs6027 (ген F5), rs6046 (ген F7), rs5985 (ген F13A1) и rs5918 (ген ITGB3). Генотипирование проводилось в 96-луночном формате по технологии TaqMan (аллель-специфичная полимеразная цепная реакция с флуоресцентной детекцией результата в реальном времени).

Результаты. Генотип A/A полиморфизма rs10455872 гена LPA был идентифицирован как независимый предиктор тяжелой кальцификации ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию, повышая риск данной патологии более чем в пять раз в сравнении с генотипом A/G. Иных статистически значимых связей выявлено не было.

Область применения. Кардиохирургия.

Выводы. Полиморфизмы генов метаболизма липидов могут обуславливать генетическую восприимчивость к тяжелой кальцификации биопротезов клапанов сердца.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца; кальцификация; метаболизм липидов; липопротеин(а); генетическая восприимчивость.

**Khutornaya M.V., Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Rutkovskaya N.V.,
Tsepokina A.V., Kondyukova N.V., Yuzhalin A.E., Barbarash L.S.**

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia,
Department of Oncology, Cancer Research UK and Medical Research Council Oxford Institute
for Radiation Oncology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom*

RS10455872 POLYMORPHISM WITHIN THE LPA GENE IS ASSOCIATED WITH SEVERE BIOPROSTHETIC MITRAL VALVE CALCIFICATION

Background. Bioprosthetic mitral valves frequently undergo severe calcification causing bioprosthetic valve failure, an urgent problem in cardiovascular surgery. However, no research has been performed on genetic susceptibility to severe bioprosthetic mitral valve calcification.

Aim – to assess whether inherited variation in genes of lipid metabolism is associated with severe bioprosthetic mitral valve calcification.

Materials and methods. We recruited 124 consecutive patients who underwent mitral valve replacement surgery. We assessed six polymorphisms within the four genes: rs1042031 and rs6725189 (APOB gene), rs7412 and rs429358 (APOE gene), rs1800588 (LIPC gene) and rs10455872 (LPA gene). To perform an additional quality control step, we tested six non-relevant polymorphisms within the genes encoding coagulation factors and integrin beta 3, a protein responsible for platelet aggregation: rs1799963 (F2 gene), rs6025 and rs6027 (F5 gene), rs6046 (F7 gene), rs5985 (F13A1 gene) and rs5918 (ITGB3 gene). Genotyping was carried out in 96-well format using the TaqMan SNP genotyping assay.

Results. A/A genotype of the rs10455872 polymorphism within the LPA gene was associated with more than 5-fold increased risk of severe bioprosthetic mitral valve calcification compared to the A/G genotype.

Conclusion. Polymorphisms within the lipid metabolism genes may be associated with severe bioprosthetic mitral valve calcification.

Key words: bioprosthetic heart valves; calcification; lipid metabolism; lipoprotein(a); genetic susceptibility.

Кальцификация митрального клапана, сопровождающаяся воспалением и отложением липидов, ассоциирована с общими факторами сердечно-сосудистого риска и представляет собой состояние, часто предшествующее стенозу или недостаточности митрального клапана [1]. Единственным эффективным способом лечения данных патологий на поздней стадии на данный момент остается операция по замене клапана [1]. Однако ксеноаортальные биопротезы клапанов сердца, имплантированные в митральную позицию, тоже часто подвергаются сильной кальцификации, которая приводит к недостаточности протезного клапана и требует повторной операции по замене протеза [1].

Кальцификация митрального клапана часто носит семейный характер [2], однако геномные марке-

ры кальцификации как нативных, так и протезных клапанов сердца до сих пор практически неизвестны [3]. В то же время их выявление может помочь определить механизмы развития этой патологии, что может помочь в лечении пороков митрального клапана.

Широкое распространение технологий генотипирования привело к появлению исследований, оценивающих связь однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с различными заболеваниями [4]. ОНП имеют различные функциональные последствия в зависимости от их расположения в геноме [5]. К примеру, ОНП в некодирующих участках ДНК могут влиять на инициацию транскрипции или сплайсинг мРНК [5]. Несинонимичные ОНП (т.е. вызывающие замену одной аминокислоты на другую) способны изменять экспрессию, стабильность и фолдинг белка, а также влиять на посттрансляционные модификации [5]. В данной работе мы исследовали, могут ли ОНП в генах метаболизма липидов быть значимыми предикторами тяжелой кальцификации ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию.

Корреспонденцию адресовать:

КУТИХИН Антон Геннадьевич,
650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6.
Тел.: +7-960-907-70-67; факс: +7 (3842) 64-41-56.
E-mail: antonkutikhin@gmail.com

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая популяция

Критериями включения в исследование были: 1) принадлежность к русскому этносу; 2) проживание в Кемеровской области на протяжении как минимум двух поколений; 3) операция по замене митрального клапана вследствие его пороков; 4) подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были: 1) принадлежность к коренному населению или иммигрантам; 2) злокачественные опухоли, аутоиммунные или психические заболевания в анамнезе; 3) отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании.

В расширенный список на включение в исследование было включено 140 пациентов, поступивших в Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия) и подвергшихся операции по замене митрального клапана вследствие его пороков в 2006-2007 гг. После того, как 16 пациентов были исключены из исследования в соответствии с вышеуказанными критериями, окончательный размер выборки составил 124 человека (табл. 1). У половины из них ($n = 62$) в течение 8 лет после имплантации развилась тяжелая кальцификация биопротеза; оставшиеся пациенты ($n = 62$) рассматривались как контрольная группа (табл. 2). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, все его участники подписали протокол информированного согласия.

Диагноз порока митрального клапана сердца и решение о проведении операции по замене клапана были основаны на соответствующих рекомендациях (American College of Cardiology / American Heart Association Guidelines) [6]. С целью замены митрального клапана использовались ксеноортальные биопротезы КемКор и ПериКор (НеоКор, Россия), обработанные диглицидиловыми эфирами этиленгликоля для увеличения резистентности к окислению и ферментативной деградации [7]. Функциональное состояние биопротезов оценивалось ежегодно посредством эхокардиографического обследования. После экплан-

Таблица 1
Клинико-патологические характеристики пациентов, подвергшихся замене митрального клапана сердца
Table 1
Clinicopathological features of patients who underwent mitral valve replacement surgery

Характеристика	Число, n (%)
Мужской пол	50 (40,32%)
Возраст ≥ 50 лет	65 (52,42%)
Митральный стеноз и/или недостаточность III-IV функционального класса	54 (43,55%)
Ишемическая болезнь сердца	14 (11,29%)
Заболевания периферических артерий	6 (4,84%)
Гипертоническая болезнь	38 (30,64%)
Сахарный диабет	8 (6,45%)
Тяжелая кальцификация биопротеза в течение 8 лет после имплантации	62 (50,00%)

Таблица 2
Основные характеристики изученной популяции
Table 2
Basic characteristics of the study population

Характеристика	Пациенты без кальцификации	Пациенты с кальцификацией	Всего	P
Размер выборки	62 (50,00%)	62 (50,00%)	124 (100,00%)	
Средний возраст	50,60 (48,12-53,08)	47,81 (45,68-49,94)	49,20 (47,57-50,83)	
Стандартное отклонение от среднего возраста	9,76	8,39	9,17	0,09
Мужской пол	19 (30,64%)	31 (50,00%)	50 (40,32%)	
Женский пол	43 (69,36%)	31 (50,00%)	74 (59,68%)	0,03

Сведения об авторах:

ХУТОРНАЯ Мария Владимировна, мл. науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: masha_hut@mail.ru
 ПОНАСЕНКО Анастасия Валериевна, канд. мед. наук, зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: avapanass@mail.ru
 КУТИХИН Антон Геннадьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: antonkutikhin@gmail.com
 РУТКОВСКАЯ Наталья Витальевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория кардиоваскулярного биопротезирования отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: rutknv@cardio.kem.ru
 ЦЕПОКИНА Анна Викторовна, мл. науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: annaseropkina@mail.ru
 КОНДЮКОВА Наталья Владимировна, мл. науч. сотрудник, лаборатория кардиоваскулярного биопротезирования отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: kondnv@cardio.kem.ru
 ЮЖАЛИН Арсений Евгеньевич, аспирант, кафедра онкологии, Оксфордский институт радиационной онкологии, Оксфордский университет, Оксфорд, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии. E-mail: yuzhalin@gmail.com
 БАРБАРАШ Леонид Семенович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: barbls@cardio.kem.ru

тации биопротезов в случае их функциональной недостаточности кальцификация подтверждалась окраской по Коссу и сканирующей электронной микроскопией.

Отбор ОНП и генотипирование

Основными критериями отбора ОНП были (1) локализация в генах метаболизма липидов, (2) высокая распространенность в популяции (распространенность минорного аллеля в русской популяции $\geq 5\%$ по данным HarMap), (3) предполагаемые или доказанные функциональные последствия на молекулярном уровне и (4) полное или почти полное отсутствие исследований, оценивающих роль того или иного ОНП в кальцификации митрального клапана. Для отбора ОНП использовались базы данных dbSNP, SNPinfo и SNPnexus [8, 9]. Всего было отобрано 6 ОНП в 4 генах (табл. 3).

У всех участников исследования в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой забиралось 5 мл периферической венозной крови. Далее 0,5 мл крови немедленно переносилось в свежую пробирку с последующим добавлением 1 мл солевого буфера цитрата натрия (Promega). Далее содержимое пробирки перемешивалось на вортексе и центрифугировалось при 12000 оборотов в минуту в течение 2 минут. Осадок растворялся в буфере, содержащем 10 % додецилсульфат натрия (Sigma) и 100 мкг/мл протеиназы К (Helicon), в течение 3 ч при 50°C. Далее в пробирку добавлялся один объем смеси фенол : хлороформ : изомилавый спирт (25 : 24 : 1), содержимое пробирки перемешивалось на вортексе в течение 20 секунд и центрифугировалось при 12000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Вязкий слой на границе раздела фаз переносился в свежую пробирку с последующим добавлением 70 % этанола для преципитации из раствора геномной ДНК. Раствор центрифугировался при 12000 оборотов в минуту в течение 5 минут. Осадок ДНК инкубировался в течение ночи в деионизированной воде при комнатной температуре и далее хранился при -70°C.

Генотипирование проводилось в 96-луночном формате по технологии TaqMan (аллель-специфичная полимеразная цепная реакция с флуоресцентной детекцией результата в реальном времени) с исполь-

зованием системы для проведения полимеразной цепной реакции ViiA™ 7 Real-Time PCR System (Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя. Итоговый объем реакционной смеси, содержащей 100 нг ДНК, 1,25 мкл каждого праймера, 2,5 мМ MgCl₂, 1 мМ дНТФ и 1 ЕД Taq-полимеразы (Life Technologies) составил 10 мкл. Для проведения полимеразной цепной реакции использовались следующие настройки: 50°C в течение 120 секунд и 95°C в течение 10 минут, затем 40 циклов по 95°C в течение 15 секунд и 60°C в течение 1 минуты. В таблице 3 представлены данные по специфичным праймерам для всех ОНП. Лабораторный персонал, осуществлявший генотипирование, не знал, к какой группе принадлежит пациент, и 10 % образцов было генотипировано повторно для контроля качества.

Статистический анализ

Распределение возраста было принято нормальным в соответствии с критерием д'Агостино-Пирсона. Поэтому для описания возраста использовались среднее, 95% доверительный интервал (ДИ) и стандартное отклонение. Для описания качественных признаков использовались доли (MedCalc, MedCalc Software). Статистический анализ генетических ассоциаций проводился с использованием программы SNP Stats [10]. Для сравнения выявленных и ожидаемых частот генотипов рассчитывалось равновесие Харди-Вайнберга по критерию хи-квадрат с одной степенью свободы. Для оценки риска, связанного с тем или иным аллелем или генотипом, рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ. Расчет ОШ проводился в соответствии с пятью известными моделями наследственности (кодоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная и лог-аддитивная). Выбор наиболее вероятной модели проводился в соответствии с информационным критерием Акаике (AIC); модель с наименьшим значением AIC определялась как наиболее вероятная. Поправка на множественные сравнения проводилась с использованием средней доли ложных отклонений гипотез (FDR). Р-значения, или q-значения в случае применения FDR (q-значения — это р-значения, скорректированные с учетом FDR), < 0,05 принимались статистически значимыми.

Information about authors:

KHUTORNAYA Maria Vladimirovna, MSc, Researcher, laboratory for genomic medicine, division of experimental and clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: masha_hut@mail.ru

PONASENKO Anastasia Valerievna, MD, PhD, head of the laboratory for genomic medicine, division of experimental and clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: avapanass@mail.ru

KUTIKHIN Anton Gennadievich, MD, researcher, laboratory for genomic medicine, division of experimental and clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: antonkutikhin@gmail.com

RUTKOVSKAYA Natalia Vitalievna, MD, PhD, senior researcher, laboratory for cardiovascular prosthesis, division of experimental and clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: rutknv@cardio.kem.ru

TSEPOKINA Anna Viktorovna, MSc, researcher, laboratory for genomic medicine, division of experimental and clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: annacepokina@mail.ru

KONDYUKOVA Natalia Vladimirovna, MD, researcher, laboratory for cardiovascular prosthesis, division of experimental and clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: kondnv@cardio.kem.ru

YUZHALLIN Arseniy Evgenievich, MSc (Res), PhD student, department of oncology, Cancer Research UK and Medical Research Council Oxford Institute for Radiation Oncology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom. E-mail: yuzhallin@gmail.com

BARBARASH Leonid Semenovitch, MD, PhD, professor, RAS academician, Kemerovo, Russia. E-mail: barbls@cardio.kem.ru

Таблица 3
Характеристики изученных генных полиморфизмов
Table 3
Features of the gene polymorphisms used in the study

ОНП	Нуклеотидная замена	Хромосомная позиция	Аминокислотная замена	5'-3' и 3'-5' праймеры для полимеразной цепной реакции
Ген АРОВ				
rs1042031	C>T	21225753	Glu4181Lys	F: caatcagatgcttgactttcatatggaatt R: ttgagtaactcgtaccaagccatcaaacac
rs6725189	G>T	21219001	неизвестно	F: ttcccagcctcagctcaacagagctatggg R: cagcagctgcggccctctctattgttcttcc
Ген АРОЕ				
rs7412	C>T	45412079	Arg176Cys	F: ctctccgcgatgccgatgacctgcagaag R: gcctggcagtggtaccaggccggggcccgcg
rs429358	T>C	45411941	Cys130Arg	F: gcccgctggcgcgacatggaggacgtg R: gcggccgctgggtcagtagccgagcgagg
Ген LIPC				
rs1800588	C>T	58723675	5'-upstream	F: tctttgcttctcgtcagctccttttgaca R: gggggtgaagggttttctgcaccacacttt
Ген LPA				
rs10455872	A>G	161010118	интронный	F: tcagacacctgttctcagaaccca R: tgtgtttatcacggttagaggagaa
Ген F2				
rs1799963	G>A	46761055	3'-UTR	F: gttccaataaaagtgactctcagc R: agcctcaatgctcccagtgctattc
Ген F5				
rs6025	T>C	169519049	Gln534Arg	F: ttacttcaaggacaaaactgtattcct R: gcctgtccagggtactgctcttacagatta
rs6027	T>C	169483561	Asp2222Gly	F: ggggttttgaatgttcaatttagtaata R: cacagccaagaggttcaggcggaagtgcac
Ген F7				
rs6046	G>A	113773159	Arg412Gln/Pro/Leu	F: acagtgaggagcccatgcccccactacc R: gggcagtggtacgtgacgggcatcgtag
Ген F13A1				
rs5985	C>A	6318795	Val35Leu	F: taccttgacaggtgacgccccggggcacca R: gccctgaagctccactgtggcagggtcatc
Ген ITGB3				
rs5918	T>C	45360730	Leu59Pro	F: ttgggctcctgacttacaggccctgcctc R: gggctcacctcgctgtgacctgaaggagaa

Примечание: ОНП - однонуклеотидный полиморфизм, АРО - аполипопротеин, LIPC - печеночная липаза, LPA - липопротеин (а), ITGB - интегрин-бета.

Note: SNP - single nucleotide polymorphism, APO - apolipoprotein, LIPC - hepatic lipase, LPA - lipoprotein (a), ITGB - integrin beta.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Генотип А/А полиморфизма rs10455872 гена LPA был ассоциирован со статистически значимо повышенным более чем в пять раз риском тяжелой кальцификации ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию (табл. 4). Иных статистически значимых различий обнаружено не было. Для дополнительного контроля качества были протестированы шесть ОНП в генах факторов коагуляции и интегрин-бета 3, который отвечает за агрегацию тромбоцитов. Как и ожидалось, никаких статистически значимых связей данных шес-

ти ОНП с риском тяжелой кальцификации ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию, выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предыдущие исследования предоставили лишь незначительную информацию о генетической восприимчивости к кальцификации митрального клапана. Novaro с соавт. [11] и Tangri с соавт. [12] не выявили статистически значимых связей между полиморфизмами генов apoE (кодирует аполипопротеин E), Klot-

Таблица 4
Связь однонуклеотидных полиморфизмов генов метаболизма липидов с тяжелой кальцификацией
ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию

Table 4
Association of the polymorphisms within lipid metabolism genes with severe bioprosthetic mitral valve calcification

Модель	Генотип	Пациенты без кальцификации	Пациенты с кальцификацией	ОШ (95% ДИ)	P	AIC	HWE
APOB rs1042031							
Кодоминантная	C/C	43 (71,7%)	42 (70%)	1	0,84	168,2	0,99
	C/T	16 (26,7%)	16 (26,7%)	1,14 (0,48-2,67)			
	T/T	1 (1,7%)	2 (3,3%)	1,94 (0,15-24,67)			
Доминантная	C/C	43 (71,7%)	42 (70%)	1	0,68	166,3	
	C/T-T/T	17 (28,3%)	18 (30%)	1,19 (0,52-2,72)			
Рецессивная	C/C-C/T	59 (98,3%)	58 (96,7%)	1	0,62	166,3	
	T/T	1 (1,7%)	2 (3,3%)	1,89 (0,15-23,70)			
Сверхдоминантная	C/C-T/T	44 (73,3%)	44 (73,3%)	1	0,8	166,4	
	C/T	16 (26,7%)	16 (26,7%)	1,12 (0,48-2,62)			
Лог-аддитивная	-	-	-	1,21 (0,58-2,51)	0,61	166,2	
APOB rs6725189							
Кодоминантная	G/G	41 (68,3%)	39 (65%)	1	0,81	168,1	0,56
	G/T	17 (28,3%)	18 (30%)	1,25 (0,55-2,88)			
	T/T	2 (3,3%)	3 (5%)	1,53 (0,23-10,15)			
Доминантная	G/G	41 (68,3%)	39 (65%)	1	0,53	166,1	
	G/T-T/T	19 (31,7%)	21 (35%)	1,29 (0,58-2,84)			
Рецессивная	G/G-G/T	58 (96,7%)	57 (95%)	1	0,71	166,4	
	T/T	2 (3,3%)	3 (5%)	1,43 (0,22-9,29)			
Сверхдоминантная	G/G-T/T	43 (71,7%)	42 (70%)	1	0,63	166,3	
	G/T	17 (28,3%)	18 (30%)	1,22 (0,54-2,78)			
Лог-аддитивная	-	-	-	1,25 (0,64-2,42)	0,51	166,1	
APOE rs7412							
-	C/C	50 (80,7%)	54 (87,1%)	1	0,54	171,2	0,99
	C/T	12 (19,4%)	8 (12,9%)	0,73 (0,27-2,00)			
APOE rs429358							
-	T/T	51 (82,3%)	46 (74,2%)	1	0,42	170,9	0,36
	C/T	11 (17,7%)	16 (25,8%)	1,45 (0,59-3,57)			
LIPC rs1800588							
Кодоминантная	C/C	38 (61,3%)	37 (60,7%)	1	0,27	169,6	0,44
	C/T	22 (35,5%)	18 (29,5%)	0,86 (0,39-1,92)			
	T/T	2 (3,2%)	6 (9,8%)	3,43 (0,62-19,08)			
Доминантная	C/C	38 (61,3%)	37 (60,7%)	1	0,87	170,2	
	C/T-T/T	24 (38,7%)	24 (39,3%)	1,07 (0,50-2,26)			
Рецессивная	C/C-C/T	60 (96,8%)	55 (90,2%)	1	0,11	167,7	
	T/T	2 (3,2%)	6 (9,8%)	3,61 (0,66-19,64)			
Сверхдоминантная	C/C-T/T	40 (64,5%)	43 (70,5%)	1	0,52	169,8	
	C/T	22 (35,5%)	18 (29,5%)	0,77 (0,35-1,69)			
Лог-аддитивная	-	-	-	1,26 (0,69-2,30)	0,45	169,6	
LPA rs10455872							
-	A/G	10 (16,1%)	2 (3,3%)	1	5,67 (1,19-27,09)		
	A/A	52 (83,9%)	59 (96,7%)				
F2 rs1799963							
-	G/G	59 (98,3%)	58 (98,3%)	1	0,77	164,3	0,99
	A/G	1 (1,7%)	1 (1,7%)	0,64 (0,04-11,58)			
F5 rs6025							
-	C/C	55 (91,7%)	57 (96,6%)	1	0,18	162,5	0,99
	C/T	5 (8,3%)	2 (3,4%)	0,31 (0,05-1,84)			

Таблица 4 (продолжение)
Table 4 (continuation)

Модель	Генотип	Пациенты без кальцификации	Пациенты с кальцификацией	ОШ (95% ДИ)	P	AIC	HWE
F5 rs6027							
Кодоминантная	T/T	47 (78,3%)	46 (78%)	1	0,92	166,2	0,09
	C/T	11 (18,3%)	11 (18,6%)	0,86 (0,33-2,29)			
	C/C	2 (3,3%)	2 (3,4%)	1,33 (0,17-10,31)			
Доминантная	T/T	47 (78,3%)	46 (78%)	1	0,87	164,3	
	C/T-C/C	13 (21,7%)	13 (22%)	0,92 (0,37-2,29)			
Рецессивная	T/T-C/T	58 (96,7%)	57 (96,6%)	1	0,77	164,3	
	C/C	2 (3,3%)	2 (3,4%)	1,36 (0,18-10,49)			
Сверхдоминантная	T/T-C/C	49 (81,7%)	48 (81,4%)	1	0,75	164,3	
	C/T	11 (18,3%)	11 (18,6%)	0,85 (0,32-2,25)			
Лог-аддитивная	-	-	-	0,99 (0,47-2,07)	0,97	164,4	
F7 rs6046							
Кодоминантная	G/G	52 (86,7%)	42 (71,2%)	1	0,15	162,5	0,2
	A/G	7 (11,7%)	15 (25,4%)	2,55 (0,91-7,16)			
	A/A	1 (1,7%)	2 (3,4%)	2,94 (0,25-35,06)			
Доминантная	G/G	52 (86,7%)	42 (71,2%)	1	0,052	160,5	
	A/G-A/A	8 (13,3%)	17 (28,8%)	2,59 (0,98-6,90)			
Рецессивная	G/G-A/G	59 (98,3%)	57 (96,6%)	1	0,46	163,8	
	A/A	1 (1,7%)	2 (3,4%)	2,48 (0,21-29,33)			
Сверхдоминантная	G/G-A/A	53 (88,3%)	44 (74,6%)	1	0,08	161,3	
	A/G	7 (11,7%)	15 (25,4%)	2,45 (0,88-6,87)			
Лог-аддитивная	-	-	-	2,19 (0,94-5,11)	0,058	160,8	
F13A1 rs5985							
Кодоминантная	C/C	39 (65%)	37 (62,7%)	1	0,33	164,1	0,1
	A/C	15 (25%)	19 (32,2%)	1,74 (0,72-4,21)			
	A/A	6 (10%)	3 (5,1%)	0,66 (0,15-2,91)			
Доминантная	C/C	39 (65%)	37 (62,7%)	1	0,4	163,7	
	A/C-A/A	21 (35%)	22 (37,3%)	1,41 (0,63-3,14)			
Рецессивная	C/C-A/C	54 (90%)	56 (94,9%)	1	0,41	163,7	
	A/A	6 (10%)	3 (5,1%)	0,55 (0,13-2,37)			
Сверхдоминантная	C/C-A/A	45 (75%)	40 (67,8%)	1	0,17	162,5	
	A/C	15 (25%)	19 (32,2%)	1,83 (0,77-4,36)			
Лог-аддитивная	-	-	-	1,09 (0,60-1,98)	0,78	164,3	
ITGB3 rs5918							
Кодоминантная	T/T	45 (75%)	42 (71,2%)	1	0,95	166,3	0,08
	C/T	12 (20%)	14 (23,7%)	1,11 (0,45-2,77)			
	C/C	3 (5%)	3 (5,1%)	0,83 (0,15-4,65)			
Доминантная	T/T	45 (75%)	42 (71,2%)	1	0,9	164,4	
	C/T-C/C	15 (25%)	17 (28,8%)	1,05 (0,45-2,46)			
Рецессивная	T/T-C/T	57 (95%)	56 (94,9%)	1	0,81	164,3	
	C/C	3 (5%)	3 (5,1%)	0,81 (0,15-4,46)			
Сверхдоминантная	T/T-C/C	48 (80%)	45 (76,3%)	1	0,8	164,3	
	C/T	12 (20%)	14 (23,7%)	1,13 (0,46-2,79)			
Лог-аддитивная	-	-	-	1,00 (0,51-1,95)	1	164,4	

Примечание: APO - аполипопротеин, LIPC - печеночная липаза, LPA - липопротеин (а), ITGB - интегрин-бета, ОШ - отношение шансов, ДИ - доверительный интервал, AIC - информационный критерий Акаике, HWE - равновесие Харди-Вайнберга.

Note: APO - apolipoprotein, LIPC - hepatic lipase, LPA - lipoprotein (a), ITGB - integrin beta, OR - odds ratio, CI - confidence interval, AIC - Akaike information criterion, HWE - Hardy-Weinberg equilibrium.

Дополнительная информация

Авторы ответственно заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование данной работы осуществлялось за счет Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

ho, β -Klotho и FGF-23 (кодируют белки Klotho, β -Klotho и FGF-23, составляющие один из основных путей фосфорнокальциевого гомеостаза) и данной патологией. Davutoglu и Nacak [13] показали, что генотип I/I и аллель I полиморфизма rs4340 гена ACE (кодирует ангиотензинпревращающий фермент) ассоциированы с повышенным риском кальцификации митрального клапана. Полногеномное исследование Thanassoulis с соавт. [14] выявило два полиморфизма гена IL1F9 (кодирует интерлейкин-36 γ /1F9), rs17659543 и rs13415097 в качестве маркеров высокого риска кальцификации митрального клапана. Стоит отметить, что данных о генетической восприимчивости к кальцификации биопротезов клапанов сердца опубликовано не было. В нашем исследовании генотип A/A полиморфизма rs10455872 гена LPA был идентифицирован как независимый маркер тяжелой кальцификации ксеноортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию. Ранее было показано, что данный генотип ассоции-

рован со сниженным уровнем липопротеина(a) [15]. Известно, что ген LPA кодирует аполипопротеин(a), входящий в состав частиц липопротеина(a), и что уровень липопротеина(a) в плазме крови существенно зависит от структуры данного гена [15]. Хотя частицы липопротеина(a) и относятся к подобным липопротеинам низкой плотности, которые традиционно увеличивают сердечно-сосудистый риск [14, 15], можно предположить, что в данной популяции имеет место обратный эффект.

Данное исследование имеет существенный недостаток: малый размер выборки вследствие ограниченного количества проводимых операций по замене митрального клапана. Однако для минимизации возможных ложноположительных результатов с ожидаемо отрицательным результатом были протестированы шесть ОНП в генах, не имеющих никакой патогенетической связи с кальцификацией. В то же время, для подтверждения наших результатов необходимы исследования на больших выборках.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(22): e57-185.
2. Bella JN, Tang W, Kraja A et al. Genome-wide linkage mapping for valve calcification susceptibility loci in hypertensive sibships: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension*. 2007; 49(3): 453-460.
3. Kutikhin AG, Yuzhalin AE, Brusina EB et al. Genetic predisposition to calcific aortic stenosis and mitral annular calcification. *Mol Biol Rep*. 2014; 41(9): 5645-5663.
4. Yuzhalin AE, Kutikhin AG. Integrative systems of genomic risk markers for cancer and other diseases: future of predictive medicine. *Cancer Manag Res*. 2012; 4: 131-135.
5. Bakhtiar SM, Ali A, Baig SM et al. Identifying human disease genes: advances in molecular genetics and computational approaches. *Genet Mol Res*. 2014; 13(3): 5073-5087.
6. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease); Society of Cardiovascular Anesthesiologists et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(3): e1-148.
7. Astapov DA, Karas'kov AM, Semenova EI, Demidov DP. The mitral valve replacement with biological prostheses: early and long-term results. *Khirurgiia (Mosk)*. 2013; 9: 18-23.
8. Xu Z, Taylor JA. SNP info: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. *Nucleic Acids Res*. 2009; 37(Web Server issue): W600-605.
9. Dayem Ullah AZ, Lemoine NR, Chelala C. SNPnexus: a web server for functional annotation of novel and publicly known genetic variants (2012 update). *Nucleic Acids Res*. 2012; 40(Web Server issue): W65-70.
10. Sole X, Guino E, Valls J et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006; 22(15):1928-1929.
11. Novaro GM, Sachar R, Pearce GL et al. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation*. 2003; 108(15): 1804-1808.
12. Tangri N, Alam A, Wooten EC, Huggins GS. Lack of association of Klotho gene variants with valvular and vascular calcification in Caucasians: a candidate gene study of the Framingham Offspring Cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(12): 3998-4002.
13. Davutoglu V, Nacak M. Influence of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on rheumatic valve involvement, valve severity and subsequent valve calcification. *J Heart Valve Dis*. 2005; 14(3): 277-281.
14. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013; 368(6): 503-512.
15. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(26): 2518-2528.



Статья поступила в редакцию 19.05.2016 г.

Мартынова Н.А.

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний»,
г. Новокузнецк

К ВОПРОСУ О ПРОФИЛАКТИКЕ НПВП-АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ

Предмет исследования. Экспериментальная НПВП-ассоциированная гастроэнтеропатия.

Цель исследования – поиск средства профилактики НПВП-гастроэнтеропатии.

Методы исследования. НПВП-гастроэнтеропатию моделировали нанесением индометацина на кожу крыс. Исследовали эффективность верошпирина, омепразола, фамотидина, гипотиазид и фуросемида для профилактики НПВП-гастроэнтеропатии.

Основные результаты. Индометацин при 5-кратном нанесении на кожу крыс вызывал развитие гастроэнтеропатии и 100 % гибель животных. Верошпирон, добавляемый в корм животных (доза – 25 мг/кг) одновременно с нанесением индометацина на кожу, предупреждал развитие гастроэнтеропатии и гибель животных. Омепразол, фамотидин, гипотиазид и фуросемид оказались неэффективными для профилактики гастроэнтеропатии, вызванной индометацином.

Выводы. Показана высокая эффективность верошпирина как средства профилактики гастроэнтеропатии при нанесении индометацина на кожу.

Ключевые слова: НПВП-гастроэнтеропатия; гастроэнтеропротектор; индометацин; верошпирон.

Martynova N.A.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk

TO THE ISSUE OF PREVENTION OF NSAID-ASSOCIATED GASTROENTEROPATHY

Subject of the study: Experimental NSAID-associated gastroenteropathy.

Objective of the study – the search for the means of prevention of NSAID-gastroenteropathy.

Research methods. NSAID-gastroenteropathy was simulated by the application of indomethacin to the skin of rats. We researched the effectiveness of verospiron, omeprazole, famotidine, hydrochlorothiazide and furosemide for the prevention of NSAID-gastroenteropathy.

Basic results. Indomethacin fivefold when applied to the skin of rats caused the development of gastroenteropathy and 100 % death of the animals. Verospiron added to the animal feed (dose 25 mg/kg) simultaneously with the application of indomethacin to the skin prevents the development of gastroenteropathy and death of the animals. Omeprazole, famotidine, hydrochlorothiazide and furosemide have been ineffective for the prevention of gastroenteropathy caused by indomethacin.

Conclusions. The high efficiency of verospiron as a means for preventing gastroenteropathy when applying the indomethacin to the skin is shown.

Key words: NSAID-gastroenteropathy; gastroenteritis protector; indomethacin; verospiron.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие жаропонижающим, противовоспалительным и обезболивающим свойствами, широко применяются в различных областях медицины. Чаще всего их назначают при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Известно, что прием НПВП, особенно длительный и в высоких дозах, может приводить к развитию поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – НПВП-гастроэнтеропатии, которая проявляется образованием эрозий и язв, а также такими серьезными осложнениями, как кровотечение, перфорация и нарушение проходимости кишечника. Опасность подобных осложнений у пациентов, использующих НПВП, более чем в 4 раза выше в сравнении с популяцией: она оценивается как 0,5–1 случай на 100 больных в течение года. При этом больные, лечившиеся НПВП, погибали вследствие осложнений со стороны ЖКТ в

2–3 раза чаще по сравнению с лицами, не получавшими препаратов этой группы [1].

В основе терапевтического эффекта НПВП лежат механизмы угнетения синтеза простагландинов за счет снижения активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин и тромбосан и существующего в организме в двух изоформах. ЦОГ-1 – постоянно присутствующий в клетках фермент, катализирующий синтез простагландинов, играющих важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза организма. В отличие от ЦОГ-1, ЦОГ-2 в физиологических условиях присутствует в тканях в крайне низкой концентрации. Ее образование стимулируется в условиях воспаления. ЦОГ-2 играет ключевую роль в образовании провоспалительных простагландинов, участвующих в развитии и поддержании воспалительного процесса. По современным представлениям, противовоспалительное действие НПВП реализуется посредством подавления активности ЦОГ-2, а побочное действие связывают, в основном, с влиянием на ЦОГ-1.

Развитие НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии связано с подавлением активности ЦОГ-1, которая катализирует синтез «цитопротективных» про-

Корреспонденцию адресовать:

МАРТЫНОВА Нина Андреевна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кузнецова, д. 23,
ФГБНУ НИИ КППЗ.
Тел.: 8 (3843) 79-65-49.
E-mail: ecologia_nie@mail.ru

тагландинов, что приводит к существенному снижению защитных свойств слизистой оболочки ЖКТ и способствует ее повреждению [2]. Шурапова Е.П. и соавт. [3] указывают, что негативное действие НПВП отмечается во всех отделах ЖКТ — от полости рта до прямой кишки. Учитывая указанный патогенез повреждения слизистой оболочки ЖКТ, для его профилактики в настоящее время используются синтетические аналоги простагландина E_1 (мизопростол), антисекреторные средства группы ингибиторов протонного насоса (омепразол и др.) и группы блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов (фамотидин и др.). Чичасова Н.В. [2] отмечает, что ингибиторы протонного насоса оказались неэффективными ни в лечении, ни в профилактике повреждения слизистой тонкого кишечника.

Указанное послужило поводом к поиску более эффективного средства профилактики НПВП-гастроэнтеропатии в эксперименте на лабораторных животных.

При выборе потенциальных средств профилактики НПВП-гастроэнтеропатии учитывали сведения литературы о том, что верошпирон (спиронолактон) при введении крысам в желудок по 4 мг одновременно с подкожным введением индометацина в дозе 1 мг в течение 6 дней предупреждал развитие язв в ЖКТ и гибель животных (Н. Selye, 1969). Для выявления механизма защитного действия верошпирона, являющегося калийсберегающим диуретиком, было решено проверить эффект представителей и других групп диуретиков — «тиазидных» (гипотиазид) и «петлевых» (фуросемид).

Для моделирования НПВП-гастроэнтеропатии в эксперименте использовался типичный представитель НПВП — индометацин, обладающий высокой активностью, но чаще других НПВП, оказывающий повреждающее действие на ЖКТ как при введении в желудок, так и при нанесении на кожу [4]. Поскольку индометацин применяют для лечения не только внутрь в виде таблеток, но и в виде 10 % мази для втираний при полиартритах, радикулитах и др., затравку животных проводили при нанесении 10 % мази индометацина на кожу животных.

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка эффективности верошпирона, гипотиазида, фуросемида, омепразола и фамотидина для профилактики гастроэнтеропатии у крыс при нанесении индометацина на кожу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проведены на 36 беспородных белых крысах-самках массой 180-

250 г. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента проводили в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003), протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ КППЗ, протокол № 3 от 20.05.2008 г. Животные были разделены на 6 равноценных по массе тела групп. Каждая группа животных находилась в отдельной клетке.

Изучение местного раздражающего действия и резорбции индометацина через неповрежденную кожу проводили в соответствии с методическими указаниями «Оценка действия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи» (№ 2102-79). Животным всех групп наносили на 2/3 длины хвостов 10 % мазь индометацина на вазелиновой основе (150-200 мг) на 4 часа в день в течение 5 дней. Первой группе животных ежедневно добавляли в чашку с кормом верошпирон (25 мг), второй группе — гипотиазид (25 мг), третьей группе — фуросемид (20 мг), четвертой группе — омепразол (10 мг), пятой группе — фамотидин (10 мг). Для равномерного распределения в корме таблетки препаратов предварительно тщательно измельчались в ступке с добавлением крахмала (300 мг). Омепразол вместо крахмала смешивался с пищевой содой (200 мг), поскольку он в кислой среде неэффективен. Все препараты добавляли в корм за 3 дня до затравки, в течение 5 дней затравки и 3 дней после окончания затравки. Шестая группа животных служила контролем (добавка в корм препаратов не проводилась).

В процессе эксперимента вели наблюдения за животными. Токсический эффект оценивали по общему состоянию и поведению животных, выживаемости, срокам гибели и данным патологоанатомического вскрытия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нанесение мази индометацина контрольным животным (шестая группа) не вызывало местного раздражающего действия на кожу. Однако уже после 3х-кратной аппликации индометацина отмечено снижение двигательной активности крыс, урежение дыхания, мышечная атония, суковичные выделения из носа, снижение аппетита, вздутие живота и гибель 30 % животных. После шести аппликаций наблюдалась гибель 100 % животных. При вскрытии погибших животных выявлены признаки перитонита: кишечные петли спаяны между собой и представлены

Сведения об авторах:

МАРТЫНОВА Нина Андреевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория прикладных гигиенических исследований, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Information about authors:

MARTYNOVA Nina Andreevna, MD, PhD, senior researcher, laboratory of applied health studies, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

в виде конгломерата с другими органами брюшной полости (печень, желудок, селезенка). В стенке желудка и кишечника — множественные язвы, отмечена перфорация большей их части. В брюшной полости — наличие гнойного экссудата. Полученные экспериментальные данные согласуются с данными литературы об ulcerогенном эффекте НПВП [5]. Тот факт, что индометацин при нанесении на кожу вызывает развитие язв в ЖКТ, свидетельствует о системном характере его действия на организм, а не связан с местным действием на слизистую ЖКТ, как считали ранее [6].

У животных, которым кроме нанесения индометацина на кожу добавляли в корм гипотиазид, фуросемид, омепразол и фамотидин, клиника отравления и патанатомическая картина были подобны таковым контрольных животных. В таблице приведены сроки и процент гибели животных испытываемых групп.

Из таблицы видно, что гибель животных, которым одновременно с нанесением индометацина на кожу добавляли в корм гипотиазид, фуросемид, омепразол и фамотидин, наблюдалась на 4-7 сутки после начала затравки и происходила даже в более ранние сроки по сравнению с контрольными, гибель которых отмечена на 6-8 сутки. Лишь в четвертой группе (омепразол) отмечена гибель одной крысы в более отдаленные сроки (12 суток).

В отличие от животных указанных групп, поведение и общее состояние крыс, которым в корм добавляли верошпирон в дозе 25 мг/кг, на всем протяжении затравки было обычным. Гибели животных в процессе затравки и двухнедельного восстановительного периода не наблюдалось.

Поскольку «тиазидный» диуретик гипотиазид и «петлевой» фуросемид не предупреждали развитие гастроэнтеропатии при нанесении индометацина на

Таблица
Смертность и сроки гибели крыс
при нанесении индометацина на кожу
Table

Mortality and death terms of the rats
during the application of indomethacin to the skin

Группы и число животных в группах	Сроки гибели (сутки)						Всего погибло	Процент гибели
	4	5	6	7	8	12		
1 (верошпирон, 6)	-	-	-	-	-	-	-	-
2 (гипотиазид, 6)	1	2	3	-	-	-	6	100
3 (фуросемид, 6)	-	3	3	-	-	-	6	100
4 (омепразол, 6)	2	1	1	1	-	1	6	100
5 (фамотидин, 6)	1	3	1	1	-	-	6	100
6 (контроль, 6)	-	-	2	2	2	-	6	100

кожу, по-видимому, защитное действие верошпирона, являющегося конкурентным антагонистом альдостерона, обусловлено связыванием его со специфическими цитоплазматическими минералокортикоидными рецепторами, препятствуя реализации эффекта альдостерона. Кроме того, верошпирон обладает и способностью тормозить синтез альдостерона в надпочечниках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментально показана высокая эффективность верошпирона как средства профилактики гастроэнтеропатии при нанесении индометацина на кожу. Указанное открывает перспективу использования данного препарата в клинике для профилактики гастроэнтеропатии при лечении НПВП. Однако, для окончательного решения задачи по поиску эффективного гастроэнтеропротектора необходимы дополнительные экспериментальные исследования верошпирона и клинические наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Karateev AE. NSAID in the XXI century: the place of nimesulide. *Russian medical journal. Special issue «Pain syndrome»*. 2011; 20-27. Russian (Каратеев А.Е. НПВП в XXI веке: место нимесулида //Русский медицинский журнал. Спецвыпуск «Болевой синдром». 2011. С. 20-27.)
- Chichasova NV. Place of specific forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of the diseases of joints and spine. *Clinical pharmacology and therapy*. 2014; (4): 79-84. Russian (Чичасова Н.В. Место локальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении заболеваний суставов и позвоночника //Клиническая фармакология и терапия. 2014. № 4. С. 79-84.)
- Shurapova EV, Kashevarova NG, Anikin SP, Korotkova TA, Zaytseva EM, Alekseeva LI. The use of aceclofenac in osteoarthritis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2014; (2): 78-82. Russian (Шурапова Е.В., Кашеварова Н.Г., Аникин С.П., Короткова Т.А., Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Применение ацеклофенака при остеоартрозе //Клиническая фармакология и терапия. 2014. № 2. С. 78-82.)
- Martynova NA, Leshcheva LA, Baeva VN, Gorokhova LG. Indomethacin: new data on toxicity and hazard. *Toxicological Bulletin*. 2004; (2): 38. Russian (Мартынова Н.А., Лещёва Л.А., Баева В.Н., Горохова Л.Г. Индометацин: новые сведения о токсичности и опасности //Токсикологический вестник. 2004. № 2. С. 38.)
- Karateev AE. Criteria for evaluating the safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical pharmacology and therapy*. 2011; (1): 74-80. Russian (Каратеев А.Е. Критерии оценки безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов //Клиническая фармакология и терапия. 2011. № 1. С. 74-80.)
- Martynova NA, Gorokhova LG. Specific features of the skin-resorptive effect of indomethacin in the experiment. *Bulletin of the Kuzbass Scientific Centre. Issue 19 «Advances in Medical Sciences of Kuzbass to Practical Health»*. Kemerovo, 2014: 81-82. Russian (Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Видовые особенности кожно-резорбтивного эффекта индометацина в эксперименте //Вестник Кузбасского научного центра. Выпуск № 19 «Достижения медицинской науки Кузбасса – практическому здравоохранению». Кемерово, 2014. С. 81-82.)

Статья поступила в редакцию 10.06.2016 г.

Масляков В.В., Барсуков В.Г., Усков А.В.

Филиал частного учреждения образовательной организации высшего образования
«Медицинский университет «Реавиз» в городе Саратов,
г. Саратов

РЕЗУЛЬТАТЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ГРАЖДАНСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ С ОГНЕСТРЕЛЬНЫМИ РАНЕНИЯМИ ШЕИ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОГО ВОЕННОГО КОНФЛИКТА

Предмет исследования. В основу исследования положен анализ 129 случаев огнестрельных ранений шеи. Возраст раненых варьировал от 18 до 65 лет. Все пациенты находились на лечении в хирургическом стационаре городской больницы № 9 г. Грозного Чеченской республики. Все ранения были получены во время локальных военных действий в республике Чечня в период с 1991 по 2000 гг.

Цель исследования – усовершенствовать организацию оказания медицинской помощи гражданскому населению с огнестрельными ранениями шеи в условиях локальных военных конфликтов силами и средствами медицинского персонала гражданского здравоохранения.

Методы исследования. В исследовании нами использовались лечебно-диагностические методы, применение которых зависело от штатно-организационной структуры и материально-технической оснащенности лечебных учреждений. В диагностических целях применялись общеклинические, лабораторные исследования. Изучалась медицинская документация – первичные медицинские карточки, сопроводительные листы бригад скорой медицинской помощи, истории болезни, выписки из историй болезни, протоколы судебно-медицинских экспертиз.

Основные результаты. В процессе анализа течения ближайшего послеоперационного периода у пациентов с огнестрельными ранениями шеи установлено, что он протекал тяжело, с развитием осложнений в 51,9 % наблюдений. Основным осложнением, зарегистрированным у пациентов этой группы, было гнойно-септическое, которое развилось в 21,7 % наблюдений. Развитие столь большого количества гнойно-септических осложнений можно связать с несколькими факторами. Во-первых, пациенты поступали в лечебное учреждение без оказания квалифицированной медицинской помощи на догоспитальном этапе. Во-вторых, в лечебном учреждении, работающем в экстремальных условиях военных действий, отсутствовало необходимое для диагностики столь тяжелых ранений оборудование, что зачастую приводило к диагностическим ошибкам. Третий фактор, который также необходимо учитывать, это тяжесть самих огнестрельных ранений. Летальность составила 32,5 %. Основной причиной летального исхода у пациентов с огнестрельными ранениями шеи явился геморрагический шок – 13,1 %.

Область применения. Хирургия.

Выводы. На догоспитальном этапе при огнестрельных ранениях шеи пациентам из числа гражданского населения оказывались следующие лечебные мероприятия: перевязка раны – 45 (34,8 %); обезбоживание ненаркотическими анальгетиками 12 (9,3 %); обезбоживание наркотическими анальгетиками – 2 (1,5 %); гемостаз – 6 (4,6 %); не оказывались никакие лечебные мероприятия – 64 (49,6 %). В ближайшем послеоперационном периоде при огнестрельных ранениях шеи осложнения развились в 51,9 % наблюдений, при этом гнойно-септические – в 21,7 % наблюдений. Летальность составляла 32,5 %. Основными причинами летального исхода у пациентов с огнестрельными ранениями шеи явились геморрагический шок – 13,1 %; травматический шок – 6,2 %; тромбозы и эмболии – 3,1 %; гнойно-септические осложнения – 10 %.

Ключевые слова: ранения шеи; послеоперационный период; гражданское население.

Maslyakov V.V., Barsukov V.G., Uskov A.V.

Branch of Saratov Private Medical University «Reaviz», Saratov

HEALTH CARE OUTCOMES IN THE CIVILIAN POPULATION WITH GUNSHOT WOUNDS OF THE NECK IN THE CONDITIONS OF THE LOCAL MILITARY CONFLICT

The research is based on the analysis of 129 cases of gunshot wounds of the neck. The age of the wounded varied from 18 to 65 years. All patients were treated in the Surgical Unit of the City Hospital N 9 of the city of Grozny of the Chechen Republic. All wounds have been got during local military operations in the Chechen Republic during the period from 1991 to 2000.

Objective – to improve the arrangement of health care delivery to the civilian population with gunshot wounds of the neck provided by the medical personnel of civil health care in the conditions of the local military conflicts.

Methods. We used medical and diagnostic methods, their application depended on the staff structure and the medical institutions facilities. In the diagnostic purposes clinical, laboratory and special methods of research were applied. The studied medical documentation included primary medical cards, emergency care team reports, case histories, clinical records and protocols of forensic medical examinations.

Results. The analysis showed that in patients with gunshot wounds of the neck the early postoperative period was severely complicated in 51,9 % cases, the purulent and septic complications being the common ones in 21,7 % cases in the studied group. The high rate of purulent and septic complications development can be associated with several factors. The patients admitted to the in-patient setting had not been given a proper pre-hospital care. In extreme conditions the hospitals providing health care for the patients with severe wounds lacked the facilities necessary for adequate diagnosis that often resulted in diagnostic mistakes. The severity of the wounds should be considered. The mortality rate was 32,5 %. The common cause of the lethal outcome in patients with gunshot wounds of the neck was hemorrhagic shock – 13,1 %.

Conclusions. For the civilian population with gunshot wounds of the neck at the pre-hospital stage the following medical procedures were performed: bandaging the wound – 45 (34,8 %); anesthesia by not narcotic analgesics 12 (9,3 %); anesthesia by narcotic analgesics – 2 (1,5 %); a hemostasis – 6 (4,6 %); no medical procedures performed – 64 (49,6 %). In the early pos-

operative period 51,9 % patients with gunshot wounds of the neck developed complications, purulent and septic complications having been registered in 21,7 % cases. The mortality rate was 32,5 %. The common causes of the lethal outcome in patients with gunshot wounds of the neck were hemorrhagic shock – 13,1 %; traumatic shock – 6,2 %; thromboses and embolisms – 3,1 %; purulent and septic complications – 10 %.

Key words: wounds of the neck; postoperative period; civilian population.

Оказание специализированной помощи пациентам с ранениями шеи относится к числу наиболее актуальных проблем современной хирургии [1-3]. Такие ранения нередко характеризуются тяжелым состоянием пострадавшего, вариабельностью клинического течения, непредсказуемостью хода раневого канала, необходимостью срочного оперативного вмешательства [4, 5]. Несмотря на высокий риск развития неблагоприятных исходов при данном типе повреждений, до настоящего времени не разработаны дифференциальные подходы к диагностике, тактике хирургического лечения; отсутствует система оказания специализированной помощи пациентам. Традиционно лечение тяжелых ранений шеи осуществляется в стационарах общехирургического профиля [6-9]. Однако в условиях локальных военных конфликтов оказание помощи с огнестрельными ранениями в городских больницах имеет свои особенности [10].

Цель исследования — усовершенствовать организацию оказания медицинской помощи гражданскому населению с огнестрельными ранениями шеи в условиях локальных военных конфликтов силами и средствами медицинского персонала гражданского здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования положен анализ 129 случаев огнестрельных ранений шеи. Возраст раненых варьировал от 18 до 65 лет. Все пациенты находились на лечении в хирургическом стационаре городской больницы № 9 г. Грозного Чеченской республики. Все ранения были получены во время локальных военных действий в республике Чечня в период с 1991 по 2000 гг.

Критериями включения были огнестрельные ранения шеи. Критериями исключения: сочетанные ранения груди, живота, головы, конечностей, дети до 15 лет, повреждения спинного мозга.

В большинстве наблюдений — 96 (74,4 %) — ранения были получены пулями различного вида и калибра, выпущенными из автомата, в 16 (12,4 %) — дробью из ружья, в 17 (13,1 %) наблюдениях — металлическими осколками мин, снарядов, гранат.

В работе использовалась классификация ранений шеи, предложенная А.А. Завражниковым с соавт. (2005) [11], в которой выделены шесть наиболее су-

щественных характеристик ранений шеи. Для определения степени шока использовали трехступенную классификацию. Трехступенная классификация позволяла рационально решать многие важные практические вопросы сортировки, лечебной тактики, определения характера и объема лечебно-профилактических мероприятий, оценки результатов лечения и др., особенно в условиях одновременного поступления значительного числа пострадавших. В этой классификации учитывается и то, что многие другие патологические процессы обычно принято делить по тяжести на три степени. Четырехступенная классификация шока по своему существу является также трехступенной, поскольку к четвертой степени тяжести шока относят терминальные состояния. Под геморрагическим шоком понимали критическое состояние организма, развивающееся во время острой потери крови, под травматическим шоком — патологическое состояние, которое возникает вследствие кровопотери и болевого синдрома при травме.

В качестве основных критериев эффективности этапной медицинской помощи данному контингенту пораженных нами были определены частота осложнений раневого процесса и уровень смертности среди них. При этом в качестве осложнений нами рассматривались, прежде всего, связанные с несвоевременным оказанием хирургического пособия, нерациональным его объемом либо оперативно-техническими погрешностями (нагноения ран, несостоятельность анастомозов, вторичные кровотечения и т.д.).

В исследовании нами использовались лечебно-диагностические методы, применение которых зависело от штатно-организационной структуры и материально-технической оснащенности лечебных учреждений. В диагностических целях применялись общеклинические и лабораторные методы исследования. Изучалась медицинская документация — первичные медицинские карточки, сопроводительные листы бригады скорой медицинской помощи (СМП), истории болезни, выписки из историй болезни, протоколы судебно-медицинских экспертиз. Тяжесть травмы определяли ретроспективно по шкале «ВПХ-П» [12], выделяя четыре степени тяжести. Значения тяжести повреждений составили 1 — для легкой, 2 — средней, 3 — тяжелой и 4 — крайне тяжелой травмы. Оценку тяжести состояния раненых при поступлении в лечебное учреждение по шкале «ВПХ-СП» [12] у пациентов производили ретроспективно, на основании истории болезни.

Патологоанатомический раздел исследования основан на результатах анализа протоколов судебно-медицинских исследований трупов с огнестрельными ранениями шеи, произведенных в Бюро судебно-медицинских экспертиз гг. Владикавказа, Цхинвала, Моздока.

Корреспонденцию адресовать:

МАСЛЯКОВ Владимир Владимирович,
410012, г. Саратов, ул. Верхний рынок, к. 10,
Саратовский медицинский университет «Реавиз».
Тел.: +7-903-023-71-69.
E-mail: maslyakov@inbox.ru

При проведении анализа установлено, что у большинства раненых 59 (45,7 %) ранений были в передний отдел шеи, при этом в 21 (16,2 %) случае — в I зону, что не могло не повлиять на характер повреждения внутренних структур и на хирургическую тактику. Из 129 пострадавших повреждение только мягких тканей выявлено у 26 (20,1 %) раненых, у остальных — 103 (79,8 %) — отмечены повреждения органов и структур. Среди пострадавших из числа гражданского населения с огнестрельными ранениями шеи преобладали множественные повреждения — 71 (55 %), при этом одиночные были зарегистрированы в 51 (44,9 %) случае. Шок различной степени тяжести в момент поступления был зарегистрирован у 67 (51,9 %) пострадавших. У большинства раненых с огнестрельными ранениями шеи был зарегистрирован шок III степени — 26 (20,1 %) раненых, при этом I степень шока была выявлена у 23 (17,8 %) пострадавших, II степень — у 18 (13,9 %) поступивших. В большинстве наблюдений был зарегистрирован геморрагический шок — 42 (62 %) раненых, травматический шок развился у 25 (37,3 %) пострадавших.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.0, лицензия № 124678. Проверяли гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса). Большинство наших данных не соответствует нормальному распределению, поэтому для сравнения значений использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, на основании которого рассчитывался Z-критерий и показатель значимости p . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение раненых с огнестрельными ранениями шеи из числа гражданского населения по тяжести травмы представлено в таблице 1.

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что большинство пациентов — 67 (51,9 %) в момент поступления имели тяжелые повреждения, повреждения средней степени тяжести были выявлены у 34 (26,3 %) раненых, легкие повреждения отмечены у 12 (9,3 %) пострадавших, критическое состояние отмечено у 9 (6,9 %) больных и крайне тяжелые повреждения — у 7 (5,4 %) раненых.

Таким образом, представленные данные показывают, что у большинства раненых в шею из числа гражданского населения в момент поступления отмечено тяжелое или среднетяжелое состояние, что не могло не повлиять на течение ближайшего послеоперационного периода и летальность.

Особенности организации помощи раненым с огнестрельными ранениями шеи в Чечне во многом определялись условиями антитеррористической операции, нехваткой медицинских кадров и лечебных учреждений, нарушенной инфраструктурой, вследствие чего большинство пострадавших доставлялись в больницу попутным транспортом (родственниками или посторонними) — 95 %. При этом необходимо учитывать следующие факторы:

- помощь пострадавшим оказывалась общими хирургами, не имеющими специализации по торакальной хирургии и специальными знаниями по военно-полевой хирургии;
- оказание помощи проводилось в условиях боевых действий, проходящих в городе;
- была существенная нехватка как медикаментов, так диагностического оборудования;
- отсутствовала этапность в лечении пациентов с огнестрельными ранениями шеи.

На догоспитальном этапе раненым проводились следующие лечебные мероприятия: перевязка раны — 45 пациентам (34,8 %); обезбоживание ненаркотическими анальгетиками — 12 (9,3 %); обезбоживание наркотическими анальгетиками — 2 (1,5 %); гемостаз — 6 (4,6 %); 64 пациентам (49,6 %) лечебные мероприятия не оказывались, т.е. чаще всего при транспортировке раненых лечебные мероприятия не выполнялись.

Тяжелое состояние пострадавших, которое обусловлено травмой и, зачастую, продолжающимся кровотечением, предъявляли жесткие требования к определению хирургической тактики, в которой решающая роль принадлежала правильному выбору доступов, их очередности и объему операций. Учитывая сложность обстановки, в которой приходилось работать, ориентировались на данные простейших методов оцен-

Таблица 1
Распределение раненых с огнестрельными ранениями шеи из числа гражданского населения по тяжести травмы
Table 1

Distribution of the wounded with gunshot wounds of the neck among the civilian population according to the trauma severity

Количество баллов	Количество пациентов	
	абс. число	%
Легкие повреждения (0,05-0,4 балла)	12	9,3
Повреждения средней степени (0,5-0,9 баллов)	34	26,3
Тяжелые повреждения (1-12 баллов)	67	51,9
Крайне тяжелые повреждения (> 12 баллов)	7	5,4
Критическое состояние (> 45 баллов)	9	6,9

Сведения об авторах:

МАСЛЯКОВ Владимир Владимирович, доктор мед. наук, профессор, проректор по научной работе и связям с общественностью, Саратовский медицинский университет «Реавиз», г. Саратов, Россия. E-mail: maslyakov@inbox.ru

БАРСУКОВ Виталий Геннадиевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра хирургических болезней, Саратовский медицинский университет «Реавиз», г. Саратов, Россия.

УСКОВ Алексей Вячеславович, ассистент, кафедра хирургических болезней Саратовский медицинский университет «Реавиз», г. Саратов, Россия.

ки: краткий опрос пациента (сопровождающих лиц), время доставки, статус сознания, общее состояние, показатели дыхания (частота, ритм и характер), состояние гемодинамики (АД, ЧСС), локальный статус, данные аускультации. Так, при наличии признаков продолжающегося кровотечения, проявляющихся нестабильной гемодинамикой, спутанностью сознания, выполняли экстренную переднюю колотомию без ПХО раны. В случаях стабильной гемодинамики, ясного сознания лечебные мероприятия начинали с выполнения ПХО раны. Объем оперативного лечения зависел от характера повреждения внутренних органов и решался оперирующим хирургом в каждом случае индивидуально.

В таких условиях тактику лечения больного приходилось определять при минимальном объеме диагностических манипуляций, технического и медикаментозного оснащения больницы, прекрасно понимая, что эффективность лечения тяжелой травмы во многом зависит от своевременности диагностики и выполненных лечебных мероприятий в первые часы с момента травмы. Из 129 раненых в шею по неотложным показаниям оперированы 68 (52,7 %) раненых, при этом в 34 (26,3 %) случаях неотложные операции выполнялись по поводу сочетанных ранений других областей, в подавляющем большинстве — на груди. Срочные операции произведены у 45 (34,2 %) раненых, отсроченные — у 16 (12,4 %). В интенсивной терапии в момент поступления нуждались около 56 % раненых в шею. Средняя продолжительность интенсивной терапии составила $1,5 \pm 0,2$ суток. Среднее количество перелитых растворов равнялось 2770 ± 120 мл, а среднее количество перелитой крови — 712 ± 150 мл. В момент поступления выявлены следующие жизнеугрожающие состояния: продолжающееся кровотечение — 54 (41,8 %) раненых; асфиксия — 23 (17,8 %) пациента, шок — 67 (51,9 %).

В 25 (19,3 %) случаях выполнение операций начинали под местной анестезией, а в дальнейшем был дан наркоз. При выполнении наркоза в большинстве случаев (84 %) была интубация трахеи, в остальных применялся внутривенный наркоз.

Выполненные операции пациентам с ранениями шеи представлены в таблице 2.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, основными видами операций, выполненных раненым в шею, были типичная трахеостомия без шва гортани и трахеи (26,3 %), атипичная трахеостомия без шва гортани и трахеи (16,2 %), шов гортани или трахеи с трахеостомией (13,1 %) и диагностическая ревизия внутренних структур шеи, которая была выпол-

нена в 12,4 % наблюдений. Кроме того, в 10,8 % наблюдений была проведена торакотомия, при которой чаще всего было выполнено ушивание ранений пищевода.

Из 129 оперированных пациентов с огнестрельными ранениями шеи осложнения в ближайшем послеоперационном периоде развились у 67 (51,9 %). Вид и количество осложнений представлены в таблице 3.

Из данных, представленных в таблице 3, видно, что основным осложнением, выявленным в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов анализируемой группы, была пневмония, развитие которой отмечено в 18 (13,9 %) наблюдениях. При этом в подавляющем большинстве наблюдений развитие пневмонии произошло на фоне применения антибактериальной терапии. В клиническом течении данного осложнения особенностей не отмечено, как правило, пневмония развивалась на 3-5 послеоперационные сутки, диагностика основывалась на данных рентгенологического исследования и данных клинического обследования: повышение температуры тела, кашель, хрипы при аускультации.

Продолжающееся кровотечение отмечено в 12 (9,3 %) случаях, что потребовало проведения ревизии раны и повторного гемостаза. В 4 наблюдениях причиной кровотечения было не диагностированное во время проведения первичной хирургической обработки ранение щитовидной железы, в остальных наблюдениях — недостаточно надежно выполненный гемостаз. Диагностические трудности данного ослож-

Таблица 2
Выполненные операции пациентам с огнестрельными ранениями шеи
Table 2
The surgeries performed in patients with gunshot wounds of the neck

Характер оперативного лечения	Количество операций	
	абс. число	%
Типичная трахеостомия без шва гортани и трахеи	34	26,3
Атипичная трахеостомия без шва гортани и трахеи	21	16,2
Шов гортани или трахеи с трахеостомией	17	13,1
Интубация трахеи без вмешательства на полых органах	9	6,9
Перевязка сосуда на протяжении	8	6,2
Перевязка сосуда в ране	10	7,7
Тугая тампонада раны или давящая повязка	9	6,9
Сосудистый шов	5	3,8
Тугая (задняя и передняя) тампонада носа	7	5,4
Дренаж плевральной полости	12	9,3
Торакотомия	14	10,8
Диагностическая ревизия внутренних структур шеи	16	12,4

Information about authors:

MASLYAKOV Vladimir Vladimirovich, MD, PhD, pro-rector in research and public relations, Branch of Saratov Private Medical University «Reaviz», Saratov, Russia. E-mail: maslyakov@inbox.ru

BARSUKOV Vitaly Gennadievich, MD, PhD, associate professor, department of surgery, Branch of Saratov Private Medical University «Reaviz», Saratov, Russia.

USKOV Alexey Viacheslavovich, MD, lecturer, department of surgery, Branch of Saratov Private Medical University «Reaviz», Saratov, Russia.

Таблица 3
Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с огнестрельными ранениями шеи

Table 3
Complications in early postoperative period in patients with gunshot wounds of the neck

Вид осложнения	Количество пациентов	
	абс. число	%
Продолжающееся кровотечение	12	9,3
Тромбозы и эмболии	4	3,1
Пневмоторакс	3	2,3
Нагноение послеоперационной раны	2	1,5
Медиастинит	2	1,5
Флегмона шеи	3	2,3
Сепсис	3	2,3
Эмпиема плевры	2	1,5
Перикардит	6	4,6
Пневмония	18	13,9
Развитие свища:		
- медиастино-плевральный	2	1,5
- трахео-плевральный	2	1,5
- пищеводно-медиастинальные	1	0,7
- пищеводно-медиастино-плевральный	1	0,7
- трахео-пищеводный	2	1,5
Свернувшийся гемоторакс	4	3,1

нения не возникали, диагностика была основана на визуальном осмотре повязки, все пациенты были повторно оперированы в ближайшие часы после выполнения первой операции.

В послеоперационном периоде у 8 (6,2 %) пациентов с повреждением трахеи и пищевода были выявлены свищи: медиастино-плевральный (2), трахео-плевральный (2), пищеводно-медиастинальный (1), пищеводно-медиастино-плевральный (1), трахео-пищеводный (2). Формирование свищей проходило на фоне тяжелых гнойных осложнений. Диагностика респираторных свищей и свищей пищевода осуществлялась при рентгеноконтрастном исследовании, фистулографии и эндоскопическом исследовании трахеи и пищевода. У 3 пациентов свищи закрылись при консервативном лечении; 5 пациентов были оперированы: им была выполнена реколлотомия и разобщение трахеоплеврального свища. Операции были выполнены в других лечебных учреждениях.

Перикардит был выявлен у 6 (4,6 %) пациентов, в том числе у 2 он носил реактивный характер, у 1 пациента было отмечено развитие вторичного гнойного перикардита. Лечение перикардита заключалось в проведении курса нестероидных противовоспалительных препаратов или стероидных гормонов.

Свернувшийся гемоторакс был диагностирован у 4 (3,1 %) пациентов. Причинами его были: неадекватное дренирование и санация плевральной полости во время хирургического вмешательства, ограничение оперативного пособия только хирургической обработкой раны на шее, самовольное отключение пациентом дренажной трубки от системы аспирации.

Диагностика осуществлялась посредством лучевых методов исследования. В зависимости от объема и сроков возникновения, для устранения свернувшегося гемоторакса применялись следующие мероприятия: удаление свертков крови из плевральной полости при торакотомии, дренирование плевральной полости с применением протеолитических ферментов.

Тромбозы и эмболии были отмечены в 4 (3,1 %) случаях. В 3 наблюдениях было отмечено развитие тромбоэмболии легочной артерии на 3-4 сутки, в одном — воздушная тромбоэмболия при ранении вен шеи. Во всех наблюдениях осложнения привели к мгновенной смерти, диагнозы были поставлены при аутопсии.

Развитие сепсиса было отмечено у 3 (2,3 %) больных, данное осложнение проявлялось гипертермией, гепато- и спленомегалией, подтвержденными данными УЗИ брюшной полости и посевом крови.

Развитие флегмоны шеи было отмечено у 3 (2,3 %) раненых. Рентгенологическая картина пациентов с флегмоной шеи характеризовалась появлением участков просветления (газовые включения) в области фасциальных пространств шеи. Лечение заключалось в чресшейной медиастиномии, дренировании клетчаточных пространств шеи двухпросветными силиконовыми трубками с последующей аспирацией с промыванием по дренажам.

Пневмоторакс в послеоперационном периоде был диагностирован у 3 (2,3 %) пациентов в первые часы после вмешательства. С целью устранения пневмоторакса проводилось дренирование плевральных полостей и активное дренирование.

Медиастинит развился у 2 (1,5 %) больных с ранением пищевода. Диагноз медиастинита основывался на результатах рентгенологического метода. Этим пациентам было выполнено дренирование средостения с использованием чресшейного доступа. Комплексное лечение заключалось в санации других очагов инфекции и коррекции системы гомеостаза.

Нагноение послеоперационной раны было отмечено у 2 (1,5 %) пострадавших. Диагностика нагноения послеоперационных ран не представляла затруднений и проявлялась местными изменениями тканей. Лечение заключалось в дренировании раны на всем протяжении двухпросветными трубками и постоянном промывании с аспирацией.

Эмпиема плевры была выявлена у 2 (1,5 %) пациентов. Лечение эмпиемы плевры заключалось в дренировании плевральной полости с фракционным промыванием и аспирацией содержимого.

Наиболее тяжелую группу с осложненным послеоперационным периодом составляли пациенты, у которых имелось сочетание гнойных осложнений (8 наблюдений); причинами возникновения таких осложнений являлись пропущенные ранения полых органов, несостоятельность швов полых органов, позднее поступление и острая кровопотеря.

Следует отметить, что из общего количества пациентов, оперированных по поводу огнестрельных ранений шеи, в 67 % наблюдений ближайший после-

операционный период протекал тяжело, сопровождался как выраженной местной реакцией: гиперемией, отеком, болью, так и признаками общей интоксикации: повышением температуры, выраженной лейкоцитарной реакцией со сдвигом формулы в сторону юных форм. Все это потребовало применения антибиотиков широкого спектра действия и их сменой в процессе лечения. Кроме того, потребовалось применение нестероидных противовоспалительных средств и проведение дезинтоксикации.

Таким образом, в процессе анализа течения ближайшего послеоперационного периода у пациентов с огнестрельными ранениями шеи установлено, что он протекает тяжело, с развитием осложнений в 51,9 % наблюдений, что подтверждается ранее проведенными исследованиями [9, 10].

В ближайшем послеоперационном периоде умерли 42 (32,5 %) больных. Основными причинами летального исхода у пациентов с огнестрельными ранениями шеи явились: геморрагический шок — у 17 (13,1 %) пациентов, травматический шок — у 8 (6,2 %) больных, пневмония — в 6 (4,3 %) наблюдениях на 4-7-е послеоперационные сутки, тромбозы и эмболии — в 4 (3,1 %) наблюдениях на 3-5-е послеоперационные сутки.

Флегмона шеи стала причиной летального исхода у 3 (2,3 %) раненых на 8-10-е послеоперационные сутки. От медиастинита умерли 2 (1,5 %) больных на 12-е послеоперационные сутки, причиной медиастинита явилась нестойкость швов анастомоза при ранениях пищевода. Еще 2 (1,5 %) пациента умерли вследствие сепсиса на 14-е сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что огнестрельные ранения шеи являются тяжелой патологией, которая вызывает трудности как при диагностике, так и в процессе лечения. Огнестрельные ранения шеи сопровождаются развитием большого количества осложнений и летальных исходов. Наибольшие трудности при таких ранениях возникают в условиях локальных военных конфликтов у врачей, работающих в условиях гражданского здравоохранения. Это можно связать с несколькими факторами: отсутствием квалифицированной медицинской помощи на догоспитальном этапе, отсутствием или удаленностью многопрофильных центров и специализированных клиник, предназначенных для лечения тяжелых ранений и травм. Диагностический потенциал этих лечебных учреждений позволяет использовать тактику селективного лечения, предполагающую проведение оперативного вмешательства на шее только по факту выявления повреждений внутренних структур, что, по мнению ряда авторов [11], является основным фактором, направленным на улучшение результатов лечения и диагностики.

Немаловажную роль в успехе лечения таких пациентов играет доставка пациентов. Так, по мнению А.А. Завражникова с соавт. (2005) [11, 13], наилучшие результаты лечения боевых ранений шеи в сов-

ременных вооруженных конфликтах (летальность — 2,9 %, осложнения — 24,5 %) наблюдаются при непосредственной эвакуации раненых после оказания первой врачебной помощи вертолетами в лечебные учреждения 1-го эшелона специализированной хирургической помощи, т.е. при реализации концепции ранней специализированной хирургической помощи.

В наших наблюдениях большинство пациентов были доставлены в лечебное учреждение попутным транспортом, не предназначенным для транспортировки таких раненых, без оказания специализированной помощи. В процессе анализа течения ближайшего послеоперационного периода у пациентов с огнестрельными ранениями шеи установлено, что он протекал тяжело, с развитием достаточно большого количества осложнений. Основным осложнением, зарегистрированным у пациентов этой группы, были гнойно-септические. Развитие столь большого количества гнойно-септических осложнений можно связать с несколькими факторами. Во-первых, пациенты поступали в лечебное учреждение без оказания квалифицированной медицинской помощи на догоспитальном этапе. Во-вторых, в лечебном учреждении, работающем в экстремальных условиях военных действий, отсутствовало необходимое для диагностики столь тяжелых ранений оборудование, что зачастую приводило к диагностическим ошибкам. Третий фактор, который также необходимо учитывать, это тяжесть самих огнестрельных ранений. У раненых в шею зарегистрирована высокая летальность, основной причиной летального исхода у пациентов с огнестрельными ранениями шеи явился геморрагический шок.

Полученные данные подтверждаются ранее проведенными исследованиями. Так, по мнению ряда авторов [11, 13, 14], основными факторами, обуславливающими неблагоприятные исходы лечения ранений шеи, как в военное, так и в мирное время, являются: длительный догоспитальный этап, острая массивная кровопотеря, множественный и сочетанный характер ранения, низкая точность основных клинических симптомов повреждения внутренних структур шеи, высокая частота диагностических ошибок при применении рутинных инструментальных методов обследования (рентгенографии, эндоскопии), отсутствие стандартизированной хирургической тактики, методики и объема оперативного вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что огнестрельные ранения шеи являются серьезной проблемой в современной ургентной хирургии. В связи с развитием большого количества осложнений и высокими цифрами летальных исходов, с целью улучшения результатов лечения пациентов с огнестрельными ранениями шеи в условиях гражданского здравоохранения, необходимо введение обучения общих хирургов навыкам ларинготрахеопластики, торакальной хирургии и ушивания ранений пищевода. При подозрении на травму трахеи или пищевода при огнестрельных ранениях пищевода необходимо прово-

дить интраоперационное эндоскопическое исследование с целью исключения их повреждения. При оказании помощи пострадавшим с огнестрельными ранениями шеи на этапе оказания квалифицированной помощи рекомендуем использовать лечебно-диагностический алгоритм, который включает:

- а. остановку кровотечения и восполнение кровопотери (реинфузия);
- б. устранение боли — введение наркотических анальгетиков;
- в. восстановление проходимости дыхательных путей;
- г. пункцию или, по мере необходимости, адекватное дренирование плевральной полости;
- д. инфузионную, антибактериальную и симптоматическую терапию.

Выполнение первичной хирургической обработки при огнестрельных ранениях шеи должно быть проведено только в условиях операционной с применением наркоза.

ВЫВОДЫ:

1. На догоспитальном этапе при огнестрельных ранениях шеи пациентам из числа гражданского населения оказывались следующие лечебные мероприятия: перевязка раны — 45 (34,8 %); обезболивание ненаркотическими анальгетиками — 12 (9,3 %); обезболивание наркотическими анальгетиками — 2 (1,5 %); гемостаз — 6 (4,6 %); не оказывались никакие лечебные мероприятия — 64 (49,6 %).
2. В ближайшем послеоперационном периоде при огнестрельных ранениях шеи осложнения развились в 51,9 % наблюдений, при этом гнойно-септические — в 21,7 % наблюдений.
3. Летальность составляла 32,5 %. Основными причинами летального исхода у пациентов с огнестрельными ранениями шеи явились геморрагический шок — 13,1 %; травматический шок — 6,2 %; тромбозы и эмболии — 3,1 %; гнойно-септические осложнения — 10 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Abakumov MM. Multiple and combined wounds of the neck, breast and the abdomen. M.: BINOM Publ., 2012. 687 p. Russian (Абакумов М.М. Множественные и сочетанные ранения шеи, груди, живота. М.: Издательство: БИНОМ, 2012. 687 с.)
2. Abakumov MM, Azhagrayev KR. Diagnostics and treatment of wounds of the neck. *Surgery*. 1998; (8): 10-14. Russian (Абакумов М.М., Ажаграев К.Р. Диагностика и лечение ранений шеи // Хирургия. 1998. № 8. С. 10-14.)
3. Abakumov MM, Zubareva OV, Radchenko YuA. Treatment of patients with wounds of the neck, breast and the abdomen in suicidal and autoaggressive actions. *Surgery*. 2013; (4): 4-8. Russian (Абакумов М.М., Зубарева О.В., Радченко Ю.А. Лечение пациентов с ранениями шеи, груди и живота при суицидальных и аутоагрессивных действиях // Хирургия. 2013. № 4. С. 4-8.)
4. Maslyakov VV, Voynovsky AE, Lysov NA, Gromov MS, Dadaev AY, Kerimov AZ et al. Outcomes of breast wound treatment in the civilian population in the local military conflict. *Medical science and education of the Urals*. 2014; (2): 96-101. Russian (Масляков В.В., Войновский А.Е., Лысов Н.А., Громов М.С., Дадаев А.Я., Керимов А.З. и др. Результаты лечения ранений груди среди гражданского населения в локальном военном конфликте // Медицинская наука и образование Урала. 2014. № 2. С. 96-101.)
5. Mikhaylov YuKh, Mikhaylova IV. Features of rendering the surgical help in wounds of the neck. *Health care of Chuvashia*. 2009; (1): 14-20. Russian (Михайлов Ю.Х., Михайлова И.В. Особенности оказания хирургической помощи при ранениях шеи // Здравоохранение Чувашии. 2009. № 1. С. 14-20.)
6. Mosyagin VB, Rylkov VF, Carpaty IV, Tymkiv EA. Wound of the neck without damage of the vital structures: features of surgical approach. *Messenger of surgery*. 2013; (4): 75-77. Russian (Мосягин В.Б., Рыльков В.Ф., Карпатский И.В., Тымкив Е.А. Ранение шеи без повреждения жизненно важных структур: особенности хирургической тактики // Вестник хирургии. 2013. № 4. С. 75-77.)
7. Mosyagin VB, Rylkov VF, Moiseyev AA. Surgical treatment of wounds of the neck in a peace-time in the hospital providing emergency medical care. *Messenger of surgery*. 2013; (2): 39-42. Russian (Мосягин В.Б., Рыльков В.Ф., Моисеев А.А. Хирургическое лечение ранений шеи в мирное время в практике стационара скорой медицинской помощи // Вестник хирургии. 2013. № 2. С. 39-42.)
8. Podolinsky SG. Experience of gunshot wounds treatment in a peace-time. *Surgery news*. 2009; (2): 154-165. Russian (Подольский С.Г. Опыт лечения огнестрельных ранений мирного времени // Новости хирургии. 2009. № 2. С. 154-165.)
9. Tatarinova EV. Cervical and thoracic wounds. *Surgery*. 2014; (5): 75-78. Russian (Татаринова Е.В. Цервикоторакальные ранения // Хирургия. 2014. № 5. С. 75-78.)
10. Tatarinova EV, Pogodina AN, Abakumov MM. Diagnosis and treatment of cervical and thoracic wounds. *Surgery*. 2014; (6): 25-29. Russian (Татаринова Е.В., Погодина А.Н., Абакумов М.М. Диагностика и лечение цервикоторакальных ранений // Хирургия. 2014. № 6. С. 25-29.)
11. Zavrzhnov AA, Samokhvalov IM, Eroshenko AV. Surgical approach to wounds of the neck in health care institutions in a peace-time. *Messenger of surgery*. 2006; (5): 75-77. Russian (Завражных А.А., Самохвалов И.М., Ерошенко А.В. Хирургическая тактика при ранениях шеи в условиях лечебных учреждений мирного времени // Вестник хирургии. 2006. № 5. С. 50-55.)
12. Gumanenko EK. The combined trauma from the positions of an objective assessment of injuries: Dr. med. sci. abstracts diss. Sankt-Peterburg, 1992. 50 p. Russian (Гуманенко Е.К. Сочетанная травма с позиций объективной оценки травм: автореф. дис. ... докт. мед. наук, СПб, 1992. — 50 с.)
13. Kendall JL, Anglin D, Demetriades D. Penetrating neck trauma. *Emerg Med Clin North Am*. 1998; 16(1): 85-105.
14. Shiroff AM. Penetrating neck trauma: a review of management strategies and discussion of the 'No Zone' approach. *Am Surg*. 2013; 79(1): 23-29.

Статья поступила в редакцию 20.09.2016 г.

Ренге Л.В., Полукаров А.Н., Власенко А.Е., Баженова Л.Г., Зорина Р.М.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,

Зональный перинатальный центр,

Кустовой медицинский информационно-аналитический центр,

г. Новокузнецк

АНТЕНАТАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Пrenatalная диагностика внутриутробной инфекции (ВУИ) затруднена при бессимптомном носительстве беременной возбудителей инфекций.

Цель – создание математической модели индивидуального прогнозирования риска развития инфекционной патологии у новорожденного на основе клинических и лабораторных показателей матери.

Методы. Изучены исходы родов у 201 беременных юга Кузбасса с бессимптомным носительством возбудителей перинатально значимых инфекций (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*), IgG к Herpes simplex 1, 2, *Chlamydia trachomatis* и с mixed-носительством, течение неонатального периода новорожденных с анализом количественных и дихотомических переменных логистической регрессией.

Результаты. Выявлены 32 значимых переменных, включая лабораторные показатели (уровень альбумина, лактоферрина и α_2 -макроглобулина в крови беременных и в околоплодных водах рожениц), осложненный анамнез у матери, ассоциированный с дефектами иммунитета (ожирение, миома, астма, мочекаменная болезнь), и особенности родов, облегчающие проникновение инфекции к плоду (низкая плацентация, дискоординация родовой деятельности, обвитие пуповиной). Сформировано уравнение, позволяющее антенатально рассчитать вероятность развития инфекционной патологии раннего неонатального периода у новорожденного. Компьютерная программа на его основе рекомендуется к применению для выбора маршрутизации беременных в профильный акушерский стационар, использования возможности рождения детей с риском ВУИ в условиях реанимационного отделения, способствуя снижению заболеваемости детей и снижению уровня младенческой смертности.

Вывод. Данный комплексный подход, с учетом клинических и иммунологических предикторов, позволяет оценить риск развития ВУИ и прогноз течения неонатального периода с вероятностью 90 %.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция; беременность; лактоферрин; альфа-2-макроглобулин; логистическая регрессия.

Renge L.V., Polukarov A.N., Vlasenko A.E., Bazhenova L.G., Zorina R.M.

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine,

Regional Perinatal Center,

Novokuznetsk Cluster Medical Center for Information and Analysis, Novokuznetsk

ANTENATAL PROGNOSIS OF INTRAUTERINE INFECTIONS

Prenatal diagnosis of intrauterine infection is difficult in pregnant women who are the asymptomatic carriers of pathogens.

Objective – to create a mathematical model for prognosis of individual risk of infectious diseases in the newborn based on clinical and laboratory parameters of the mother.

Methods. We studied the pregnancy outcomes of 201 women in the southern Kuzbass region with asymptomatic carriage of perinatally significant infections (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*), IgG to Herpes simplex 1, 2, *Chlamydia trachomatis* or mixed-carriage, during the neonatal period and newborns by analysis of quantitative and dichotomous variables by logistic regression.

Results. We have revealed 32 significant variables, including the clinical findings (albumin, lactoferrin and alpha-2-macroglobulin levels in the blood of pregnant women and in the amniotic fluid of women in labor), mother's complicated history associated with immunity defects (obesity, myoma, asthma, urolithiasis disease) and labor peculiarities facilitating the infection penetration to the fetus (low placentation, labor discoordination, umbilical cord entanglement). The resulting formula allows us to calculate prenatally the risk of infectious diseases in the early neonatal period. A computer program based on this formula is recommended to be used for considering the plan of pregnant women referral to the in-patient setting, for managing the labor with the risk of fetal infection in the Intensive Care Unit, reducing the morbidity rate in children and mortality rate in infants.

Conclusion. Taking into account the clinical and immunological predictors the integrated approach allows us to estimate the risk of intrauterine infection and the risk of complications during the neonatal period with a probability of 90 %.

Key words: intrauterine infection; pregnancy; lactoferrin; alpha-2-macroglobulin; logistic regression.

Трудности этиологической верификации врожденных инфекций у детей первого года жизни, тяжесть течения и исходов патологии определяют необходимость поиска методов оценки риска врожденной инфекции во время беременности и антенатальной диагностики внутриутробной инфекции [1]. Учитывая неспецифичность клинических проявлений внутриутробных инфекций (ВУИ) плода, пренатальная диагностика данной патологии является

крайне сложной [2]. Все большую актуальность приобретает поиск факторов риска ВУИ при бессимптомном носительстве беременной возбудителей перинатально значимых инфекций. Предлагаются различные методы решения данной проблемы, включая комплексные алгоритмы исследования крови матери на содержание цитокинов и других маркеров воспаления [3, 4]. Однако при отсутствии клинических проявлений инфекции маркеры не обладают достаточной

чувствительностью и специфичностью для качественного прогноза ВУИ.

Целью данной работы являлось создание математической модели индивидуального прогнозирования риска развития инфекционной патологии раннего неонатального периода у новорожденного на основе наиболее значимых в прогностическом плане клинических и лабораторных показателей матери.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Зонального перинатального центра г. Новокузнецка проведен ретроспективный анализ историй родов и историй развития новорожденных за 2009-2013 годы, включающих клинические и лабораторные показатели, анамнез, течение беременности, исходы родов у 201 беременной — жительниц юга Кузбасса с носительством возбудителей перинатально значимых инфекций (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*), G-антител к ним (*Herpes simplex* 1, 2, *Chlamydia trachomatis*) или их *mixt*-носительством, а также данные по течению неонатального периода их новорожденных детей для выделения клинических предикторов ВУИ.

На втором этапе подготовки к созданию прогностического алгоритма определены биохимические и иммунологические показатели, пренатально свидетельствующие о риске внутриутробных инфекций путем определения уровней иммунорегуляторных и транспортных белков в сыворотке крови рожениц, околоплодных водах рожениц с мононосительством *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, наличием высокоавидных IgG антител к *Herpes simplex* 1, 2, IgG антител к *Chlamydia trachomatis* в титре 1 : 5 — 1 : 40, и их носительство в микстах.

Во время родов у рожениц проводили забор крови и околоплодных вод (ОВ) для определения концентраций низкомолекулярных иммунорегуляторных белков: альфа-2-макроглобулина (МГ), альфа-1-антитрипсина (АТ), лактоферрина (ЛФ) ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина (АБГ) и альбумина. Концентрацию альбумина определяли стандартным клиническим методом «бромкрезоловым зеленым». Для определения других вышеперечисленных белков в крови и ОВ использовали собственные исследовательские тест-системы, разработанные на базе НИЛ иммунологии НГИУВа, оборудование и программное обеспечение для ИФА (BioRad).

При построении математической модели рассматривались 54 входных переменных, включая количественные и дихотомические переменные. Общая оценка согласия модели и реальных данных проводилась с использованием теста Хосмера-Лемешова. Оценка качества полученной модели была выполнена мето-

дом построения характеристической кривой (ROC-анализ). Для проверки работоспособности модели все множество данных было разбито на обучающее множество и тестовое в соотношении 8 : 2 (161 случай и 40 случаев). На тестовом множестве рассчитывались операционные характеристики модели (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность результата и коэффициент конкордации) и коэффициент связи D-Зоммера (Somers'D), отражающий связь фактической и прогнозируемой частоты [5]. Расчеты проводились с применением компьютерной программы IBM SPSS Statistics v. 21.

В качестве выходной величины использована оценка по шкале Apgar с разбиением на 2 интервала: от 0 до 6 баллов — неблагоприятный исход (ребенок с внутриутробной инфекцией), кодируется 1, от 8 до 10 баллов — благоприятный исход (ребенок здоров), кодируется 0. Шкала Apgar была использована в связи с тем, что именно она используется непосредственно при рождении ребенка, отражает степень нарушения функций жизненно важных органов и систем в антенатальном или интранатальном периодах его жизни при инфекционном процессе, в то время как верификация диагноза и выявление патогена при ВУИ производятся позже. При построении модели в рамках данного ретроспективного исследования из групп наблюдения были исключены женщины с признаками, влияющими на низкую оценку по Apgar, но не связанными с ВУИ (в т.ч. асфиксия с нарушением пуповинного кровотока, родовая травма, ВПР).

Поиск точки отсечения проводился с помощью J-статистики Юдена, оптимальной является точка разделения данных 0,53, где $J = 1,569$. Таким образом, рассчитанное для беременной, роженицы по уравнению 1 значение вероятности меньше 53 % (значение, умноженное на 100 %), позволяет прогнозировать низкий риск ВУИ. Если же рассчитанное значение больше либо равно 53 %, то у ребенка, рожденного от такой женщины, высокий риск развития инфекционной патологии раннего неонатального периода.

С помощью модели прогноза ВУИ на тестовом множестве классифицировано правильно 90 % [ДИ 77-100%] (18 из 20) всех новорожденных, родившихся здоровыми (специфичность модели). Среди новорожденных с баллами по шкале Apgar от 0 до 6 правильно классифицировано 95 % [ДИ 85-100%] (19 из 20) новорожденных (чувствительность модели). Прогностическая ценность результата, свидетельствующего о высоком риске ВУИ, равна 90 % [ДИ 78-100 %] (19 из 21). Ценность результата, прогнозирующего низкий риск ВУИ, равна 95 % [ДИ 85-100%] (18 из 19). В целом с помощью построенной модели на тестовом множестве было правильно классифицировано (коэффициент конкордации) 92,6 % [ДИ 84-100%] (37 из 40) всех случаев. Величина коэффициента связи D-Зоммера составила 0,864, $p = 0,004$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 107 беременных женщин (53,2 %) родились здоровые дети (1 группа) и у 94 (46,8 %) родились де-

Корреспонденцию адресовать:

ЗОРИНА Раиса Михайловна,
654005, г. Новокузнецк, ул. Строителей, д. 5,
ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России.
Тел: 8 (3843) 45-84-18.
E-mail: macroglobulin@yandex.ru

ти с ВУИ (2 группа). Группы были сопоставимы по возрасту ($U = 0,233$; $p = 0,816$) и паритету ($\chi^2 = 2,12$; $p = 0,550$).

По результатам исследования клиническими предикторами ВУИ, вошедшими в математическую модель прогнозирования, являются сердечно-сосудистые заболевания: гипотония, гипертоническая болезнь, пролапс митрального клапана. Кроме того, анемия, ожирение, мочекаменная болезнь, бронхиальная астма, астенический синдром, гипотиреоз.

Из гинекологических заболеваний — миома тела матки. Из осложнений беременности — маловодие, задержка развития плода, многоводие, низкая плацентация, крупный плод, обвитие пуповиной. Из осложнений родового акта — дискоординация родовой деятельности.

Как показали результаты определения белков в крови беременных и околоплодных водах у рожениц, при наличии вышеперечисленных патогенов или антител к ним (объединенная группа) было установлено, что уровень ЛФ в сыворотке крови беременных-носительниц был повышен, особенно при риске ВУИ. По результатам подсчетов была принята зона отсечки: уровень ЛФ в крови беременной более 4,5 мг/л — высокий риск. Содержание сывороточного АТ было значимо повышено у беременных при рождении детей с ВУИ, подсчитанная зона отсечки для высокого риска ВУИ — более 3,4 г/л. Уровни транспортного белка — альбумина в крови беременных, напротив, были значимо снижены при рождении детей с ВУИ (зона отсечки — менее 38 г/л). Повышенные уровни МГ выявлялись преимущественно в крови у беременных с IgG к *Chlamydia trachomatis* при рождении детей с признаками ВУИ (зона отсечки для общего алгоритма — более 2,8 г/л).

В околоплодных водах рожениц было выявлено повышение концентрации МГ и альбумина (табл.) при носительстве во время беременности возбудителей перинатально значимых инфекций или антител к ним при риске ВУИ. Это связано с нарушением проницаемости плацентарного барьера, поскольку низкомолекулярный альбумин (67 кДа) и высокомолекулярный МГ (720 кДа) синтезируются преимущественно печенью беременных и часто используются для оценки селективности проницаемости тканей или как маркеры экссудации [6]. Принятая зона отсечки — более 0,060 г/л для МГ и $> 2,2$ г/л для альбумина. Исключение составляло мононоительство *Staphylococcus aureus*, которое не влияло на показатели белков в околоплодных водах. В околоплодных водах рожениц с носительством возбудителей перинаталь-

Таблица
Клинико-лабораторные данные, включенные
в уравнение логистической регрессии
Table
Clinical and laboratory data included
in the logistic regression equation

Входные переменные	B	Вальд	P	В уравнении
Гормон ХГЧ	1,08	7,02	0,008	x_1
Срок родов	0,16	3,84	0,050	x_2
Пол ребенка	0,85	3,98	0,046	x_3
Стимуляция: окситоцин	-2,44	4,29	0,038	x_4
Стимуляция: простенон-гель	1,94	7,61	0,006	x_5
Группа крови	-0,53	4,10	0,043	x_6
Угроза прерывания беременности (1 - да, 0 - нет)	1,06	5,70	0,017	x_7
Низкая плацентация (1 - да, 0 - нет)	0,22	6,82	0,009	x_8
Обвитие пуповиной шеи плода (1 - да, 0 - нет)	-0,80	6,31	0,012	x_9
Ожирение (1 - да, 0 - нет)	2,53	4,77	0,029	x_{10}
Миома (1 - да, 0 - нет)	2,98	5,09	0,024	x_{11}
Многоводие (1 - да, 0 - нет)	2,10	3,90	0,048	x_{12}
Бронхиальная астма (1 - да, 0 - нет)	1,12	5,17	0,023	x_{13}
Астения (1 - да, 0 - нет)	-2,05	4,33	0,037	x_{14}
ЗВУР (1 - да, 0 - нет)	1,40	6,18	0,013	x_{15}
Гипертоническая болезнь (1 - да, 0 - нет)	1,25	3,91	0,048	x_{16}
Дистресс плода (1 - да, 0 - нет)	1,89	6,63	0,010	x_{17}
Маловодие (1 - да, 0 - нет)	1,78	6,17	0,013	x_{18}
Пролапс митрального клапана (1 - да, 0 - нет)	2,18	4,24	0,040	x_{19}
Гипотония (1 - да, 0 - нет)	0,87	7,55	0,006	x_{20}
Дискоординация родовой деятельности (1 - да, 0 - нет)	2,43	5,70	0,018	x_{21}
Гипотиреоз (1 - да, 0 - нет)	1,47	3,90	0,048	x_{22}
Крупный плод (1 - да, 0 - нет)	-2,64	4,16	0,041	x_{23}
Мочекаменная болезнь (1 - да, 0 - нет)	3,26	10,87	0,001	x_{24}
Альбумин (мать)	0,01	3,86	0,049	x_{25}
МГ (мать)	0,08	6,04	0,014	x_{26}
АБГ (мать)	-0,63	5,99	0,014	x_{27}
АТ (мать)	-0,31	10,47	0,001	x_{28}
ЛФ (мать)	0,15	4,22	0,040	x_{29}
Альбумин (воды)	0,02	3,88	0,049	x_{30}
МГ (воды)	0,01	3,94	0,047	x_{31}
ЛФ (воды)	-0,12	4,46	0,035	x_{32}
Константа	-10,18	4,35	0,037	

Сведения об авторах:

РЕНГЕ Людмила Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России; зам. директора по акушерству и гинекологии, МБЛПУ «ЗПЦ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: l.renge@mail.ru

ПОЛУКАРОВ Андрей Николаевич, канд. мед. наук, директор, МБЛПУ «ЗПЦ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: apolukarov@gcom.ru

ВЛАСЕНКО Анна Егоровна, канд. техн. наук, инженер-программист, МБЛПУ «ЗПЦ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

БАЖЕНОВА Людмила Григорьевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: l_bagenova@mail.ru

ЗОРИНА Раиса Михайловна, доктор биол. наук, ведущий науч. сотрудник, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

но значимых инфекций и родивших детей с ВУИ уровни ЛФ были статистически достоверно снижены, в сравнении с показателями контрольной группы наблюдения и носительницами, родившими здоровых детей. Учитывая, что данный белок в значительной степени синтезируется локально (эпителиальными клетками + депонирование в нейтрофилах) и обладает выраженными антибактериальными и противовирусными свойствами, а также активен против условно-патогенных грибов [7], его дефицит в зоне микроокружения плода позволяет патогенам закрепиться и размножиться, с последующим инфицированием плода. Принятая для разработки формулы зона отсечки — уровень ЛФ в околоплодных водах менее 5 мг/л ассоциирован с высоким риском манифестации ВУИ.

Помимо этого, был исследован уровень ассоциированного с беременностью α_2 -гликопротеина, РАРР-А и трофобластического β_1 -гликопротеина в крови, а также содержание ЛФ, МГ и АТ в пуповинной сыворотке, однако они были отсеяны как незначимые в плане прогноза показатели.

В целом, по данным проведенных подсчетов, из 54 клиничко-лабораторных переменных было отсеяно 28 как бесперспективные в плане прогноза вследствие статистической незначимости коэффициента регрессии ниже 5 %. При этом значимыми оказались как лабораторные показатели, включая уровни чувствительных маркеров воспаления (лактоферрин) и экссудации (α_2 -макроглобулин, альбумин), так и на первый взгляд мало связанные с ВУИ бронхиальная астма, астения, гипертония или мочекаменная болезнь у матери. Мы полагаем, что подобные клинические показатели свидетельствуют о наличии врожденных дефектов в иммунной системе, а также о гормональном дисбалансе, приводящем не только к развитию соответствующих заболеваний, но и снижающем общую устойчивость женщины к патогенной инвазии. Если в случае адекватного иммунного ответа болезнь протекает остро, но достаточно быстро, то при его дефектах инфицирование реализуется в виде скрытого вялотекущего воспаления, не имеющего клинических проявлений, но создающего крайне негативный фон для развития беременности и способствующего проникновению инфекции к плоду через поврежденную воспалением плаценту.

По результатам проведенного анализа было сформировано уравнение логистической регрессии, позволяющее рассчитать вероятность развития инфекционной патологии раннего неонатального периода у новорожденного ($P(Y)$). Критерий согласия Хос-

Рисунок

Расчет риска развития инфекционной патологии раннего неонатального периода (компьютерная программа)

Figure

The calculation of the risk of infectious disease in early neonatal period (computer program)

Расчет риска развития инфекционной патологии раннего неонатального периода

Очистить поля

Общие показатели

Срок(неделя): 40 Пол ребенка: ☒ Мальчик ☐ Девочка Стимуляция: ☒ Нет ☐ Окситоцин ☐ Простенон-гель Группа крови: ☒ O(I) ☐ A(II) ☐ B(III) ☐ AB(IV)

Гормон ХГЧ: 2,07

Заболевания и патологические состояния

☒ Многоводие ☐ Угроза прерывания берем. ☐ Ожирение
☐ Дистресс плода ☐ Пролапс митрального клапана ☐ Обвитие
☐ Крупный плод ☐ Диски-ция родовой деятельности ☐ Маловодие
☐ Миома тела матки ☐ Бронхиальная астма ☐ Гипертония
☐ ЗВУР ☐ Мочекаменная болезнь ☒ Гипотония
☐ Астения ☐ Низкая плацентация ☐ Гипотиреоз

Количественные показатели белков

Сыворотка крови Околоплодная жидкость

Альбумин: 34 3,1
 Лактоферрин: 5,7 3,9
 Макроглобулин: 3,5 0,060
 Гликопротеин: 0,31
 Антитрипсин: 4

Рассчитать риск

Риск развития инфекционной патологии раннего неонатального периода:
 80% высокий

мера-Лемешова равен 8,984 ($p = 0,344$), что свидетельствует об отсутствии различий между моделью и реальными данными. Площадь под характеристической кривой для обучающей выборки составила $AUC = 0,943$ ($p < 0,001$), а для тестовой выборки $AUC = 0,938$ ($p < 0,001$).

Итоговое уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$P(\hat{Y}) = (1 + \exp(-(-10,18 + 1,08 \cdot x_1 + 0,16 \cdot x_2 + 0,85 \cdot x_3 - 2,44 \cdot x_4 + 1,94 \cdot x_5 - 0,53 \cdot x_6 + 1,06 \cdot x_7 + 0,22 \cdot x_8 - 0,80 \cdot x_9 + 2,53 \cdot x_{10} + 2,98 \cdot x_{11} + 2,10 \cdot x_{12} + 1,12 \cdot x_{13} - 2,05 \cdot x_{14} + 1,40 \cdot x_{15} + 1,25 \cdot x_{16} + 1,89 \cdot x_{17} + 1,78 \cdot x_{18} + 2,18 \cdot x_{19} + 0,87 \cdot x_{20} + 2,43 \cdot x_{21} + 1,47 \cdot x_{22} - 2,64 \cdot x_{23} + 3,26 \cdot x_{24} + 0,01 \cdot x_{25} + 0,08 \cdot x_{26} - 0,63 \cdot x_{27} - 0,31 \cdot x_{28} + 0,15 \cdot x_{29} + 0,02 \cdot x_{30} + 0,01 \cdot x_{31} - 0,12 \cdot x_{32})))^{-1}$$

Information about authors:

RENGE Lyudmila Vladimirovna, MD, PhD, assistant, the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine; deputy director in obstetrics and gynecology, Regional Perinatal Center, Novokuznetsk, Russia. E-mail: l.renge@mail.ru
 POLUKAROV Andrey Nikolaevich, MD, PhD, director, Regional Perinatal Center, Novokuznetsk, Russia. E-mail: apolukarov@gcom.ru
 VLASENKO Anna Egorovna, PhD, programming engineer, Regional Perinatal Center, Novokuznetsk, Russia. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru
 BAZHENOVA Lyudmila Grigorjevna, MD, PhD, head of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: l_bagenova@mail.ru
 ZORINA Raisa Michailovna, PhD, leading researcher, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

где $P(\hat{Y})$ — вероятность рождения ребенка с внутриутробной инфекцией, оценкой по шкале Apgar менее 8 баллов; x_1 — уровень гормона ХГЧ; x_2 — срок родов; x_3 — пол ребенка; x_4 — стимуляция окситоцином; x_5 — стимуляция простенон-гелем; x_6 — группа крови; x_7 — угроза прерывания беременности; x_8 — низкая плацентация; x_9 — обвитие пуповиной шеи плода; x_{10} — ожирение; x_{11} — миома; x_{12} — многоводие; x_{13} — бронхиальная астма; x_{14} — астенция; x_{15} — ЗВУР; x_{16} — гипертоническая болезнь; x_{17} — дистресс плода; x_{18} — маловодие; x_{19} — пролапс митрального клапана; x_{20} — гипотония; x_{21} — дискоординация родовой деятельности; x_{22} — гипотиреоз; x_{23} — крупный плод; x_{24} — мочекаменная болезнь; x_{25} — альбумин в сыворотке крови матери; x_{26} — α_2 -МГ в сыворотке крови матери; x_{27} — АБГ в сыворотке крови матери; x_{28} — α_1 -АТ в сыворотке крови матери; x_{29} — ЛФ в сыворотке крови матери; x_{30} — альбумин в околоплодной жидкости; x_{31} — α_2 -МГ в околоплодной жидкости; x_{32} — ЛФ в околоплодной жидкости.

Проведенное исследование легло в основу разработки компьютерной программы (рис.) расчета риска рождения детей с ВУИ (свидетельство о регистрации № 2015614787). Чувствительность, специфичность и прогностическая значимость построенной модели (коэффициент конкордации) 92,5 %.

Таким образом, разработана программа скринингового пренатального прогнозирования ВУИ, включающая клинические предикторы и показатели регуляторно-транспортных белков в крови беременных женщин и ОВ рожениц. Созданную программу расчета риска ВУИ рекомендуется применять антенатально, до интранатального периода. Разработанное программное приложение предназначено для врачей женских консультаций и акушерских стационаров, для управления состоянием конкретной пациентки. Согласно полученным данным, применение предложенной программы позволяет практически в 2 раза сократить расходы на исследования при их объективности — оценивается не сам факт носительства возбудителей инфекций, а именно риск развития ВУИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Vasiliev VV, Skripchenko NV, Romanova ES. Diagnosis and prognosis of some congenital infections in system «pregnant woman – fetus – child of the first year of life». *Russian Vestnik of Perinatology and Pediatrics*. 2013; 58(3): 92-97. Russian (Васильев В.В., Скрипченко Н.В., Романова Е.С. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе «беременная – плод – ребенок первого года жизни» // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58, № 3. С. 92-97.)
2. Makarov OV, Aleshkin VA, Savchenko TN. Infections in obstetrics and gynecology. Moscow: MEDpressinform, 2007; 16. Russian (Макаров О.В., Алешкин В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпрессинформ, 2007. 16 с.)
3. Dolgikh TI, Tirskaia Yul, Belkova TN. The calculation of clinical and economic effectiveness of the modified algorithm of examination of pregnant women for prenatal infections. *Klin. Lab. Diagn.* 2012; 9: 9. Russian (Долгих Т.И., Тирская Ю.И., Белкова Т.Н. Расчет клинико-экономической эффективности модифицированного алгоритма обследования беременных на внутриутробные инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 9. С. 9.)
4. Dolgikh TI, Belkova TN., Tirskaia Yul. Evaluation of cytokine regulation in the diagnostic algorithm for intrauterine infections in newborns from mothers at high risk. *Cytokines & Inflammation*. 2014, 13(1): 47-50. Russian (Долгих Т.И., Белкова Т.Н., Тирская Ю.И. Оценка цитокиновой регуляции в алгоритме диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных от матерей группы высокого риска // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13, № 1. С. 47-50.)
5. Banerjee A. Medical statistics in plain language. Moscow: Practical medicine 2007; 288. Russian (Банерджи А. Медицинская статистика понятным языком. М.: Практическая медицина, 2007. 288 с.)
6. Greiff L, Andersson M, Erjefalt JS, Svensson C, Persson CG. Loss of size-selectivity at histamine-induced exudation of plasma proteins in atopic nasal airways. *Clin. Physiol. Func. Imaging*. 2002; 22(1): 28-31.
7. Legrand D, Ellass E, Carpenter M, Mazurer J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell. Mol. Life Sci*. 2005; 62: 2549-2559.



Статья поступила в редакцию 26.09.2016 г.

Соловьев А.О., Долгих В.Т., Леонов О.В. Новичкова О.Н.

Омский государственный медицинский университет,

БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»,

г. Омск

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Предмет исследования – реакция воспаления у 55 пациентов, перенесших резекционные хирургические вмешательства по поводу злокачественных новообразований толстой кишки.

Цель исследования – сравнительная оценка воспалительной реакции в первые 24 часа после операций по поводу рака толстой кишки в условиях различных видов анестезии.

Методы: лабораторные, статистические.

Основные результаты. Уровни интерлейкинов 6, 10, С-реактивного белка в крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях многокомпонентной мультимодальной анестезии-аналгезии и неглубокой симпатической блокады, в первые сутки после вмешательства выше, чем у больных, оперированных в условиях ингаляционно-внутривенной анестезии и системного обезболивания после хирургического лечения. Уровни интерлейкинов 6, 10, С-реактивного белка в крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях многокомпонентной мультимодальной анестезии-аналгезии и неглубокой симпатической блокады, дополненной местной инфильтрационной анестезией, ниже, чем у больных, оперированных в условиях того же вида анестезии-аналгезии, но без применения местной инфильтрационной анестезии.

Область применения: анестезиологическая практика.

Выводы. Неглубокая симпатическая блокада усиливает, а местная инфильтрационная анестезия уменьшает реакцию воспаления в ранние сроки после резекционных хирургических вмешательств по поводу рака толстой кишки, сохраняя все преимущества мультимодальной анестезии-аналгезии как эффективного средства защиты от хирургического стресса.

Ключевые слова: рак толстой кишки; хирургический стресс; воспаление;

мультимодальная анестезия-аналгезия; местная инфильтрационная анестезия.

Solovjov A.O., Dolgikh V.T., Leonov O.V., Novichkova O.N.

Omsk State Medical University,

Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk

COMPARATIVE EVALUATION OF INFLAMMATORY RESPONSE IN DIFFERENT TYPES OF ANESTHESIA FOR COLON CANCER SURGERY

Objective – to evaluate the inflammatory response within the first 24 hours postoperative period in patients who underwent resection surgery for colon cancer under different types of anesthesia.

Methods: laboratory, statistics.

Results. Levels of interleukin 6, 10, C-reactive protein in the blood of patients operated on for colon cancer under multicomponent multimodal anesthesia, analgesia and superficial sympathetic blockade in the first 24 postoperative hours are higher than in patients operated on under inhalation-intravenous anesthesia and systemic pain relief after the surgery. Levels of interleukin 6, 10, C-reactive protein in the blood of patients operated on for colon cancer under multicomponent multimodal anesthesia, analgesia and superficial sympathetic blockade, supplemented with local infiltration anesthesia, are lower than those of patients operated under the same type of anesthesia-analgesia, but without the local infiltration anesthesia.

Conclusions. Superficial sympathetic blockade enhances and local infiltration anesthesia reduces the inflammatory response early after the resection surgery for colon cancer, keeping all advantages of multimodal analgesia-anesthesia as an effective means of protection against surgical stress.

Key words: colon cancer; surgical stress; inflammatory response; multimodal anesthesia; analgesia;

local infiltration anesthesia.

Реакция на любое повреждение, в том числе на хирургическое вмешательство, определяется как стресс — реакция, стресс — ответ [1]. Этот ответ является частью системной реакции на повреждение, включающей в себя эндокринные, иммунологические и гематологические эффекты [2]. Эти эффекты широки по диапазону и разнообразны по природе

своих проявлений. Они подразумевают активацию симпатической нервной системы, эндокринный ответ, иммунологические и гематологические изменения. Хирургическая травма и операционный стресс, как и филогенетически выработанная реакция на травму вообще, призваны помочь выжить макроорганизму после получения повреждения и в дальнейшем справиться с потерями, в первую очередь, за счёт собственных запасов энергии. Однако на современном этапе развития медицины стресс — ответ не рассматривается как абсолютно необходимый. Более того, считается, что в условиях хирургической травмы больший вред приносит не столько само повреждение, сколько

Корреспонденцию адресовать:

СОЛОВЬЕВ Андрей Олегович,

644109, г. Омск, ул. Ярослава Гашека 1, кв. 55.

Тел.: +7-913-616-03-26.

E-mail: solovevandru@mail.ru

ко следующая за ним реакция организма. В этой связи были предприняты попытки подавить ответные реакции на стресс в хирургии и оценить полученные результаты [2-5]. В течение последних 15-20 лет пристально изучается потенциально выгодное влияние регионарных методик защиты от стресса на исход лечения [6-10]. В то же время, активное изучение местной и общей воспалительной реакции позволяет по-новому взглянуть на вопросы хирургического стресса [1, 4, 11]. Это относится и к хирургическому лечению пациентов со злокачественных новообразований толстой кишки в виду травматичности самих операций и неуклонного роста заболеваемости колоректальным раком.

В России по сравнению с Западной Европой реже диагностируются злокачественные новообразования толстой кишки (23,8 против 33,1 на 100 тыс. населения). Однако уровень смертности при данной патологии в России на 27,7 % выше, чем в целом в странах Западной Европы (15,2 и 11,9 на 100 тыс. населения, соответственно). Этот факт может указывать на проблемы диагностики и качества лечения, в первую очередь, хирургического. Вопросы защиты пациента во время высокотравматичных операций на толстой кишке обсуждаются достаточно давно. Нейроаксиальные методы, включенные в схемы анестезии/аналгезии во время самого хирургического лечения, пользуются заслуженным приоритетом в fast track recovery after surgeon. Вопросы послеоперационной аналгезии требуют дальнейшего более углубленного обсуждения [12].

Симпатическая блокада предотвращает афферентацию через задние рога спинного мозга в супраспинальные структуры, предупреждая возникновение древнейшей реакции «напали — мобилизуйся — убегай». В случае включения элементов этой блокады в систему интраоперационной защиты у пациентов значительно менее выражена метаболическая реакция. Это происходит за счет снижения или предотвращения активации оси «гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников» [9]. Продлённая симпатическая блокада и в раннем послеоперационном периоде дает очень хорошую аналгезию, что способствует ранней активизации пациентов, уменьшению выраженности пареза кишечника [10]. Однако, как ни парадоксально, на фоне этого благополучия и ожидаемых в части исхода лечения бенефиций в литературе нет достоверных данных о преимуществах схем с симпатическими продлёнными техниками над системной аналгезией [13].

Тем не менее, еще в 50-х годах прошлого столетия было обосновано, что, наряду с симпатической афферентацией, имеется ещё один путь стимуляции супраспинальных структур, способный привести к развитию клинической картины хирургического стресса. Уже через несколько минут после первичной альтаерации, индуцированной воздействием флаогенного фактора, высвобождающиеся, в первую очередь, из тучных клеток биологически активные вещества запускают сосудистые реакции в очаге воспаления [10, 14]. В интервале от 3 до 24 часов определяющим фактором выраженности воспалительной реакции является равновесие между воспалительными и противовоспалительными цитокинами. Дальнейшее течение воспалительного процесса (в интервале от 24 до 72 часов) определяется позитивными белками острой фазы, в частности уровнем в сыворотке крови С-реактивного белка [12]. Повышенный уровень белков острой фазы вслед за увеличенным содержанием провоспалительных интерлейкинов свидетельствует о том, что воспалительный процесс перестал быть исключительно местным. Именно в эти сроки выявляются лейкоцитоз, лихорадка, ацидоз и др., а применение малоинвазивных технологий зачастую не приводит к ожидаемому уменьшению стресс-ответа организма [12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ОмГМУ Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013), выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

В исследование включены 3 группы пациентов, перенесших резекционные операции по поводу злокачественных новообразований толстой кишки. Гендерное разделение не проводилось. Возраст пациентов колебался от 57 до 74 лет. В сыворотке крови определяли уровни С-реактивного белка, интерлейкинов IL-6, IL-10 (использовали наборы для иммуноферментного определения концентрации интерлейкинов в сыворотке крови человека ЗАО «Вектор — БЕСТ») в трех исследовательских точках: 60 минут, 12 часов и 24 часа послеоперационного периода.

В первой группе (n = 20) пациенты получали постоянную инфузию смеси 0,005 % раствора фен-

Сведения об авторах:

СОЛОВЬЕВ Андрей Олегович, аспирант, кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; зав. отделением анестезиологии и реанимации, БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск, Россия. E-mail: solovjevandr@mail.ru

ДОЛГИХ Владимир Терентьевич, доктор мед. наук, профессор, засл. деятель науки РФ, зав. кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: prof_dolgich@mail.ru

ЛЕОНОВ Олег Владимирович, доктор мед. наук, зам. главного врача по НПР, БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск, Россия. E-mail: leonov_oleg@mail.ru

НОВИЧКОВА Ольга Николаевна, врач, отделение анестезиологии и реанимации, БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск, Россия. E-mail: novichkova_on@mail.ru

танила (фентанил, ФГУП «ГосЗМП»), 0,1 % раствора эпинефрина гидрохлорида (адреналина гидрохлорид – Виал, Shandong Shenglu Pharmaceutical Co., Ltd), 0,2 % раствора ропивакаина (наропин, Astra Zeneca), входившую в состав схемы мультимодальной анестезии-аналгезии, при помощи насосной станции SpaseCom.

Во второй группе ($n = 20$) в качестве анальгетика использовали промедол (до 80 мг/сут внутримышечно). Дополнительно пациенты обеих групп получали парацетамол (3,0/сут внутривенно). Качество анальгезии оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В течение всего периода наблюдения уровень анальгезии по ВАШ не превышал 3 балла.

Пациенты третьей группы ($n = 15$) также получали мультимодальную анестезию-аналгезию во время оперативного вмешательства с продолженным введением трехкомпонентной смеси после операции. Дополнительно перед началом оперативного вмешательства выполняли местную инфильтрационную анестезию (30 ± 5 мл 0,2 % раствора ропивакаина) кожи и подкожной жировой клетчатки в месте хирургического доступа.

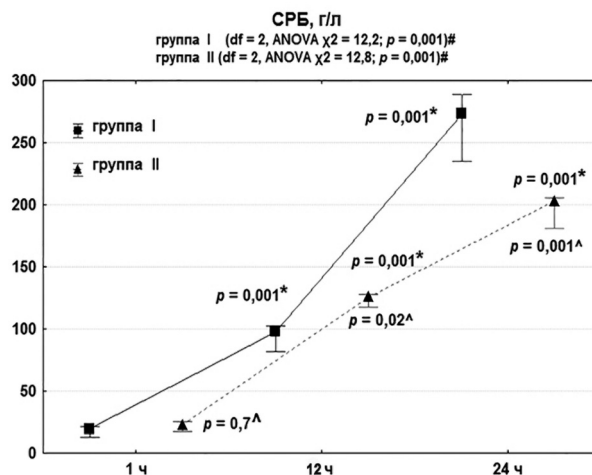
Проверку статистических гипотез проводили с использованием программы Statistica 8.0, согласно требованиям к анализу количественных данных. В силу небольших выборок, отличного от нормального распределения и неравенства дисперсий, использовали непараметрические методы парного (критерий Манна-Уитни для независимых выборок и Вилкоксона – для зависимых выборок) и множественного сравнения (ANOVA Фридмана). Числовые значения представлены как медиана (Me), нижний (QL) и верхний (QH) квартили. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение первых суток после оперативного лечения у всех оперированных пациентов было выявлено повышенное содержание в сыворотке крови одного из белков острой фазы – С-реактивного белка (рис. 1). В первой исследовательской точке значения этого показателя были близки в 1-й и 2-й группах, превышая верхнюю границу референтных интервалов приблизительно в 2 раза. Через 12 часов этот показатель в группах был превышен в среднем в 10 раз. К концу первых суток уровень С-реактивного белка превышал верхнюю границу нормы у пациентов с системным обезболиванием в 20 раз, а у пациентов с симпатической блокадой – почти в 30 раз.

Рисунок 1
Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях мультимодальной анестезии (группа I) и ингаляционно-внутривенной анестезии (группа II) в различные сроки послеоперационного периода

Figure 1
The content of C-reactive protein in the serum of patients operated on for colon cancer under multimodal anesthesia (group I) and inhalation-intravenous anesthesia (group II) at different time points of the postoperative period



Через 1 час после окончания оперативного вмешательства уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов 1-й группы превышал на 67 % аналогичный показатель 2-й группы (рис. 2). Через 12 часов уровень этого цитокина в 1-й группе сохранял тенденцию к значительному росту, превышая аналогичный показатель во 2-й группе на 73 %. Через сутки после хирургического вмешательства в основной группе уровень IL-6 несколько снизился по сравнению с предыдущей исследовательской точкой, однако по-прежнему превышал аналогичный показатель во 2-й группе на 54 %.

Уровень IL-10 в сыворотке крови пациентов 1-й группы в первой исследовательской точке превышал на 33 % уровень IL-10 у пациентов 2-й группы (рис. 3). Через 12 часов отмечалась тенденция к его снижению, хотя он по-прежнему превышал на 58 % уровень IL-10 у пациентов 2-й группы, а через сутки – на 23 %.

Уровень провоспалительного цитокина IL-6 в сыворотке у пациентов 3-й группы, дополнительно по-

Information about authors:

SOLOVJOV Andrey Olegovich, MD, PhD student, department of pathophysiology, clinical pathophysiology, Omsk State Medical University; head of the intensive care department, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia. E-mail: solovjevandr@mail.ru

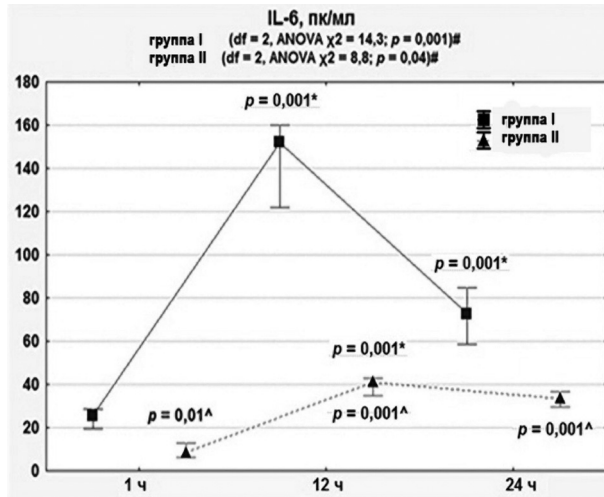
DOLGIKH Vladimir Terentjevich, MD, PhD, professor, honored scientist of the Russian Federation, head of the department of pathophysiology, clinical pathophysiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: prof_dolgich@mail.ru

LEONOV Oleg Vladimirovich, MD, PhD, head of the science department, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia. E-mail: leonov_oleg@mail.ru

NOVICHKOVA Olga Nikolaevna, MD, Intensive Care Department, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia. E-mail: novichkova_on@mail.ru

Рисунок 2
Содержание интерлейкина IL-6 в сыворотке крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях мультимодальной анестезии (группа I) и ингаляционно-внутривенной анестезии (группа II) в различные сроки послеоперационного периода

Figure 2
The content of IL-6 in the serum of patients operated on for colon cancer under multimodal anesthesia (group I) and inhalation-intravenous anesthesia (group II) at different time points of the postoperative period



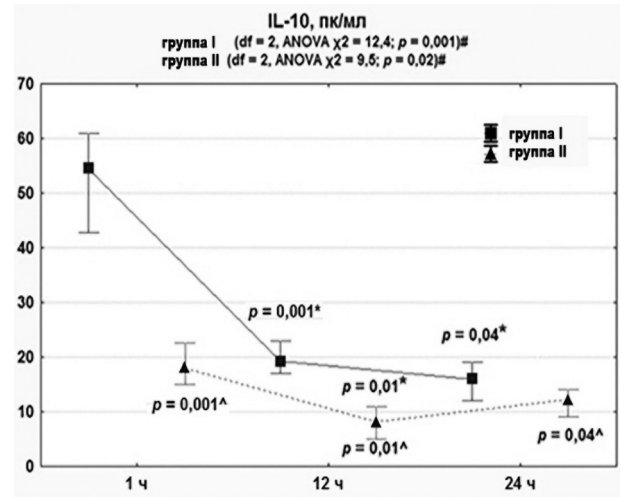
лучивших местную анестезию перед проведением хирургического доступа (рис. 4), через час после операции был ниже на 142,1 %, чем в группе с применением мультимодальной анестезии, и не выходил за пределы допустимых значений. Уровень IL-6 в группе пациентов 3-й группы (мультимодальная анестезия + местная анестезия) оказался ниже, чем у пациентов 1-й группы (мультимодальная анестезия): через 12 часов после операции на 23 %, а через 24 часа — на 18 %.

Содержание IL-10 в сыворотке крови (рис. 5) пациентов 3-й группы (мультимодальная анестезия + местная анестезия) через 1 час после операции был ниже, чем у пациентов 1-й группы (мультимодальная анестезия) на 86 %, а через 12 часов, напротив, выше на 28 %. Через 24 часа разница составила уже 34 % «в пользу» 3-й группы.

На основании анализа полученных данных можно утверждать, что у пациентов 1-й группы, где в схему послеоперационной аналгезии включена неглубокая симпатическая блокада, отмечается более выраженная воспалительная реакция, маркером которой являются значительно более высокие значения сывороточного IL-6. С учётом того, что кровь для исследования забиралась из подключичной вены, можно утверждать, что воспалительная реакция перестаёт быть исключительно местной, происходит выход цитокинов из зоны альтерации в сосудистое русло с последующим вероятным развитием «цитокиновой бури». Более высокую концентрацию IL-10 у пациентов 1-й

Рисунок 3
Содержание интерлейкина IL-10 в сыворотке крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях мультимодальной анестезии (группа I) и ингаляционно-внутривенной анестезии (группа II) в различные сроки послеоперационного периода

Figure 3
The content of IL-10 in the serum of patients operated on for colon cancer under multimodal anesthesia (group I) and inhalation-intravenous anesthesia (group II) at different time points of the postoperative period



группы можно объяснить попыткой организма уменьшить выраженность воспалительной реакции, локализовать её в месте повреждения.

Значительное увеличение концентрации С-реактивного белка (одного из основных показателей выраженности воспалительной реакции) к концу первых суток послеоперационного периода на фоне индукции интерлейкином IL-6 синтеза белков острой фазы у пациентов 1-й группы можно объяснить отсутствием «контролирующего» действия гиперкортизолеми [11].

При проведении дополнительно инфильтрационной анестезии места предстоящего хирургического доступа снижается концентрация основного провоспалительного цитокина IL-6. Происходит это, вероятно, не только за счет увеличения концентрации основного противовоспалительного интерлейкина IL-10, но и за счет прямого торможения вследствие инфильтрации местным анестетиком активности клеток, выделяющих медиаторы воспаления и являющихся клетками-мишенями для цитокинов.

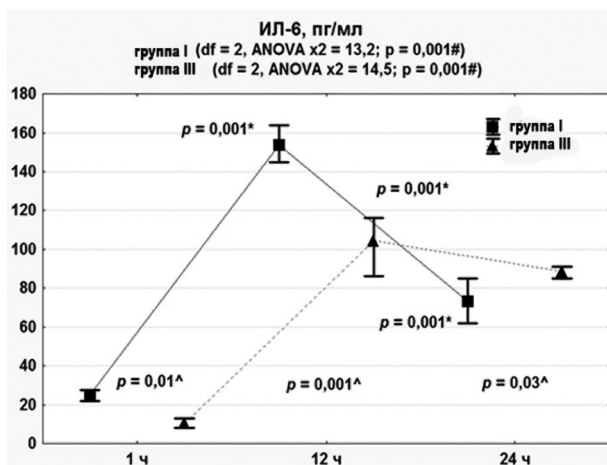
Сохранность уровня IL-6 в первый час после операции у пациентов 3-й группы (мультимодальная анестезия + местная анестезия) в пределах допустимых значений дает основание предположить, что повышенная активность начального звена цитокинового каскада (IL-6, TNF α) отсутствует. Более низкие, чем у пациентов, которым дополнительно к симпатической блокаде не проводилась местная анестезия, концентрации в крови IL-6 в более поздние сроки после-

Рисунок 4

Содержание IL-6 в сыворотке крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях мультимодальной анестезии (группа I, мультимодальная анестезия – аналгезия) и мультимодальной анестезии, дополненной местной анестезией (группа III, мультимодальная анестезия – аналгезия + местная анестезия) в различные сроки послеоперационного периода

Figure 4

The content of IL-6 in the serum of patients operated on for colon cancer in a multimodal anesthesia (group I, multimodal anesthesia – analgesia) and multimodal anesthesia supplemented with local anesthesia (group III, multimodal anesthesia – analgesia + local anesthesia) at different time points of the postoperative period



периода дают основание предположить, что повреждённые клетки не выделяют медиаторы в количествах, необходимых для старта выраженной воспалительной реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

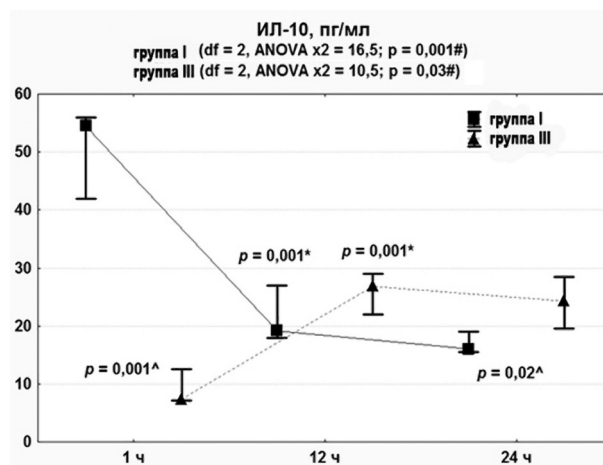
Хирургический стресс-ответ опасен для пациента своими непредсказуемыми последствиями. Непредсказуемы они по той причине, что разнообразные медицинские технологии, применяемые как варианты антистрессовой защиты, способны изменять эту реакцию, изолированно влияя на различные звенья её реализации. Ослабление или прекращение действия одного из защитных физиогенетических факторов может привести к гиперреактивности другой. Выраженная воспалительная реакция в раннем послеоперационном периоде хирургического лечения новооб-

Рисунок 5

Содержание IL-10 в сыворотке крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях мультимодальной анестезии (группа I, мультимодальная анестезия – аналгезия) и мультимодальной анестезии, дополненной местной анестезией (группа III, мультимодальная анестезия – аналгезия + местная анестезия) в различные сроки послеоперационного периода

Figure 5

The content of IL-10 in the serum of patients operated on for colon cancer under a multimodal anesthesia (group I, multimodal anesthesia – analgesia) and multimodal anesthesia supplemented with local anesthesia (group III of, multimodal anesthesia – analgesia + local anesthesia) at different time points of the postoperative period



разований толстой кишки развивается, в том числе, и по этому механизму — симпатическая блокада во время операции вносит существенный вклад в ее развитие. Чем травматичнее операция, тем больше медиаторов воспаления освободится из поврежденных клеток, тем более выражена будет активация цитокинового звена и тем большей будет вероятность генерализации воспалительного процесса в условиях отсутствия противовоспалительного действия гиперкортизолеми. Длительность альтерации также способствует указанным процессам в силу возможности развития эффекта «взвинчивания». Применение местной инфильтрационной анестезии в дополнение к неглубокой симпатической блокаде уменьшает выраженность воспалительной реакции, сохраняя все преимущества мультимодальной анестезии-аналгезии как эффективного средства защиты от хирургического стресса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Weledji EP. Cytokines and postoperative hyperglycemia – from Claude Bernard to ERAS. *Int J Surg Research*. 2014; 3(1): 1-6.
2. Kessler J, Marhofer P, Hopkins PM, Hollmann MW. Peripheral regional anaesthesia and outcome: lessons learned from the last 10 years. *Br J Anaesth*. 2015; 114(5): 728-745.
3. Weledji EP, Accob JC. The systemic response to surgical trauma – a review. *East Afr J Surg*. 2012; 17(2): 3-12.
4. Weledji EP. Cytokines and metabolic response to surgery. *J Clin Cell Immunol*. 2014; 5(1): 1-5.
5. Van Liver F, van der Geest PJ, Hoeks SE, van Gestel YR, Holl JW, Sin DD et al. Epidural analgesia is associated with improved health outcomes of surgical patients with COPD. *Anesthesiology*. 2011; 115: 315-321.

6. Leslie K, Miles P, Devereaux P, Williamson E, Rao-Melancini P, Forbes A et al. Neuraxial block, death and serious cardiovascular morbidity in the POISE trial. *Br J Anaesth*. 2013; 111: 382-390.
7. Guay J, Choi PT, Surech S, Albert N, Kopp S, Pace NL. Neuraxial anesthesia for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews. *Anesth Analg*. 2014; 119(3): 716-725.
8. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yen CC, Sheen MJ et al. Comparison of the effect of thoracic epidural analgesia and i. v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colon surgery. *Br J Anaesth*. 2006; 97(5): 640-646.
9. Halaby WJ, Kang CY, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills S, Stamos MJ et al. Epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery: a nationwide analysis of use and outcomes. *JAMA Surg*. 2014; 149(2): 130-136.
10. Day A, Smith R, Jourdan I, Fawcett WW, Scott M, Roccal T. Retrospective analysis of the effect of postoperative analgesia on survival in patients after laparoscopic resection of colorectal cancer. *Br J Anaesth*. 2012; 109(1): 185-190.
11. Adas G, Kemik A, Adas M. Metabolic and inflammatory responses after ERCP. *Int J of Biomed Science*. 2013; 9(4): 237-242.
12. Forget P, De Kock M. Perspectives in anaesthesia for cancer surgery. *J Cancer Res. Clin. Oncol*. 2014; 140(1): 353-359.
13. Jackson RS, Amdur RL, White JC, Macsata RA. Hyperglycemia is associated with increased risk of morbidity after colectomy for cancer. *J Am Coll Surg*. 2012; 241(1): 68-80.
14. Gupta G, Björnsson A, Fredriksson M, Halbućk O, Eintrei C. Reduction of mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but non colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in Central Sweden. *Br J Anaesth*. 2011; 107(2): 196-203.

Статья поступила в редакцию 4.10.2016 г.

Ефимова А.Р., Дроздова О.М.

Кемеровский государственный медицинский университет,
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области»,
г. Кемерово

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Предмет исследования (наблюдения). Изучена многолетняя динамика заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ) в Кемеровской области с 1993 по 2015 годы, проведено исследование на наличие ДНК боррелий у клещей, собранных в природе и снятых с пострадавшего населения.

Цель исследования – изучить эпидемиологические закономерности распространения ИКБ на современном этапе в Кемеровской области.

Методы исследования. Использованы метод ретроспективного эпидемиологического анализа, статистические методы, иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция.

Основные результаты. Изучены эпидемиологические закономерности распространения иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) на территории Кемеровской области. Установлен высокий уровень заболеваемости с тенденцией к росту. Максимальная инцидентность зарегистрирована у сельского населения и лиц старше 41 года. Северные территории области отличались высокой частотой укусов людей, высокой численностью и инфицированностью клещей рода Ixodes. ДНК боррелий обнаружены у 35,46 ± 6,26 % клещей, собранных в природе, и у 32,56 ± 10,60 % снятых с пострадавшего населения.

Область их применения. Практическое здравоохранение.

Выводы. Заболеваемость ИКБ, частота укусов и доля инфицированных клещей существенно отличались на разных территориях области, что предполагает дифференцированный подход к организации профилактических мероприятий.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы; заболеваемость; территории риска; группы риска; профилактика.

Efimova A.R., Drozdova O.M.

Kemerovo State Medical University,
Center of Hygiene and Epidemiology in Kemerovo region, Kemerovo

MODERN PECULIARITIES OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS EPIDEMIOLOGY IN KEMEROVO REGION

The study long-term dynamics of Lyme Borreliosis incidence within the territory of Kemerovo region since 1993 to 2015 years. Borrelia DNA has been detected in a ticks picked in the wild and removed from affected civilians.

Objective – to establish the epidemiologic patterns of Lyme Borreliosis spread in the Kemerovo region.

Methods. Retrospective epidemiological analysis, enzyme immunoassay (ELISA), polymerase chain reaction and different statistics.

Results. Epidemiological pattern of ixodic tick-borne borreliosis spread in the territory of the Kemerovo region has been investigated. High incidence of the disease with the trend to increasing has been detected. Maximum incidence was registered among the rural population and citizens aged over 41. Northern areas of the region were noted for high bitings occurrence, abundance and contamination of Ixodes ticks. Borrelia DNA was detected in 35,46 ± 6,26 % ticks.

Conclusions. Ixodic tick-borne borreliosis incidence rate, bitings occurrence and contaminated ticks percentage differ considerably in different areas of the region, which determines a differentiated approach to preventive measures arrangement.

Key words: *Lyme Borreliosis; epidemiology; incidence; risk areas; risk groups; prevention.*

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) относятся к числу инфекций, диагностика и регистрация которых стала возможной только в конце прошлого столетия. За прошедшие годы выявлены основные закономерности распространения инфекций в природных очагах и человеческой популяции. Ведущее эпидемическое значение на территории России имеют два вида клещей рода *Ixodes* (*I. persulcatus* и *I. ricinus*), характеризующиеся чрезвычайно широким кругом прокормителей и наибольшей агрессивностью по отношению к человеку и домашним плотоядным. Установлена трансфазовая передача боррелий у большинства иксодовых клещей, обитающих в Сибирском регионе при отсутствии трансвариальной передачи возбудителей в отличие от вируса клещевого энцефалита [1-3]. Ареал возбудителей ИКБ в России совпадает с ареалами иксодовых клещей [2-4]. Случаи заболевания регистрируются более чем в 70 субъектах страны [4-6], чаще в лесной и лесостепной зонах и практически повсеместно частота выявления боррелиозов имеет тенденцию к росту, в том числе на территории Сибири [1, 5, 6].

Кемеровская область (КО) входит в состав Сибирского федерального округа, располагается на юго-востоке Западной Сибири. Два горных хребта — Салаирский кряж и Кузнецкий Алатау — ограничивают Кузнецкую котловину. Равнинные ландшафты Кузнецкой котловины представлены темнохвойными, мелколиственными лесами, луговыми степями с березовыми колками и разнотравьем. Ландшафты предгорий и гор представлены черневой тайгой, светлохвойными березовыми лесами, кедрово-пихтовыми лесами и горной тайгой. Административно область делится на 19 районов, большинство из которых располагаются в нескольких (2-3) природных ландшафтах [7, 8], эндемичных по природно-очаговым инфекциям.

Вся территория области является ареалом обитания клещей *Ixodes persulcatus*, с которыми связана передача человеку возбудителей разных заболеваний вирусной, риккетсиозной, бактериальной и протозойной этиологии [1, 2, 6, 9]. Наиболее распространены являются ИКБ. Официально заболевания регистрируются в Кемеровской области с 1993 года. Антропогенная трансформация природной среды, изменения социально-экономических условий жизни населения, оптимизация профилактических и противоэпидемических мероприятий определили изменения эпидемиологических закономерностей распространения ИКБ в последние годы.

Корреспонденцию адресовать:

ЕФИМОВА Анна Роняевна,
650099, г. Кемерово, пр. Шахтеров, 42-17,
Тел.: (8-384-2)-36-81-57, 8-908-945-15-86.
E-mail: annapralich1@mail.ru

Цель исследования — изучить эпидемиологические закономерности распространения ИКБ на современном этапе в Кемеровской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование заболеваемости ИКБ в Кемеровской области. Использованы данные форм официальной отчетности Управления Роспотребнадзора по Кемеровской области за период с 1993 по 2015 год. В материалы исследования включены 3609 карт эпидемиологического обследования очагов. Частоту покусов оценивали при анализе более 1 млн. (1054677) обращений жителей в медицинские организации (МО) области за 1993-2015 годы.

Исследовано 7200 экземпляров клещей, собранных в природе, и 130, снятых с людей на наличие ДНК боррелий в 2010-2015 гг., в полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием тест-систем производства «Интерлабсервис» (ЦНИИЭИМ).

Иммуноферментный метод использован для обнаружения антител классов IgM и IgG к возбудителям боррелиозов с подозрением на клещевые инфекции у 3518 пациентов за 2011-2015 гг. Всего зарегистрировано 1134 больных с ИКБ. Диагноз подтвержден при лабораторном исследовании с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» и ООО «Омникс» у 783 пациентов (69,02 %), и 351 (30,95 %) поставлен на основании типичных клинических проявлений.

При анализе полученных материалов и графическом оформлении использовали пакет прикладных программ Microsoft®Office Excel 2010. Доверительные интервалы интенсивных показателей рассчитывали для доверительной вероятности 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

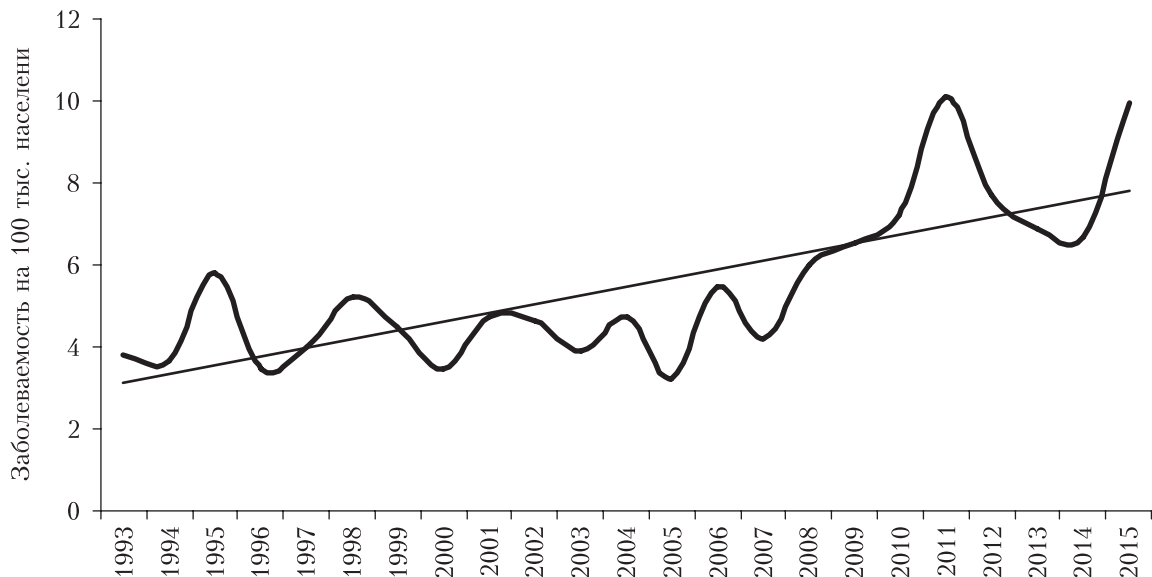
За период с 1993 по 2015 годы в Кемеровской области зарегистрировано 3609 случаев ИКБ. Средний многолетний показатель заболеваемости ИКБ составил 10,23 ‰ [95% ДИ = 9,08-11,37]. Максимальный уровень инцидентности зарегистрирован в 2010 году (10,11 ‰ [95% ДИ = 9,01-11,30]), минимальный — в 2005 (3,22 ‰ [95% ДИ = 2,61-3,97]). В многолетней динамике заболеваемости установлена умеренная тенденция к росту ($T_{пр} = +3,89\%$) (рис. 1.).

В распространении инфекции за 23 года выделено два этапа, отличавшихся интенсивностью и разнонаправленными тенденциями заболеваемости ИКБ.

Первый период (1993-2005 гг.) отличался низкой заболеваемостью, средний многолетний показатель ИКБ составил 4,24 ‰ [95% ДИ = 3,50-5,04]. Динамика распространения отличалась относительной стабильностью ($T_{пр} = -0,32\%$). Средние многолет-

Рисунок 1
Многолетняя динамика заболеваемости ИКБ в Кемеровской области за 1993–2015 гг.

Figure 1
Long-term dynamics of the incidence of Lyme Borreliosis in the Kemerovo region for the 1993–2015



ние показатели ИКБ у сельского и городского населения не имели существенных различий (4,94 ‰ [95% ДИ = 4,14-5,76] и 4,08 ‰ [95% ДИ = 3,33-4,84]).

Второй период (2006–2015 гг.) характеризовался выраженной тенденцией к росту ИКБ (Тпр. = 4,92 %). Среднемноголетняя инцидентность выросла в 1,5 раза по сравнению с первым периодом (7,07 ‰ [95% ДИ = 6,13-8,08]). Рост заболеваемости ИКБ в этом периоде сопровождался увеличением роли сельского населения, инцидентность среди которого выросла в 2,3 раза — с 4,94 ‰ [95% ДИ = 4,14-5,76] до 11,32 ‰ [95% ДИ = 10,16-12,53]. Уровень ИКБ у городского населения существенно не изменился. В определенной мере динамика заболеваемости обусловлена улучшением диагностики и увеличением количества обследованных пациентов.

У населения разных возрастных групп заболеваемость ИКБ была неодинаковой. Максимальные уровни установлены у лиц старше 61 года и от 41 до 60 лет, средние многолетние показатели составили 14,80 ‰ [95% ДИ = 11,60-18,61] и 10,25 ‰ [95% ДИ = 8,09-12,70], соответственно (рис. 2). Минимальные показатели зарегистрированы у лиц более молодого возраста и были ниже средней многолетней заболеваемости ИКБ в КО.

Не установлено различий в частоте ИКБ у мужского и женского населения. Средняя многолетняя заболеваемость мужчин составила 9,37 ‰ [95% ДИ = 7,78-11,18], женщин — 6,70 ‰ [95% ДИ = 5,46-8,13].

Инфицирование населения, как правило, происходило при неорганизованном отдыхе (30,2 %), на дачах (26,1 %) и при сборе дикоросов (24,4 %). Указанные обстоятельства определили две трети всех заболеваний ИКБ. Относительно редко отмечены такие обстоятельства заражения как охота, рыбалка (5,2 %), посещение кладбищ (4,0 %). Причины, связанные с профессиональной деятельностью непосредственно в природном очаге, в последние десятилетия не имели большого значения и составили менее 3 %.

Более половины выявленных случаев ИКБ (64,71 ± 6,69 %) были представлены эритемными формами.

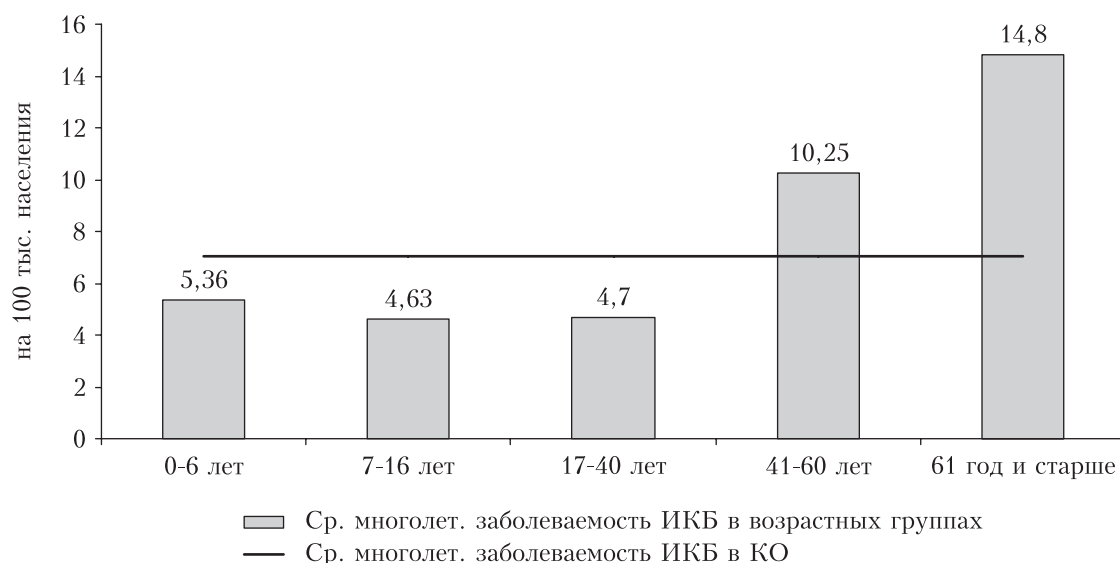
Ежегодно по поводу присасывания клещей в медицинские организации обращалось около 40 тыс. человек. Средний многолетний показатель частоты укусов населения клещами в изучаемый период составил 1450,67 ‰ [95% ДИ = 1409,77-1436,77]. Максимальное число пострадавших зарегистрировано в 1999 году — 69230 человек (2318,96 ‰ [95% ДИ = 2301,92-2336,09]), минимальное в 2014 году — 22242 человека (813,51 ‰ [95% ДИ = 802,90-824,23]). В первом периоде население в 1,3 раза чаще подвергалось нападению клещей, чем во втором (1601,41 ‰ [95% ДИ = 1605,87-1634,65] и 1202,35 ‰ [95% ДИ = 1189,67-1215,33], соответственно). Частота укусов сельского населения была в 2,5 раза больше, чем городского. Средние многолетние показатели были равны 2966,12 ‰ [95% ДИ = 2919,16-3015,43]) и 1179,15 ‰ [95% ДИ = 1165,38-1193,94]. Установ-

Сведения об авторах:

ЕФИМОВА Анна Роньевна, врач-вирусолог, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области»; аспирант, кафедра эпидемиологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: annapralich1@mail.ru

ДРОЗДОВА Ольга Михайловна, доктор мед. наук, профессор, кафедра эпидемиологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Рисунок 2
Заболеваемость ИКБ в разных возрастных группах в Кемеровской области 2006–2015 гг.
Figure 2
The incidence of Lyme Borreliosis in different age groups in the Kemerovo region 2006–2015



лена умеренная тенденция снижения частоты укусов клещами населения области ($T_{\text{пр}} = -2,52$), что обусловлено ежегодным ростом акарицидных обработок территорий риска нападения клещей (с 633 га в 2007 году до 1730 га в 2015 году), настороженностью населения в результате активной санитарно-просветительной работы, применении репеллентов и т.д.

Внутригодовая динамика укусов и заболеваемости ИКБ имела строгую сезонную закономерность. Первые случаи нападения клещей регистрировались в конце марта, начале апреля и количество их возрастало до максимальных цифр в конце мая, начале июня. Максимальное число заболевших ИКБ приходилось на конец июня. Внутригодовая динамика присасывания клещей отличалась постепенным снижением их в июле, начале августа. Единичные случаи нападения клещей на людей регистрировались в сентябре и даже в конце октября (рис. 3). Количество укусов зависело от природно-климатических условий. Так, 2014 год отличался затяжной и холодной весной, что определило относительно редкие посещения населением природных очагов и обусловило в 2 раза более низкую частоту присасывания клещей в конце мая и начале июня по сравнению с 2015 годом (4087 и 1949 обращений пострадавших за медицинской помощью).

Численность пострадавших людей неравномерно распределялась по территории области. Чаще их выявляли в северных районах: Тисульском (средний многолетний показатель частоты укусов $6873,9 \text{ ‰}$ [95%

ДИ = $6566,47-7221,20$]), Ижморском ($6762,5 \text{ ‰}$ [95% ДИ = $6361,02-7231,31$]), Тяжинском ($5863,6 \text{ ‰}$ [95% ДИ = $5566,83-6147,68$]). Эти территории располагаются в зоне мелколиственных, светлохвойных и березовых лесов, черневой тайги предгорий, и отличаются развитым сельским хозяйством. Гораздо реже укусы клещей отмечали на юге области и в центральной её части, в зоне лесостепи с березовыми колками и разнотравьем, горных кедрово-пихтовых лесов и высокогорий, к которым относятся районы: Ленинск-Кузнецкий ($307,3 \text{ ‰}$ [95% ДИ = $280,43-342,01$]), Беловский ($421,0 \text{ ‰}$ [95% ДИ = $391,88-459,44$]), Новокузнецкий ($654,6 \text{ ‰}$ [95% ДИ = $635,35-678,12$]). Такие различия связаны с количеством клещей на разных территориях и разными видами производственной деятельности. В южных районах области средняя численность клещей меньше по сравнению с северными и составила за сезон, соответственно, 39,4 и 54 экземпляра на фл/км.

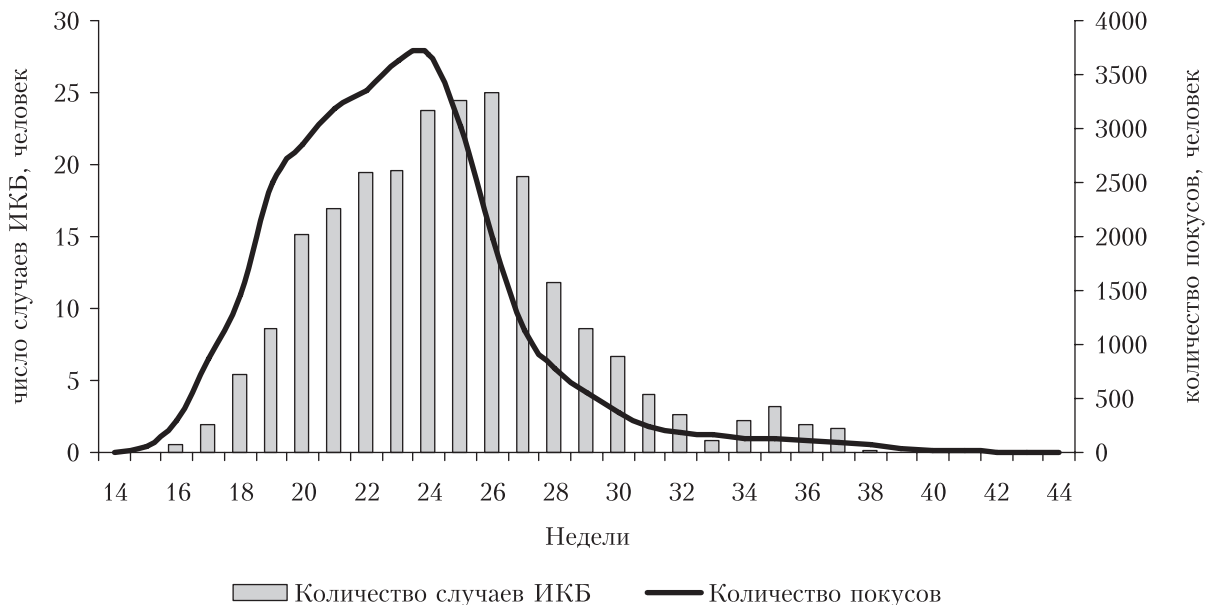
Частота нападения клещей во многом определяла инцидентность ИКБ у населения в различных административных районах. Максимальными уровнями заболеваемости отличались территории с высокой частотой укусов населения клещами. В Тяжинском районе средняя многолетняя заболеваемость ИКБ составила $26,82 \text{ ‰}$ [95% ДИ = $25,04-28,68$], в Тисульском — $12,27 \text{ ‰}$ [95% ДИ = $10,95-13,65$], в Ижморском — $14,86 \text{ ‰}$ [95% ДИ = $13,41-16,34$]. Минимальная инцидентность отмечалась в Беловском (средняя многолетняя заболеваемость — $0,86 \text{ ‰}$ [95% ДИ = $0,53-1,32$]), Ленинск-Кузнецком ($1,96 \text{ ‰}$ [95%

Information about authors:

EFIMOVA Anna Roniaevna, MD, virologist, Center of Hygiene and Epidemiology in the Kemerovo Region; PhD Student, department of epidemiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: annapralich1@mail.ru

DROZDOVA Olga Michailovna, MD, PhD, professor, department of epidemiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Rus-

Рисунок 3
Внутригодовая динамика количества укусов и случаев ИКБ в 2011–2015 гг.
Figure 3
The intra annual dynamics of quantity having bitten
also cases Lyme Borreliosis in 2011–2015



ДИ = 1,45-2,63]) и Новокузнецком (2,34 ‰ [95% ДИ = 1,79-3,07]) районах.

В зависимости от частоты присасывания клещей и заболеваемости населения, выделены территории разной степени эпидемической опасности — высокого, среднего и низкого уровня риска. Из 19 районов 13 отнесено к территориям высокого и среднего риска и 6 районов с низким уровнем опасности.

За 2010–2015 гг. при исследовании методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) клещей, собранных в природе, доля особей, инфицированных боррелиями, составила $35,46 \pm 6,26\%$. Максимальная зараженность выявлена в Юргинском ($46,51 \pm 6,43\%$) и Кемеровском ($36,14 \pm 4,37\%$) районах, которые в свою очередь отнесены к территориям высокой эпидемической опасности по заболеваемости ИКБ, где средняя многолетняя инцидентность достигла $14,91\%$ [95% ДИ = 13,60-16,33] и $11,53\%$ [95% ДИ = 10,41-12,86], соответственно. Инфицированность клещей из природы и снятых с пострадавшего населения ($32,56 \pm 10,60\%$) существенно не отличались.

Профилактика ИКБ проводилась в комплексе с другими клещевыми инфекциями, регистрируемыми на территории Кемеровской области. Рост заболеваемости ИКБ, отмечаемый в последние годы, свидетельствует об их недостаточной эпидемиологической эффективности. Кроме расширения территорий с акарицидными обработками, которые, несомненно, играют большую роль в профилактике клещевых инфекций, необходимо увеличение возможности лабораторных диагностических исследований клещей для выявления ДНК боррелий и назначения антибиотиков пострадавшим людям.

При отсутствии возможности лабораторных исследований, требующих специального оборудования, обученных квалифицированных специалистов, с учетом высокого риска инфицирования (боррелиями заражен каждый третий клещ), широкого распространения скрытых форм с трансформацией в хроническое течение, вероятно, необходимо расширить показания для применения антибактериальных препаратов лицам с укусами клещей. Кроме того, применение антибиотиков позволит предупредить развитие других бактериальных инфекций, передаваемых клещами, диагностика которых не доступна практическому здравоохранению (гранулоцитарный анаплазмоз человека, моноцитарный эрлихиоз человека). При этом надо иметь в виду широкое распространение микстинфекций, доля которых в специально проведенном нами исследовании достигла 32,0 %.

ВЫВОДЫ:

1. Установлен высокий уровень заболеваемости ИКБ в Кемеровской области с тенденцией к росту и максимальным риском инфицирования сельского населения и лиц старших возрастных групп.
2. Инфицированность клещей *I. persulcatus*, собранных в природе и снятых с пострадавшего населения, существенно не отличались, ДНК боррелий обнаружена у $35,46 \pm 6,26\%$ и $32,56 \pm 10,60\%$ особей, соответственно.
3. В зависимости от уровней заболеваемости, зараженности клещей и частоты укусов установлены территории высокого, умеренного и низкого риска инфицирования населения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Zlobin VI, Rudakov NV, Malov IV. Tick-borne infections. Novosibirsk: Nauka, 2015; 224 p. Russian (Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. Новосибирск: Наука, 2015. 224 с.)
2. Korenberg E, Pomelova V, Osin N. Natural focal infections transmitted by ixodic ticks. Moscow, 2013; 456 p. Russian (Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. Москва, 2013. 456 с.)
3. Shirokostup SV, Lukyanenko NV. Assessment of the epidemiological situation of Lyme disease in the Altai territory. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013; 117(2): 73-75. Russian (Широкоступ С.В., Лукьяненко Н.В. Оценка эпидемиологической ситуации по иксодовому клещевому боррелиозу в Алтайском крае // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т. 117, № 2. С. 073-075.)
4. Borisov VA, Aitov KA, Malov IV. Clinical and epidemiological aspects of tick-borne encephalitis in the Irkutsk region. *Bulletin of Eastern Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2002; 2(4): 39. Russian (Борисов В.А., Аитов К.А., Малов И.В. Клинико-эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в Иркутской области // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2002. Т. 2, № 4. С. 39.)
5. Aitov KA, Malov IV, Zlobin VI et al. Clinical patterns of tick-borne borreliosis in Eastern Siberia. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2003; 39(4): 93-95. Russian (Аитов К.А., Малов И.В., Злобин В.И. и др. Клинические варианты течения клещевого боррелиоза в Восточной Сибири // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2003. Т. 39, №4. С. 93-95.)
6. Rudakov NV, Yastrebov VK, Rudakova SA. Epidemiology, laboratory diagnosis and prevention of transmissible tick-borne Infections in the areas with varying risk of human infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014; (5): 30-35. Russian (Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Рудакова С.А. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика клещевых трансмиссивных инфекций человека на территориях с различной степенью риска заражения населения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 5. С. 30-35.)
7. Efimova AR, Karan LS, Drozdova OM et al. Tick-borne encephalitis in Kemerovo region: epidemiology and genetic diversity of the virus. *Medical Virology*. 2015; http://dx.doi.org/10.15610/29_1_1 Russian (Ефимова А.Р., Карань Л.С., Дроздова О.М. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и генетическое разнообразие ВКЭ на территории Кемеровской области // Медицинская вирусология. 2015. http://dx.doi.org/10.15610/29_1_1)
8. Efimova AR, Drozdova OM, Karan LS. Long-term incidence and genetic diversity of the causative agent of tick-borne encephalitis in the Kemerovo region. *Medicine in Kuzbass*. 2015; (4): 34-40. Russian (Ефимова А.Р., Дроздова О.М., Карань Л.С. Многолетняя заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом и генетическое разнообразие возбудителя в Кемеровской области. Медицина в Кузбассе. 2015. № 4. С. 34-40.)
9. Efimova AR, Drozdova OM, Rudakova SA. Epidemiological characteristics of tick-borne infections in the Kemerovo region. *Sciences of Europe*. 2016; 2(2): 19-22. Russian (Ефимова А.Р., Дроздова О.М., Рудакова С.А. Эпидемиологическая характеристика клещевых инфекций в Кемеровской области. Sciences of Europe. 2016. № 2/2. С. 19-22.)

Статья поступила в редакцию 07.10.2016 г.

Сохарев А.С., Краснов К.А., Будаев А.В., Плотникова Е.Ю., Шрайбер С.А.
Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАЩИТЫ ПЕЧЕНОЧНОГО ЭКСПЛАНТАТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИШЕМИИ С ПОМОЩЬЮ КОМБИНИРОВАННОГО СПОСОБА КОНСЕРВАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Цель – оценить эффективность противоишемической защиты комбинированного раствора на основе НТК (гистидин-триптофан-кетоглутарат) и НЭПФОС (неоксигенированная эмульсия перфторорганических соединений) при консервации печеночного эксплантата.

Материалы и методы. Исследования проведены на 60 кроликах. Для гистологического исследования и морфометрии была выполнена биопсия печени кроликов до консервации и после 8 часов консервации в различных консервирующих растворах. Произведено 240 гистологических и морфометрических исследований.

Результаты. При 8-часовой консервации печеночных эксплантатов комбинированным раствором на основе НТК и НЭПФОС развивались менее выраженные ишемические изменения в тканевых структурах печени, чем при использовании моноконсервантов: стандартный НТК и контрольная НЭПФОС. Следовательно, комбинированный способ консервации уменьшает интенсивность ишемического повреждения печеночного эксплантата и, тем самым, повышает его жизнеспособность, что является необходимым условием для снижения риска развития возможных посттрансплантационных осложнений.

Выводы. Применение комбинированного способа консервации позволяет минимизировать патоморфологические изменения в тканях эксплантата и профилактировать ишемическое повреждение печени.

Ключевые слова: консервация печени; ишемическое повреждение печени; неоксигенированная эмульсия перфторорганических соединений.

Sokharev A.S., Krasnov K.A., Budaev A.V., Plotnikova E.Yu., Schreiber S.A.

City Clinical Hospital N 3,

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

PATHOLOGICAL ASSESSMENT OF LIVER EXPLANT IN PROLONGED ISCHEMIA USING THE COMBINED METHOD OF CONSERVATION IN THE EXPERIMENT

Objective – to evaluate the efficacy of ischemic protection of the combined solution based on the HTK (histidine-tryptophan-ketoglutarate) and NEPFOS (not oxygenated perfluororganic solution) in the liver explant conservation.

Materials and methods. We performed a study on 60 rabbits. For histology and morphometry the biopsy of rabbit liver was performed before the conservation and in 8 hours after the conservation in different preservative solutions. Histological and morphometric studies numbered 240.

Results. In 8-hour conservation of liver explants using the combined solution based on HTK and NEPFOS less severe ischemic changes in liver tissue structures have developed compared to monopreservative solutions: standard HTK and control NEPFOS. Therefore, the combined method of conservation reduces the intensity of ischemic injury of the liver explant and thereby increases its vitality, it being the necessary condition for reducing the risk of possible post-transplant complications.

Conclusions. The use of the combined method of conservation can minimize pathological changes in the explant tissues and prevent ischemic liver injury.

Key words: liver conservation; ischemic liver injury; not oxygenated perfluororganic solution.

Трансплантация печени является признанным жизнесохраняющим методом лечения пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Несмотря на улучшения в способах консервации органа и хирургических методах, первично не функционирующий трансплантат (ПНФ) и отсроченная функция трансплантата (ОФТ) до сих пор широко распространены и актуальны [1, 2]. На протяжении последних десятилетий расширение критериев для трансплантации печени привели к значительному дефициту органов. Все чаще используются трансплантаты от доноров с расширенными критериями (ДРК): возрастные доноры, доноры с небьющимся сердцем, доноры с малым размером трансплантата и стеатозом печени [3].

Ишемическое повреждение (ИП) неизбежно при трансплантации печени (первичная тепловая ишемия, холодовая ишемия, вторичная тепловая ишемия) и является главным фактором риска для ПНФ и ОФТ [4, 5]. Органы от ДРК наиболее уязвимы к ИП при консервации и трансплантации [6, 7]. ИП печени представляет собой мультифакторный патологический процесс, включающий повреждения синусоидальных эндотелиальных клеток, активацию клеток Купфера, нарушение микроциркуляции, окислительный стресс, активацию факторов комплемента, накопление лейкоцитов, апоптоз и некроз [8].

Несмотря на значительные успехи в трансплантации печени, управление факторами, связанными с сохранением органа, по-прежнему остается в критическом состоянии [9]. Дальнейшее понимание молекулярных путей и регуляторов, участвующих в ИП, может привести к открытию новых терапевтических вмешательств (ишемическое preconditioning с применением фармакологических препаратов), направленных на улучшение качества эксплантата печени [10].

Определение эффективных фармакологических препаратов может дополнить имеющиеся возможности для хирургов и расширить использование эксплантатов печени от ДРК при трансплантации [11]. К сожалению, перспективные фармакологические препараты и стратегии против ИП не стали рутинной частью в клинической практике до сих пор [12].

В Российской Федерации единственным консервирующим раствором является НТК (гистидин-триптофан-кетоглутарат). Входящие в состав НТК компоненты (маннит, триптофан, гистидин, α -кетоглутарат), имея большую молекулярную массу, не проникают в клетку, следовательно, препятствуют отеку гепатоцита. Гистидин является составляющей буферной системы и стабилизирует клеточные мембраны. Клинические исследования показали, что консервация в НТК связана с более высоким риском первично не функционирующего трансплантата и отсроченной функции трансплантата при консервации в течение 8 часов и более [13]. Это связано с тем, что органосохраняющие эффекты НТК обусловлены, прежде всего, осмолярностью раствора, которая профилирует (в условиях гипоксии) развитие внутриклеточного отека, а, следовательно, и механизма осмотического повреждения гепатоцита [14]. Однако реализующиеся в условиях ишемии механизмы свободно-радикального повреждения гепатоцитов НТК не устраняет. Данный раствор не оказывает влияния на патогенез ИП и, следовательно, не обладает противоишемической защитой трансплантата. Это приводит к росту осложнений и неблагоприятных исходов для пациентов после трансплантации при использовании органа от ДРК, а также в случае затянувшейся холодовой или тепловой ишемии (транспортировка донорского органа, технические сложности на этапе имплантации) [15].

Нами предложена новая методика консервации печеночного эксплантата, заключающаяся в добавлении неоксигенированной эмульсии перфторорганических соединений (НЭПФОС) в стандартный консервирующий раствор для профилактики ИП и возможных осложнений после трансплантации печени.

Цель исследования — оценить эффективность противоишемической защиты комбинированного раство-

Корреспонденцию адресовать:

СОХАРЕВ Анатолий Сергеевич,

650099, г. Кемерово, ул. Н. Островского, д. 22,

МАУЗ «ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского».

Тел.: +7-923-630-89-71.

E-mail: sokharevas@mail.ru

ра на основе НТК и НЭПФОС (неоксигенированная эмульсия перфторорганических соединений) при консервации печеночного эксплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 60 кроликах самцах породы Шиншилла в возрасте 6-7 месяцев, массой 2000 ± 150 г, в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983, № 267 МЗ РФ от 19.06.2003, «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). Кролики разделены на 3 группы по 20 животных. В первой группе консервация печени проводилась раствором НТК. Во второй группе применялся комбинированный способ: раствор НТК и НЭПФОС. Соотношение НТК и НЭПФОС = 4 : 1. Данный расчет произведен из рекомендаций производителя: максимальная суточная доза перфторорганической эмульсии составляет 75 мл на кг массы тела, а расход раствора НТК должен составлять 300 мл на 1 кг массы тела донора на 1 пересадку. В третьей группе консервация печени проводилась в НЭПФОС. Консервация печени проводилась бесперфузионным методом в течение 8 часов при температуре 4-5°C.

Эффективность противоишемической защиты используемых в эксперименте консервирующих растворов оценивали и сравнивали с помощью гистологического анализа биоптатов печени. Биопсию производили до и после 8 часов консервации в различных консервирующих растворах. Было выполнено 240 гистологических и морфометрических исследований. Методы окраски гистологических препаратов: гематоксилином и эозином, по Ван Гизону. При изучении гистологических препаратов использовался лабораторный микроскоп Leica DME с фотокамерой.

Протокол патоморфологической оценки печени основан на патогистологических критериях, выраженных в баллах:

1. Жировая дистрофия гепатоцитов: 0 б. — отсутствует; 1 б. — 1 степень (до 33 %); 2 б. — 2 степень (до 66 %); 3 б. — 3 степень (более 66 %).
2. Белковая дистрофия гепатоцитов: 0 б. — отсутствует; 1 б. — лёгкой степени (очаговая); 2 б. — умеренной степени (очагово-диффузная); 3 б. — тяжёлой степени (диффузная гидропическая).

3. Некроз гепатоцитов: 0 б. — отсутствует; 1 б. — единичные клетки; 2 б. — очаговый; 3 б. — обширный центролобулярный.
4. Деструктивные изменения центральных вен: 0 б. — отсутствуют; 1 б. — лёгкая степень (отек и деструкция до 25 % периметра поперечного сечения вены); 2 б. — средняя степень (отек и деструкция более 25 % периметра поперечного сечения вены); 3 б. — тяжёлая степень (некроз всей стенки центральной вены).
5. Деструктивные изменения межклеточного матрикса: 0 б. — отсутствуют; 1 б. — лёгкая степень (отек и деструкция до 25 % межклеточного матрикса); 2 б. — средняя степень (отек и деструкция более 25 % межклеточного матрикса); 3 б. — тяжёлая степень (некроз всего межклеточного матрикса).
6. Отек порталных трактов: 0 б. — отсутствует; 1 б. — лёгкой степени (преимущественно в меньшей части триад); 2 б. — умеренной степени (в большей части триад); 3 б. — тяжёлой степени (в большей части триад с вовлечением перипортальных зон).
7. Деструктивные изменения артерий: 0 б. — отсутствуют; 1 б. — лёгкая степень (отек и деструкция до 25 % периметра поперечного сечения артерии); 2 б. — средняя степень (отек и деструкция более 25 % периметра поперечного сечения артерии); 3 б. — тяжёлая степень (некроз всей стенки печёночной артерии).
8. Деструктивные изменения порталных трактов: 0 б. — отсутствуют; 1 б. — лёгкая степень (отек и деструкция до 25 % периметра поперечного сечения вены); 2 б. — средняя степень (отек и деструкция более 25 % периметра поперечного сечения вены); 3 б. — тяжёлая степень (некроз всей стенки печёночной вены).

При комплексном суммировании баллов определяются патоморфологические изменения эксплантата печени: сумма баллов от 0 до 10 — патология лёгкой степени, от 11 до 15 — средней степени и от 16 до 24 — тяжёлой степени [16-18].

Обработка данных проводилась в программе Statistica 6.0, для описательных статистик были рассчитаны средние значения, стандартное отклонение, ошибка среднего. Сравнение процентов осуществлялось с помощью углового преобразования Фишера, для выявления взаимосвязей строились таблицы сопряженности и применялся критерий Пирсона. Различия считались значимыми при $p = 0,05$ [19].

Сведения об авторах:

СОХАРЕВ Анатолий Сергеевич, врач-хирург, Кузбасский областной гепатологический центр, МАУЗ «ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия. E-mail: sokharevas@mail.ru

КРАСНОВ Константин Аркадьевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; директор, Кузбасский областной гепатологический центр, МАУЗ «ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия.

БУДАЕВ Алексей Владимирович, доктор мед. наук, профессор, кафедра патологической физиологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ПЛОТНИКОВА Екатерина Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра подготовки врачей первичного звена здравоохранения, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ШРАЙБЕР Станислав Александрович, врач-патологоанатом, ГБУЗ КО ОТ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро», г. Кемерово, Россия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До консервации, в печеночных эксплантатах 3-х групп кроликов выявлена незначительная (5-10 %) выраженность стеатоза и белковой дистрофии гепатоцитов. То есть, значимых различий в значениях показателей в сравниваемых группах эксплантатов печени кроликов до консервации не выявлено. Ишемических изменений в структуре тканей печеночных эксплантатов до консервации выявлено не было.

После консервации с помощью корреляционного анализа оценивалось влияние различных типов, применяемых препаратов (НТК, НТК + НЭПФОС, НЭПФОС) на показатели морфометрии печеночных эксплантатов (биопратов) кроликов, данные представлены в таблице 1.

Влияние препаратов на развитие жировой дистрофии гепатоцитов является статистически незначимым ($p = 0,07$). Однако сравнительный анализ процентов в данных группах показал, что развитие жировой дистрофии гепатоцитов эксплантатов печени кроликов третьей группы статистически значимо выше ($p = 0,01$), чем во второй группе.

Влияние препаратов на развитие белковой дистрофии гепатоцитов является значимым ($p = 0,000001$). Сравнение процентов в этих группах позволило сделать следующие выводы: в первой группе, по сравнению со второй, больший процент эксплантатов печени кроликов имеют умеренную и тяжелую степень белковой дистрофии гепатоцитов ($p = 0,007$ и $p = 0,02$, соответственно), а в третьей группе больший процент эксплантатов печени кроликов имеют тяже-

Таблица 1
Сопряженность, отражающая влияние применяемых консервантов в различных группах на патогистологические критерии в баллах

Table 1
Conjugation reflecting the effect of preservatives used in various groups on the development of histopathological criteria in points

Патогистологические критерии	Баллы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Уровень значимости различий (p)
Жировая дистрофия гепатоцитов $\chi^2 = 5,2$ ($p = 0,07$)	0	12 (60 %)	16 (80 %)	9 (45 %)	2-3 ($p = 0,01$)
	1	8 (40 %)	4 (20 %)	11 (55 %)	
Белковая дистрофия гепатоцитов $\chi^2 = 37,9$ ($p = 0,000001$)	1	0 (0 %)	12 (60 %)	0 (0 %)	1-2 ($p = 0,0001$); 2-3 ($p = 0,0001$)
	2	16 (80 %)	8 (40 %)	10 (50 %)	1-2 ($p = 0,007$); 1-3 ($p = 0,027$)
	3	4 (20 %)	0 (0 %)	10 (50 %)	1-2 ($p = 0,02$); 1-3 ($p = 0,027$)
Некроз гепатоцитов $\chi^2 = 40,6$ ($p = 0,000001$)	1	1 (5 %)	17 (85 %)	1 (5 %)	1-2 ($p = 0,000001$); 2-3 ($p = 0,000001$)
	2	14 (70 %)	3 (15 %)	8 (40 %)	1-3 ($p = 0,03$); 1-2 ($p = 0,0006$); 2-3 ($p = 0,04$)
	3	5 (25 %)	0 (0 %)	11 (55 %)	1-3 ($p = 0,03$)
Деструктивные изменения центральных вен $\chi^2 = 38,4$ ($p = 0,000001$)	0	0 (0 %)	6 (30 %)	0 (0 %)	1-2 ($p = 0,006$); 2-3 ($p = 0,006$)
	1	7 (35 %)	12 (60 %)	0 (0 %)	2-3 ($p = ,0001$); 1-3 ($p = 0,003$)
	2	11 (55 %)	2 (10 %)	15 (75 %)	1-2 ($p = 0,002$); 2-3 ($p = 0,0001$)
	3	2 (10 %)	0 (0 %)	5 (25 %)	2-3 ($p = 0,01$)
Деструктивные изменения межклеточного матрикса $\chi^2 = 11,3$ ($p = 0,02$)	0	1 (5 %)	8 (40 %)	5 (25 %)	1-2 ($p = 0,006$); 2-3 ($p = 0,04$)
	1	13 (65 %)	12 (60 %)	10 (50 %)	
	2	6 (30 %)	0 (0 %)	5 (25 %)	1-2 ($p = 0,006$); 2-3 ($p = 0,01$)
Отек портальных трактов $\chi^2 = 30,7$ ($p = 0,000001$)	1	10 (50 %)	17 (85 %)	1 (5 %)	1-2 ($p = 0,01$); 1-3 ($p = 0,001$); 2-3 ($p = 0,00001$)
	2	10 (50 %)	3 (15 %)	14 (70 %)	1-2 ($p = 0,01$); 2-3 ($p = 0,0006$)
	3	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (25 %)	1-3 ($p = 0,01$); 2-3 ($p = 0,01$)
Деструктивные изменения артерий $\chi^2 = 44,4$ ($p = 0,000001$)	0	0 (0 %)	1 (5 %)	0 (0 %)	
	1	10 (50 %)	18 (90 %)	0 (0 %)	1-2 ($p = 0,004$); 1-3 ($p = 0,0004$); 2-3 ($p = 0$)
	2	10 (50 %)	1 (5 %)	12 (60 %)	1-2 ($p = 0,001$); 2-3 ($p = 0,0003$)
	3	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (40 %)	1-3 ($p = 0,001$); 2-3 ($p = 0,001$)
Деструктивные изменения портальных трактов $\chi^2 = 43,56$ ($p = 0,000001$)	0	0 (0 %)	1 (5 %)	0 (0 %)	
	1	9 (45 %)	14 (70 %)	0 (0 %)	1-2 ($p = 0,059$); 1-3 ($p = 0,0008$); 2-3 ($p = 0$)
	2	11 (55 %)	5 (25 %)	7 (35 %)	1-2 ($p = 0,03$)
	3	0 (0 %)	0 (0 %)	13 (65 %)	1-3 ($p = 0$); 2-3 ($p = 0$)

Information about authors:

SOKHAREV Anatoly Sergeyevich, MD, surgeon, Kuzbass Regional Hepatological Center, City Clinical Hospital N 3, Kemerovo.

KRASNOV Konstantin Arkadyevich, MD, PhD, associate professor, department of hospital surgery, Kemerovo State Medical University; director, Kuzbass Regional Hepatological Center, City Clinical Hospital N 3, Kemerovo.

BUDAEV Alexey Vladimirovich, MD, PhD, department of pathological physiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo.

PLOTNIKOVA Ekaterina Yurevna, MD, PhD, department of training doctors for primary care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo.

SCHREIBER Stanislav Aleksandrovich, MD, forensic pathologist, Regional Bureau of Forensic Medical Examination, Kemerovo.

лую степень белковой дистрофии гепатоцитов, чем в первой ($p = 0,027$).

Влияние препаратов на некроз гепатоцитов является статистически значимым ($p = 0,000001$). Так, во второй группе, по сравнению с первой и третьей, статистически значимо выше процент эксплантатов печени кроликов с минимальной зоной некроза гепатоцитов ($p = 0,000001$). В первой группе, по сравнению с третьей, статистически значимо выше процент умеренного некроза гепатоцитов ($p = 0,03$) и, соответственно, ниже процент эксплантатов печени кроликов с тяжелой степенью некроза гепатоцитов ($p = 0,03$).

Влияние препаратов на развитие деструктивных изменений центральных вен является значимым ($p = 0,000001$). Сравнение процентов в этих группах позволило сделать следующие выводы: во второй группе, по сравнению с первой и третьей, больший процент эксплантатов печени кроликов не имеют деструктивных изменений в центральных венах ($p = 0,006$), либо имеют легкую степень ($p = 0,003$ и $p = 0,0001$, соответственно) и, соответственно, меньший процент эксплантатов печени кроликов имеет среднюю степень ($p = 0,002$ и $p = 0,0001$).

Влияние препаратов на развитие деструктивных изменений межклеточного матрикса является статистически значимым ($p = 0,02$). Сравнение процентов в этих группах позволило сделать следующие выводы: во второй группе, по сравнению с первой и третьей, больший процент эксплантатов печени кроликов не имеют деструктивных изменений межклеточного матрикса ($p = 0,006$ и $p = 0,04$, соответственно). Эксплантатов печени кроликов с тяжелой степенью деструктивных повреждений межклеточного матрикса во второй группе не наблюдалось.

Влияние препаратов на развитие отека портальных трактов является значимым ($p = 0,000001$). Во второй группе, по сравнению с первой и третьей, больший процент эксплантатов печени кроликов имеют легкую и среднюю степень отека портальных трактов. В то время как в третьей группе процент эксплантатов печени кроликов с отеком портальных трактов тяжелой степени статистически значимо выше, чем в остальных группах ($p = 0,01$).

Влияние препаратов на развитие деструктивных изменений артерий является значимым ($p = 0,000001$). Во второй группе, по сравнению с первой и третьей, у большего процента эксплантатов печени кроликов деструктивных изменений артерий не выявлено, либо выявлены изменения легкой степени. При сравнении результатов в первой и третьей группах было получено, что в третьей группе 40 % эксплантатов печени кроликов имеют тяжелую степень

деструктивных изменений, в то время как в первой и второй группах не было эксплантатов, имеющих данную степень деструкции.

Влияние препаратов на развитие деструктивных изменений портальных трактов является значимым ($p = 0,000001$). Во второй группе, по сравнению с первой и третьей группами, либо не было деструктивных изменений портальных трактов, либо наблюдались деструктивные изменения легкой степени. При сравнении результатов в первой и третьей группах было получено, что в третьей группе 65 % эксплантатов печени кроликов имеют тяжелую степень деструктивных изменений, в то время как в первой и второй группах не было эксплантатов, имеющих данную степень деструкции.

Данные, представленные в таблицах 2 и 3, позволяют сделать следующие выводы: все эксплантаты печени кроликов из второй группы имеют патоморфологические изменения легкой степени. Статистически значимо больший процент эксплантатов печени кроликов из первой группы, по сравнению с третьей группой, имеют средний уровень патоморфологических изменений в печени ($p = 0,0003$). В то время как 60 % эксплантатов печени кроликов из третьей группы имеют тяжелую степень патоморфологических изменений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенная патоморфологическая оценка показала отсутствие статистически значимых различий в

Таблица 2
Морфометрическая оценка до и после консервации
печеночного эксплантата в различных группах исследования
Table 2
Morphometric assessment before and after conservation
of the liver explant in different study groups

Группа	Описательные статистики морфометрической оценки печеночного эксплантата					
	До консервации			После консервации		
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
1	0,15	0,37	0,082	12,35	0,88	0,196
2	0,2	0,41	0,092	7,5	1,36	0,303
3	0,15	0,37	0,082	16,05	1,15	0,256

Таблица 3
Распределение по уровням морфометрической оценки
печеночного эксплантата в трех группах кроликов
Table 3
Distribution according to the levels of morphometric assessment
of liver explant in three groups of rabbits

Уровень морфометрической оценки печеночного эксплантата	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Уровень значимости различий (p)
Патоморфологические изменения лёгкой степени	1 (5 %)	20 (100 %)	0 (0 %)	1-2 ($p = 0,0000001$); 2-3 ($p = 0,0000001$)
Патоморфологические изменения средней степени	19 (95 %)	0 (0 %)	8 (40 %)	1-3 ($p = 0,0003$)
Патоморфологические изменения тяжёлой степени	0 (0 %)	0 (0 %)	12 (60 %)	

значениях показателей в сравниваемых группах эксплантатов печени кроликов до консервации. На рисунке 1 представлена ткань печени кролика до консервации.

После 8-часовой консервации в эксплантатах печени кролика в 1 группе имеют преимущественно (95 %) среднюю степень патоморфологических изменений, а 5 % — изменения легкой степени, и имеют статистически значимые различия по средней степени изменений ($p_{1-2} = 0,0000001$; $p_{1-3} = 0,0003$). На рисунке 2 представлена ткань печени кролика (1 группа) после 8-часовой консервации. На рисунке изображен ишемический мелкоочаговый некроз гепатоцитов.

При дисперсионном анализе после 8-часовой консервации в эксплантатах печени кролика отмечено, что во 2 группе (комбинированный консервант) патоморфологические изменения имеют легкую степень и статистически значимые различия по легкой степени изменений (p_{1-2} и $p_{2-3} = 0,0000001$). На рисунке 3 представлена ткань печени кролика (2 группа) после 8-часовой консервации. На рисунке изображены минимальная ишемическая дегенерация и некроз гепатоцитов и почти полное сохранение лобулярной архитектуры.

После 8-часовой консервации в эксплантатах печени кролика в 3 группе 60 % биоптатов имеют тяжелую степень патоморфологических изменений, а 40 % — среднюю степень и статистически значимые различия по тяжелой степени изменений ($p_{1-3} = 0,0000001$; $p_{2-3} = 0,0000001$). На рисунке 4 представлена ткань печени кролика (3 группа) после 8-часовой консер-

вации. На рисунке изображена картина обширного централобулярного некроза гепатоцитов, некроза межклеточного матрикса и сосудистых структур.

Дисперсионный анализ показал, что выявлены статистически значимые изменения в средних значениях показателя, произошедшие до и после 8-часовой консервации в разных группах ($p = 0,00001$). Причем, если до консервации средние значения морфометрической оценки эксплантатов в трех группах различались незначимо, то после 8-часовой консервации патоморфологические изменения легкой степени наблюдаются во второй группе (комбинация НТК и НЭП-ФОС), а патоморфологические изменения тяжелой степени — в третьей группе (моноконсервант НЭП-ФОС).

В патогенезе ишемического повреждения печеночного эксплантата ключевым звеном является гипоксия, вследствие которой возникает дефицит АТФ, ацидоз, ферментативный и осмотический лизис, инициация свободно-радикального процесса. Именно они и определяют в конечном итоге пригодность донорского органа для последующей имплантации реципиенту. Целью настоящего исследования являлось сохранить структурно-морфологическую целостность печеночного эксплантата при длительных сроках консервации (ишемии).

Для устранения свободно-радикального повреждения в данных экспериментах была использована НЭПФОС. Его способность растворять в 20 раз больше кислорода, чем плазма крови, и послужила основанием комбинированной консервации органа с целью

Рисунок 1
Окраска гематоксилин-эозин.
Ткань печени кролика
до консервации
Figure 1
Hematoxylin-eosin dye.
Rabbit liver tissue
before conservation

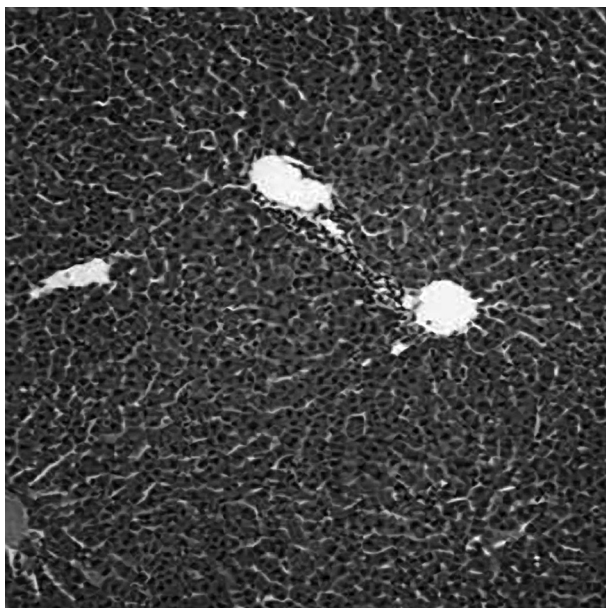


Рисунок 2
Окраска гематоксилин-эозин.
Ткань печени кролика
после 8 часовой консервации 1 группа
Figure 2
Hematoxylin-eosin dye.
Rabbit liver tissue
after 8-hour conservation, group 1

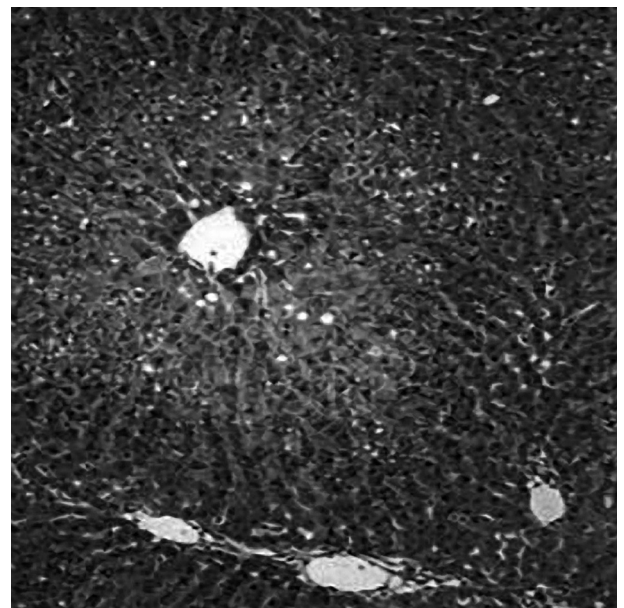


Рисунок 3
Окраска гематоксилин-эозин.
Ткань печени кролика
после 8 часовой консервации 2 группа
Figure 3
Hematoxylin-eosin dye.
Rabbit liver tissue
after 8-hour conservation, group 2

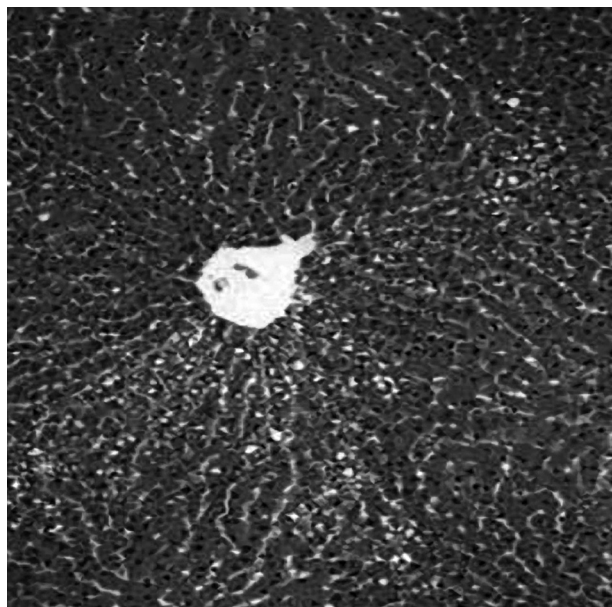
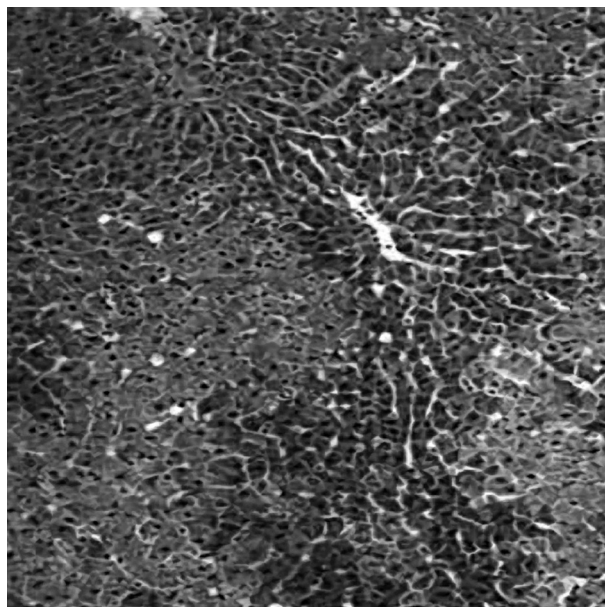


Рисунок 4
Окраска гематоксилин-эозин.
Ткань печени кролика
после 8 часовой консервации 3 группа
Figure 4
Hematoxylin-eosin dye.
Rabbit liver tissue
after 8-hour conservation, group 3



уменьшения образования свободных радикалов в ишемизированном печеночном эксплантате. НЭПФОС не влияет на внутриклеточный метаболизм и, тем самым, не поддерживает внутриклеточный гомеостаз во время холодовой ишемии. Применение перфторорганической эмульсии заключается в акцепции активных форм кислорода и отсутствии влияния на клеточный метаболизм в условиях ишемии [20].

Органосохраняющие эффекты комбинированного консервирующего раствора на основе НТК и НЭПФОС обусловлены его осмолярностью и антиоксидантной активностью, препятствующей в условиях ишемии развитию внутриклеточного отека, осмотического и свободно-радикального лизиса и, следовательно, минимизируется цитоллиз гепатоцитов. Добавление НЭПФОС в НТК в соотношении 1 : 4 в и консервации при + 4С° в течение 8 часов повышает качество и надежность противоишемической защиты эксплантата печени в данном растворе.

Таким образом, применение комбинированного консерванта позволяет профилактировать ИП в пе-

ченочном эксплантате путем поглощения активных форм кислорода молекулами перфторорганической эмульсии, предотвращая повреждение органов и тканей. Комбинированный консервант статистически значимо уменьшает ИП печеночного эксплантата по патоморфологическим изменениям в трансплантате, в отличие от других групп.

ВЫВОДЫ:

1. Применение комбинированного способа консервации позволяет минимизировать и профилактировать развитие ишемических повреждений в тканях печеночного эксплантата на этапах изъятия и консервации органа.
2. Использование комбинированного способа консервации позволяет сохранить жизнеспособность печеночного эксплантата (надежность консервации), увеличить продолжительность срока консервации и вероятность скорейшего восстановления функции после трансплантации органа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Jadowiec CC, Taner T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Hepatol.* 2016; 22(18): 4438-4445.
2. Lee DD, Croome KP, Shalev JA et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements. *Annals of Hepatology.* 2016; 15(1): 53-60.
3. Qin J, Zhou J, Dai X et al. Short-term starvation attenuates liver ischemia-reperfusion injury (IRI) by sirt1-autophagy signaling in mice. *Am J Transl Res.* 2016; 8(8): 3364-3375.
4. Boga S, Munoz-Abraham AS, Rodriguez-Davalos MI et al. Host factors are dominant in the development of post-liver transplant non-alcoholic steatohepatitis. *World J Hepatol.* 2016; 8(15): 659-664.

5. Chu MJJ, Premkumar R, Hickey AJR et al. Steatotic livers are susceptible to normothermic ischemia-reperfusion injury from mitochondrial Complex-I dysfunction. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(19): 4673-4684.
6. Folch-Puy E, Panisello A, Oliva J et al. Relevance of endoplasmic reticulum stress cell signaling in liver cold ischemia reperfusion injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; (17): 807-819.
7. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N et al. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2014; Article ID 906965: P.13.
8. Cakir T, Aslaner IA, Tekelil SO et al. Grape seed protects cholestatic rats liver from ischemia/reperfusion injury. *Acta Cirurgica Brasileira.* 2016; 31(3): 183-189.
9. Hashimoto N. Protective effect of ischemic preconditioning on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *OA Lib J.* 2015; (2): e1306
10. Jia JJ, Li JH, Jiang L. Liver protection strategies in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015; 14(1): 34-42.
11. Yamanaka K, Houben P, Bruns H et al. A systematic review of pharmacological treatment options used to reduce ischemia reperfusion injury in rat liver transplantation. *PLoS ONE.* 2015; 10(4): e0122214.
12. Perez JC, Ramirez AC, Gonzalez LT et al. Spironolactone effect in hepatic ischemia/reperfusion injury in wistar rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2016; Article ID 3196431: 9.
13. Peng N, Ai Z, Wang Y et al. Injury mechanism in liver transplantation and its protective measures. *JSM Biotechnol Bioeng.* 2016; 3(2): 1054-1057.
14. Theodoraki K, Karmaniolou I, Tympa A et al. Beyond preconditioning: postconditioning as an alternative technique in the prevention of liver ischemia-reperfusion injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2016; Article ID 8235921: 21.
15. Schoening W, Ariyakhagorn V, Schubert T et al. Warm HTK donor pretreatment reduces liver injury during static cold storage in experimental rat liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015; 14(2): 1-7.
16. Melin C, Miick R, Young NA. Approach to intraoperative consultation for donor liver biopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137: 270-274
17. Shaimardanova C, Fedotovskikh G, Savchuk A. Pathologic criteria to stimate the state of the liver in potential donors. *Experimental and Clinical Transplantation.* 2015; (3): 33-35.
18. Naini BV, French SW. Liver Transplant Pathology In: WD Wallace, BV Naini (Eds.), Practical atlas of transplant pathology. Springer International Publishing Switzerland, 2016. P. 111-131.
19. Petrie A, Sabin K. Reference Medical Statistics. Textbook. 3rd ed., Rev. and ext. Moscow, 2015. 216 p. Russian (Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Учеб. пособие. 3-е изд., перераб. и доп. М., 2015. 216 с).
20. Sukhorukov VP, Ragimov AA, Pushkin SY et al. Perftoran – perfluorocarbon blood substitute with gas transmission function: A guide for physicians. 2nd ed., Rev. and ext. Moscow, 2008. 79 p. Russian (Сухоруков В.П., Рагимов А.А., Пушкин С.Ю. и др. Перфторан – перфторуглеродный кровезаменитель с газотранспортной функцией: пособие для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2008. 79 с.)

Статья поступила в редакцию 24.08.2016 г.

Базарова Г.Х., Лукьяненко Н.В., Дугаржапова З.Ф., Шевченко В.В.
ФКУЗ Алтайская противочумная станция Роспотребнадзора,
г. Горно-Алтайск
ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора,
г. Иркутск
Алтайский государственный медицинский университет,
КГБУЗ «Краевая клиническая больница»,
г. Барнаул

ИЗУЧЕНИЕ ПОЧВ СТАЦИОНАРНО НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ ПО СИБИРСКОЙ ЯЗВЕ ПУНКТОВ РЕСПУБЛИКИ АЛТАЙ И АЛТАЙСКОГО КРАЯ

Предмет исследования (наблюдения). Сибирская язва – острая особо опасная сапрозооантропонозная инфекционная болезнь, сохраняющая социально-экономическую значимость в связи с ее широким географическим распространением, стойкостью почвенных очагов, тяжестью течения заболевания и значительными экономическими потерями.

Цель исследования – изучить условия, влияющие на возможность сохранения *B. anthracis* в различных типах почвы стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Республики Алтай и Алтайского края.

Методы исследования. В 2012-2015 гг. в двух районах Республики Алтай и девяти районах Алтайского края проведено изучение различных типов почв стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов на возможность сохранения в них *B. anthracis*. Отобраны 513 проб различных типов почв и проведены 1669 лабораторных исследований с применением бактериологических, молекулярно-генетических и биологических методов.

Основные результаты. Установлено преобладание благоприятных возможностей сохранения *B. anthracis* в степных и лесостепных природно-географических областях Алтайского края. В период эпизоотии сибирской язвы в 2012 г. с мест падежа животных были выделены культуры сибиреязвенного микроба.

Выводы: Проведенное исследование показало наиболее высокую вероятность выживания *B. anthracis* в почве на территории Алтайского края, чем на территории Республики Алтай и, следовательно, именно в Алтайском крае больший риск возникновения сибирской язвы у животных и человека.

Ключевые слова: сибирская язва; стационарно неблагополучные по сибирской язве пункты; почвы; токсичность; питательные свойства.

Bazarova G.Kh., Lukianenko N.V., Dugarzhapova Z.F., Shevchenko V.V.

*Station for Anthrax Control at the Altai Territory, Gorno-Altaiisk,
Irkutsk Research Institute for Anthrax Control in Siberia and Far East, Irkutsk
Altai State Medical University,
Altai Territory Clinical Hospital, Barnaul*

INVESTIGATION OF SOILS IN PERMANENTLY ANTHRAX-CONTAMINATED AREAS IN THE REPUBLIC OF ALTAI AND THE ALTAI TERRITORY

Objective – to study the conditions influencing the persistence of *B. anthracis* in different kinds of soil in permanently anthrax-contaminated areas in the Republic of Altai and the Altai Territory.

Materials and methods. We investigated different kinds of soil in two districts in the Republic of Altai and nine districts in the Altai Territory for possible anthrax persistence in the period 2012-2015. In the study 513 samples of different kinds of soil were selected and 1669 laboratory tests were performed using bacteriological, molecular, genetic and biological methods.

Results. The study revealed steppe and forest-steppe in natural and geographical areas of the Altai Territory to provide the predominantly favourable conditions for *B. anthracis* persistence. During the anthrax epizootic period in 2012 the cultures of anthrax microbe were obtained from the areas of animals death loss. The study showed the higher probability of *B. anthracis* persistence in soils of the Altai Territory areas than in the Republic of Altai areas.

Conclusions. The study showed the higher probability of *B. anthracis* persistence in soil in areas of the Altai Territory than in the Republic of Altai, and therefore, it is in the Altai Territory that the risk of anthrax in animals and humans is greater.

Key words: anthrax; permanently anthrax-contaminated areas; soils; toxicity; nutritional properties.

Сибирская язва — острая особо опасная сапро-зооантропонозная инфекционная болезнь, сохраняющая социально-экономическую значимость в связи с ее широким географическим распространением, стойкостью почвенных очагов, тяжестью течения заболевания и значительными экономическими потерями. В Российской Федерации насчитывается более 35 тысяч стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов (СНП), пятая часть которых находится в Сибири [1, 4].

Естественными резервуарами сибиреязвенного микроба остаются сибиреязвенные скотомогильники, места падежа животных в СНП. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении экологии сибирской язвы, ликвидация инфекции на многих территориях не представляется возможной в связи с биологическими особенностями микроба. Выживание возбудителя сибирской язвы зависит от геоморфологических, физико-химических, биологических и биоценологических свойств почвы, а также наличия конкурентной микрофлоры. Оптимальными параметрами кислотности для выращивания *B. anthracis* на питательных средах являются pH 7,1-7,5, в кислой среде наблюдается ингибирование его роста [2].

Данные аспекты определяют необходимость проведения экологического и микробиологического мониторинга на неблагополучных по сибирской язве территориях для изучения возможности сохранения возбудителя в окружающей среде и влияния различных типов почв на естественную санацию очагов сибирской язвы.

Цель исследования — изучить условия, влияющие на возможность сохранения *B. anthracis* в различных типах почвы стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Республики Алтай и Алтайского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы кадастры стационарно-неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации (2005) и Алтайского края (2013); информационные материалы и сведения ФКУЗ «Алтайская ПЧС», Управлений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Алтайскому краю и Республике Алтай, Управления ветеринарии Алтайского края [1, 3].

В 2012-2015 гг. провели отбор 513 проб различных типов почв неблагополучных по сибирской язве территорий двух субъектов Российской Федерации: 83 пробы почвы в двух районах Республики Алтай, 430 проб — в девяти районах Алтайского края, в том числе 49 проб почвы в период паводка 2014 г. в зонах подтопления реки Обь и ее притоков. Проведены 1669 лабораторных исследований с применением бактериологических, молекулярно-генетических и биологических методов.

Отбор, пробоподготовка и лабораторные исследования проведены в соответствии с МУК 4.2.2413-08 «Лабораторная диагностика и обнаружение возбудителя сибирской язвы». Координаты точек отбора проб отмечали GPS-навигацией. Сбор, хранение и транспортировку материала проводили в соответствии с нормативными требованиями санитарных правил 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I-IV групп патогенности» и безопасности работы с микроорганиз-

Корреспонденцию адресовать:

БАЗАРОВА Галина Хамроевна,
649000, г. Горно-Алтайск, ул. Заводская, д. 2.
Тел.: +7-913-992-73-03.
E-mail: altai-chuma@mail.ru

мами I-II групп патогенности (опасности). Кислотность (рН) проб почвы измеряли в лабораторных условиях с помощью прибора TESTO-206 (Россия). Изучение токсичности и питательных свойств проб почв СНП и сибирезвенных захоронений по отношению *B. anthracis* проводили согласно методическим рекомендациям [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Республика Алтай является территорией эпизотолого-эпидемиологического благополучия по сибирской язве, где насчитываются 61 СНП и отмечается крайне низкая их плотность (0,65 на 1 тыс. км²). Алтайский край входит в зону высокого риска заражения сибирской язвой и имеет выраженное эпизотолого-эпидемиологическое неблагополучие. Алтайский край занимает лидирующую позицию среди сибирских регионов по количеству учтенных СНП (1262 пунктов, 18,9 % от общего числа СНП Сибири) и плотности СНП (7,46 на 1 тыс. км²) [4].

Для проведения экологического и микробиологического исследования были выбраны муниципальные образования, расположенные на пути следования бывшей скотопрогонной трассы по территории Алтайского края и Республики Алтай: Кош-Агачский и Майминский районы Республики Алтай, Алейский, Бийский, Быстроистокский, Ельцовский, Егорьевский, Красногорский, Поспелихинский, Советский, Целинный районы Алтайского края.

Результаты агрохимического обследования площадей пахотных почв Алтайского края показали, что за последнее десятилетие процессы эрозии, применение органических удобрений, антропогенная нагрузка повлияли на изменение водно-физических свойств черноземов сельскохозяйственных угодий края [6]. Снижение содержания гумуса на 4,2 % может повлиять на ухудшение питательных свойств почв по отношению к сибирезвенному микробу, а повышение

кислотности на 10,0 % изменит условия выживания *B. anthracis* в почве.

Установлено, что среднекислые (рН 4,5-5,5) горно-тундровые почвы Кош-Агачского района в высокогорной области Республики Алтай (42 пробы почв) обладают крайне низкой питательностью и отсутствием токсичности (71,4 %) по степени ингибирования роста культур *B. anthracis*. Подобные типы почвы характеризуются слабо дифференцированным, мало мощным, сильно каменистым профилем, слабо затронутым почвообразованием, что подтверждает меньшую вероятность сохранения возбудителя во внешней среде. В 41 пробе слабокислых (рН 5,5-6,3) горно-лесных и серых типов почв Майминского района предгорной области Республики Алтай наблюдались крайне низкая питательность и отсутствие токсичности к *B. anthracis* (табл.).

При изучении 430 проб почвы девяти районов Алтайского края питательными свойствами и благоприятными возможностями для сохранения *B. anthracis* обладали 333 пробы (64,9 ± 8,1 %) почвы степных и лесостепных природно-географических областей Алтайского края [4].

Наибольшей способностью к сохранению и выживанию сибирезвенного микроба обладали почвы с нейтральной кислотностью (рН 6,3-7,0) пяти районов Алтайского края (Алейский, Красногорский, Поспелихинский, Советский, Целинный), характеризующихся преобладанием черноземов разных подтипов. Важно отметить, что именно в черноземе отмечено наибольшее содержание гумуса в сравнении с другими типами почв на территории Алтайского края [6].

Средней способностью к сохранению и выживаемости сибирезвенного микроба обладали слабокислые почвы (рН 5,5-6,8) трех районов (Бийский, Быстроистокский, Егорьевский) (89 проб почв) предгорной природно-географической области Алтайского края.

Сведения об авторах:

БАЗАРОВА Галина Хамроевна, врач бактериолог, бактериологическая лаборатория, ФКУЗ Алтайская противочумная станция Роспотребнадзора, г. Горно-Алтайск, Россия. E-mail: altai-chuma@mail.ru

ЛУКЬЯНЕНКО Наталья Валентиновна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой эпидемиологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: natvalluk@mail.ru

ДУГАРЖАПОВА Зоригма Федоровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отдел зоонозных инфекций, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора, г. Иркутск, Россия. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru
ШЕВЧЕНКО Валерий Владимирович, канд. мед. наук, доцент, кафедра эпидемиологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; главный инфекционист, Главное управление Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности, г. Барнаул, Россия. E-mail: infcegepatit@yandex.ru

Information about authors:

BAZAROVA Galina Khamroevna, MD, bacteriologist, bacteriological laboratory, Station for Anthrax Control at the Altai Territory, Gorno-Altai, Russia. E-mail: altai-chuma@mail.ru

LUKIANENKO Natalia Valentinovna, MD, PhD, professor, head of the department of epidemiology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: natvalluk@mail.ru

DUGARZHAPOVA Zorigma Feodorovna, MD, PhD, senior researcher, department of zoonotic infections, Irkutsk Research Institute for Anthrax Control in Siberia and Far East, Irkutsk, Russia. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

SHEVCHENKO Valery Vladimirovich, MD, PhD, associate professor, department of epidemiology, Altai State Medical University; chief infectiologist, Department of Health Care and Pharmacy in the Altai Territory, Barnaul, Russia. E-mail: infcegepatit@yandex.ru

Таблица
Исследование почв Республики Алтай и Алтайского края на наличие
питательных свойств и токсичности к возбудителю сибирской язвы
Table
Investigation of soils in the Republic of Altai and the Altai Territory
for the presence of nutritional properties and toxicity to *B. anthracis* agent

Субъекты	Муниципальные образования (районы)	Годы	Кол-во проб/исслед	Токсичность			Питательные свойства				Кислотность почвы (рН)	Обнаружена ДНК <i>B. anthracis</i>	Выделена культура <i>B. anthracis</i>
				+	+/-	-	В	С	Н	КН			
Республика Алтай	Майминский	2014	41/123	-	-	41	-	-	11	30	5,5-5,9 (слабокислые)	-	-
	Кош-Агачский	2012, 2015	42/126	-	12	30	-	-	-	42	4,5-5,5 (среднекислые)	-	-
Алтайский край	Целинный	2012, 2013	256/868	-	11	245	-	17	12	251	6,3-6,7 (нейтральные)	2	1
	Быстроистокский	2012, 2014	13/69	-	-	13	-	1	5	7	5,5-6,8 (слабокислые, нейтральные)	1	1
	Бийский	2013	12/36	-	-	12	-	-	-	12	5,9-6,3 (слабокислые)	-	-
	Егорьевский	2015	19/57	-	-	19	-	-	-	19	5,5-6,1 (слабокислые)	-	-
	Советский	2013	33/99	-	-	33	-	7	21	5	6,4-6,9 (нейтральные)	-	-
	Красногорский	2015	53/159	-	-	53	-	31	17	5	5,3-5,7 (слабокислые)	-	-
	Алейский	2015	26/78	-	7	19	-	14	8	4	5,9-6,7 (слабокислые, нейтральные)	-	-
	Поспелихинский	2015	10/30	-	-	10	-	1	2	7	6,3-6,7 (нейтральные)	-	-
	Ельцовский	2013	8/24	-	-	8	-	-	1	7	5,1-5,9 (слабокислые)	-	-
Итого			513/1669		23	490		71	66	389	5,6-6,3 (слабокислые)	3	2

Примечание:

Питательные возможности: (В) - высокие - сплошной рост культуры на первые сутки; (С) - средние - рост культуры на 2-3 сутки до 1000 КОЕ; (Н) - низкие - рост культуры на 4-5 сутки до 100 КОЕ; (К) - крайне низкие - рост культуры на 6-7 сутки в виде единичных колоний.

Токсичность: (+) - высокотоксичные - полное отсутствие роста на агаре с почвенным субстратом и без него; (+/-) - среднетоксичные - частичный рост на агаре с почвенным субстратом; (-) - нетоксичные - полный рост на агаре с почвенным субстратом.

Note:

Nutrient features: (В) - high - a continuous growth of the culture on day; (С) - medium - growth at 2-3 days of culture to 1000 CFU;

(Н) - low - the growth of culture for 4-5 hours to 100 CFU; (К) - extremely low - the growth of culture for 6-7 hours in the form of single colonies.

Toxicity: (+) - toxic - complete absence of growth on agar substrate with the soil and without it; (+/-) - moderately toxic - partial growth on agar with soil substrate; (-) - non-toxic - full growth on agar soil substrate.

В восьми пробах слабокислой почвы (рН 5,1-5,9) горно-лесных и серых типов почв Ельцовского района в салаирской природно-географической области края наблюдались крайне низкие питательные свойства и отсутствовала токсичность.

Возможности длительного выживания и сохранения *B. anthracis* подтверждаются эпизоотией сибирской язвы в лесостепной и предгорной природно-географических областях Алтайского края [5]. В 2012 г. в с. Быстрый Исток Быстроистокского района среди животных возникла заболеваемость сибир-

ской язвой через 70 лет с момента последней регистрации, в Целинном районе — через 48 лет [1, 3]. При исследовании 24 проб почвы в двух пробах с фермы с. Дружба Целинного района обнаружена ДНК сибиреязвенного микроба методом ПЦР и одной — выделена культура *B. anthracis* 95. В одной из десяти проб почвы с. Быстрый Исток Быстроистокского района обнаружена ДНК сибиреязвенного микроба и выделена культура *B. anthracis*. При дальнейшей идентификации и изучении биологических свойств выделенные штаммы сибиреязвенного микроба от-

Статья подготовлена в рамках выполнения НИР 003-1-11 «Особенности сибирской язвы в Сибири и на Дальнем Востоке по данным эпизоотологического, эпидемиологического и микробиологического мониторинга», и деятельности ФКУЗ Алтайская ПЧС и ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

несены к атипичным культурам *B. anthracis*. При контроле качества дезинфекционных мероприятий почвенных очагов сибирской язвы в местах выпаса животных в 155 пробах почв с. Дружба Целинного района результаты отрицательные.

Таким образом, при исследовании 513 проб различных типов почвы в Республике Алтай ($16,2 \pm 4,02\%$) и Алтайском крае ($83,8 \pm 9,15\%$) выявлено, что наиболее благоприятными возможностями для сохранения *B. anthracis* обладали почвы степных и лесостепных природно-географических областей Алтайского края.

ВЫВОДЫ:

1. На сохранение естественных резервуаров сибиреязвенного микроба (сибиреязвенные скотомогильники и стационарно неблагополучные пункты по сибирской язве) влияют биocenотические свойства различных типов почв, в т.ч. кислотность почвы, содержание гумуса.
2. Черноземы различных подтипов в Алейском, Красногорском, Поспелихинском, Советском, Целин-

ном районах степных и лесостепных природно-географических областей Алтайского края (РН 6,3-7,0; 64,9 % проб почв) обладали наиболее благоприятными возможностями для сохранения *B. anthracis*.

3. Средней способностью к сохранению и выживаемости сибиреязвенного микроба обладали почвы трех районов (Бийский, Быстроистокский, Егорьевский) предгорной природно-географической области Алтайского края (РН 5,5-6,8; 17,3 % проб почв).
4. Выявленные экспериментальным методом (лабораторное исследование проб почв) условия, влияющие на возможность сохранения *B. anthracis* в различных типах почвы СНП Алтайского края, подтверждаются случаями эпизоотии сибирской язвы в 2012 году.
5. Проведенное исследование показало наиболее высокую вероятность выживания *B. anthracis* в почве на территории Алтайского края, чем на территории Республики Алтай и, следовательно, именно в Алтайском крае больший риск возникновения сибирской язвы у животных и человека.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Cadastre of areas permanently contaminated by anthrax in the Russian Federation /Ed. Cherkassky BL. M., 2005: 829 p. Russian (Кадастр стационарно-неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации /Под ред. Черкацкого Б.Л. М., 2005: 829 с.)
2. The study of toxicity and nutritional properties of soil samples in permanently *B. anthracis*-contaminated areas and anthrax burial places. Guidelines /Irkutsk, 2013: 12 p. Russian (Изучение токсичности и питательных свойств проб почв стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов и сибиреязвенных захоронений в отношении *B. anthracis*. Методические рекомендации. Иркутск, 2013. 12 с.)
3. The incidence of anthrax among the population and the cadastre of areas with diseased animals in the Altai Territory. Recommendations. Barnaul, 2013: 84 p. Russian (Заболеваемость сибирской язвой среди населения и кадастр неблагополучных пунктов болезни животных в Алтайском крае. Рекомендации. Барнаул, 2013. 84 с.)
4. Dugarzhapova ZF, Chesnokova MV, Balakhonov SV. Epizotology and epidemiological zonation of Siberia territory of anthrax (1985-2014). Summary of publication 21 the intern. scien. conf. «Current issues on zoonotic diseases» (Ulaan Baator, 29 June, 2015). № 21. P. 73-79.
5. Shevchenko VV, Bazarova GH, Shirokostup SV, Lukianenko NV, Bobrowsky EA. Anthrax – an interdisciplinary problem. *Medical Review. Science and Practice*. 2015; 1(3): 115-116. Russian (Шевченко В.В., Базарова Г.Х., Широкошуп С.В., Лукьяненко Н.В., Бобровский Е.А. Сибирская язва – междисциплинарная проблема. Медицинское обозрение. Наука и практика. 2015. № 1(3). С. 115-116.)
6. Monitoring of soil fertility of agricultural lands of the Altai Territory (1965-2010 years). Barnaul, 2012: 30 p. Russian (Мониторинг плодородия почвенных сельскохозяйственных угодий Алтайского края (1965-2010 годы). Барнаул, 2012. 30 с.)

Статья поступила в редакцию 14.11.2016 г.

Чарушина И.П., Фельдблом И.В., Коза Н.М., Александрова Г.А., Баландина С.Ю.
Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
г. Пермь

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ОБЪЕКТОВ БОЛЬНИЧНОЙ СРЕДЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Предмет исследования. Состояние контаминации микромицетами объектов больничной среды радиологического отделения Пермского краевого онкологического диспансера.

Цель исследования – изучение микробиоты объектов больничной среды радиологического отделения онкологического стационара для лечения взрослых пациентов.

Материалы и методы. Объектами микробиологического исследования явились воздух в помещениях, изделия общего и специального медицинского назначения, руки персонала и пациентов, а также санитарно-техническое оборудование. Общее количество проб составило 63, в т.ч. 12 проб воздуха и 51 смывов с объектов больничной среды.

Результаты. Выявлен высокий уровень контаминации микромицетами больничной среды онкологического стационара, доля положительных проб составила $90,5 \pm 3,6 \%$. В 100 % проб воздуха обнаруживались плесневые грибы. Почти половина их приходилась на род *Penicillium* (49,7 %), доля *Aspergillus* составила 29,1 %. Интенсивность контаминации грибами различных помещений радиологического отделения онкологического стационара колебалась от $50,6 \pm 25,5$ КОЕ/м³ до $2,0 \pm 0,9$ КОЕ/м³, однако достоверных различий в интенсивности загрязнения структурных подразделений не выявлено ($t = 1,9$; $p > 0,05$). В среднем «грибковая нагрузка» составила $19,4 \pm 7,2$ КОЕ/м³ и не превысила рекомендуемые ВОЗ пороговые значения. В смывах с объектов больничной среды выявлено преобладание дрожжевых грибов. Наибольшая обсемененность ими обнаружена на вентиляционных решетках ($6812,0 \pm 1394,0$ КОЕ/дм²) и тумбочках пациентов ($2427,0 \pm 129,3$ КОЕ/дм²).

Выводы: Выявлен высокий уровень загрязнения больничной среды радиологического отделения онкологического стационара микромицетами. В воздушной среде доминировали плесневые грибы рода *Aspergillus* и *Penicillium*. Интенсивность контаминации не превышала пороговых значений. В смывах с объектов внешней среды преобладали дрожжевые грибы, наиболее загрязненными оказались вентиляционные решетки в палатах, тумбочки и руки пациентов. Интенсивность контаминации объектов больничной среды микромицетами не зависит от предназначения помещения в стационаре и длительности пребывания в них онкологических больных.

Ключевые слова: микробиота больничной среды; интенсивность контаминации; плесневые и дрожжевые микромицеты; онкологический стационар.

Charushina I.P., Feldblyum I.V., Koza N.M., Aleksandrova G.A., Balandina S.Yu.

Academician E.A. Vagner Perm State Medical University,
Perm State National Research University, Perm

MYCROBIOTA FEATURES OF THE OBJECTS IN THE ONCOLOGY HOSPITAL ENVIRONMENT

Objective – to study the mycrobota of the objects in the environment of the Radiology Department of the Perm Regional Oncology Hospital for adult patients.

Materials and methods. The objects for microbiological examination were indoor air, the items of general and special medical equipment, the hands of the staff and patients, and sanitary equipment. The total number of samples was 63, including 12 air samples and 51 swabs from the objects in the hospital environment.

Results. The high level of contamination of the Oncology Hospital environment by micromycetes was identified. The amount of positive samples was $90,5 \pm 3,6 \%$. Fungi were detected in 100 % of air samples. Almost half of them were *Penicillium* species (49,7 %), the percentage of *Aspergillus* was 29,1 %. The intensity of contamination of various premises in the Radiology Department of the Oncology Hospital by fungi ranged from $50,6 \pm 25,5$ CFU/m³ to $2,0 \pm 0,9$ CFU/m³. However, no significant differences in the intensity of units contamination were revealed ($t = 1,9$; $p > 0,05$). The average «fungal load» was $19,4 \pm 7,2$ CFU/m³. The prevalence of yeast fungi was detected in swabs from the objects of the hospital environment. The highest contamination was found on the ventilation grates ($6812,0 \pm 1394,0$ CFU/dm²) and the bedside tables ($2427,0 \pm 129,3$ CFU/dm²).

Conclusions. A high level of contamination of the environment of the Radiology Department of the Oncology Hospital by micromycetes was identified. Fungi of *Aspergillus* and *Penicillium* species prevailed in the air. The intensity of contamination did not exceed the threshold value. Yeast fungi prevailed in swabs from objects of the environment. The most contaminated were ventilation grates in the wards, bedside tables and patients' hands. The intensity of contamination of the objects in the hospital environment by micromycetes does not depend on the intended usage of the premises in the hospital and duration of hospital stay of oncology patients.

Key words: hospital environment mycrobota; contamination intensity; mold and yeast micromycetes; oncology hospital.

В последнее время оппортунистические инфекции, вызываемые грибами, занимают особое место в работе врачей различных специальностей, в том числе онкологов. Внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения, с одной стороны, позволило существенно увеличить продолжительность жизни пациентов, с другой стороны, привело к росту числа осложнений, лидирующее место среди которых занимают инвазивные микозы [1, 2]. До настоящего времени диагностика и лечение их представляют большие сложности [3].

Микотические инфекции возникают не только у больных в терминальной стадии опухолевого процесса, но и в период ремиссии, что может быть связано с нарушением динамического равновесия между

условно-патогенными грибами и иммунологической защитой макроорганизма [4].

Важное значение имеет микробиота не только организма пациента, но и больничной среды медицинской организации, в которой он проводит длительное время. Изучение ее состава и влияния на здоровье больных и медицинского персонала является актуальной задачей здравоохранения. Инфицированность грибами объектов больничной среды онкологических отделений изучена недостаточно, имеются лишь отдельные сведения, которые касаются, в основном, исследования воздушной среды [5].

Цель нашего исследования – изучение микробиоты объектов больничной среды онкологического стационара для лечения взрослых пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка состояния контаминации микромицетами объектов больничной среды проводилась в радиологическом отделении Пермского краевого онкологического

Корреспонденцию адресовать:

ЧАРУШИНА Ирина Петровна,
614000, г. Пермь, ул. Грузинская, д. 5, кв. 8.
Тел.: +7-902-479-28-63.
E-mail: ir-charushina@yandex.ru

ческого диспансера г. Перми в феврале 2013 г. Объектами исследования явились воздух в помещениях, изделия общего и специального медицинского назначения; руки персонала и пациентов, а также санитарно-техническое оборудование. Микробиологические исследования проведены научно-исследовательской лабораторией «Бактерицид» Пермского государственного национального исследовательского университета. Исследование обсемененности воздушной среды осуществлялось согласно методическим рекомендациям «Микологическое исследование помещений различного функционального назначения. Исследование биологического материала от больных групп риска на грибы в медицинских организациях» (г. Пермь, 2012 г.). Отбор проб воздуха проводился в присутствии пациентов аспирационным методом в трех точках каждого помещения с помощью автоматического пробоотборника воздуха марки ПУ-1Б в палатах, процедурном кабинете, пищеблоке (столовой) и коридоре на чашки Петри с селективной питательной средой Сабуро, Чапека.

Исследования микробной обсемененности объектов внешней среды проводили в соответствии с МУК 4.2.2942-11. Смывы брали стерильным тампоном в пробирки с 0,1 % пептонной водой с последующим посевом на среду Сабуро, Чапека и термостатированием при температуре $26 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 7-14 дней. Плесневые грибы идентифицировали с помощью микроскопирования с использованием современных микробиологических определителей. Для обнаружения дрожжевых грибов в смывах инкубацию проводили при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 48 часов. Дрожжевые грибы идентифицировали с помощью хромогенного агара.

Общее количество проб, отобранных для исследования, составило 63, в т.ч. 12 проб воздуха и 51 смывов с объектов больничной среды.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистического пакета «Micro-

soft Excel 2000», а также методов параметрической статистики. При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартную ошибку ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования на микромицеты объектов больничной среды радиологического отделения краевого онкологического диспансера выявили высокий уровень их контаминации. Удельный вес положительных проб составил $90,5 \pm 3,6\%$ (табл. 1).

Микромицеты были обнаружены в 100 % проб воздуха, взятых из различных помещений онкологического стационара. Доля положительных проб в смывах была ниже и составила $88,2 \pm 4,5\%$.

Оценка этиологической структуры микромицетов показала, что в исследуемых пробах воздуха плесневые грибы обнаруживались в 100 %, а дрожжевые — в половине исследованных проб, при этом все они были в сочетании с плесневыми.

В смывах, напротив, во всех пробах обнаруживались дрожжевые грибы, тогда как плесневые выявлялись лишь в $46,6 \pm 12,8\%$, а их сочетание — в $40,0 \pm 12,6\%$.

Таким образом, при исследовании объектов больничной среды выявлен высокий уровень загрязненности микромицетами, при этом в воздухе преобладали плесневые грибы, а в смывах — дрожжевые.

При сравнительной оценке интенсивности контаминации воздушной среды микромицетами было установлено, что интенсивность контаминации воздуха плесневыми грибами ($37,7 \pm 12,6$ КОЕ/м³) более чем в 30 раз превышала интенсивность контаминации дрожжевыми ($1,0 \pm 0,3$ КОЕ/м³), ($t = 2,3$; $p < 0,05$) (табл. 2).

Интенсивность контаминации грибами различных помещений радиологического отделения онкологичес-

Таблица 1
Уровень контаминации микромицетами больничной среды онкологического стационара (%)
Table 1

The level of contamination of the Oncology Hospital environment by micromycetes (%)

Исследуемый объект	Всего проб	Количество проб «+» пробы				Микромицеты			
		абс.	% $\pm m$	абс.	% $\pm m$	абс.	% $\pm m$	абс.	% $\pm m$
Воздух	12	12	100	12	100	6	$50,0 \pm 20,4$	6	$50,0 \pm 20,4$
Смывы	51	45	$88,2 \pm 4,5$	21	$46,6 \pm 12,8$	45	100	18	$40,0 \pm 12,6$
Всего	63	57	$90,5 \pm 3,6$	33	$57,9 \pm 14,8$	51	$89,5 \pm 7,4$	24	$42,1 \pm 17,4$

Сведения об авторах:

ЧАРУШИНА Ирина Петровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных болезней, ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия. E-mail: ir-charushina@yandex.ru

ФЕЛЬДБЛЮМ Ирина Викторовна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО, ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия.

КОЗА Наталья Михайловна, доктор мед. наук, профессор, кафедра эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО, ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия.

АЛЕКСАНДРОВА Галина Арсентьевна, науч. сотрудник, ФГБОУ ВО ПГНИУ, г. Пермь, Россия.

БАЛАНДИНА Светлана Юрьевна, зав. лабораторией, ФГБОУ ВО ПГНИУ, г. Пермь, Россия.

Таблица 2

Интенсивность контаминации различными видами
микровицетов воздушной среды помещений
онкологического стационара (КОЕ/м³)

Table 2

The intensity of contamination of the air in the premises
of the Oncology Hospital by various species
of micromycetes (CFU/m³)

Наименование подразделения	Общее (среднее) количество микровицетов (M ± m)	Плесневые грибы (M ± m)	Дрожжевые грибы (M ± m)
Коридор	50,6 ± 25,5	100,1 ± 28,8	1,3 ± 0,1
Процедурный кабинет	2,0 ± 0,9	4,0 ± 0,5	0
Палаты	11,3 ± 5,0	22,6 ± 1,4	0
Столовая	13,2 ± 4,7	23,8 ± 0,1	2,6 ± 0,1
Всего в ЛПУ	19,4 ± 7,2	37,7 ± 12,6	1,0 ± 0,3

кого стационара колебалась от 50,6 ± 25,5 КОЕ/м³ до 2,0 ± 0,9 КОЕ/м³, однако достоверных различий в интенсивности загрязнения структурных подразделений не выявлено ($t = 1,9$; $p > 0,05$).

В целом в радиологическом отделении онкологического стационара интенсивность контаминации воздушной среды микровицетами была на уровне 19,4 ± 7,2 КОЕ/м³. Порогом толерантности человека к микцелиальным микровицетам считается наличие в воздушной среде до 500 КОЕ/м³ [6]. В группах высокого риска развития микотических осложнений (отделения онкологии, гематологии, интенсивной терапии и др.) допустимо обнаружение единичных колоний грибов в 1 м³ [7, 8]. Степень грибковой контаминации в наших исследованиях оказалась в 5 раз ниже таковой в детском онкогематологическом отделении [5], что, на наш взгляд, может быть обусловлено более высоким материально-техническим и эпидемиологическим обеспечением.

При изучении этиологической структуры плесневых грибов, содержащихся в воздушной среде радиологического отделения, было выявлено преобладание 2 родов микровицетов: *Aspergillus* и *Penicillium*. Почти половина приходится на род *Penicillium* (49,7 %), доля *Aspergillus* составила 29,1 %. Микровицеты других родов встречались в единичных случаях.

В ходе исследования уровня контаминации различных помещений стационара установлено, что в палатах и коридоре микровицеты были представлены преимущественно грибами рода *Penicillium* (68,6 %),

а в столовой — *Aspergillus* spp. (31,2 %). Эти данные соотносятся с результатами исследований, проведенных в детском онкогематологическом отделении [5].

Анализ обсемененности различных предметов в помещениях радиологического отделения (тумбочки, рабочие столы, дверные ручки, вентиляционные решетки и др.) выявил присутствие в смывах как плесневых, так и дрожжевых грибов, однако степень загрязненности ими оказалась различна (табл. 3).

В смывах со всех объектов больничной среды, кроме рабочего стола персонала, выявлено преобладание дрожжевых грибов. Наибольшая загрязненность обнаружена на вентиляционных решетках (6812,0 ± 1394,0 КОЕ/дм²) и тумбочках пациентов (2427,0 ± 129,3 КОЕ/дм²).

Результаты изучения загрязненности микровицетами рук пациентов и персонала показали, что у пациентов радиологического отделения онкологического стационара она почти в 12 раз выше таковой у медицинских работников. В этиологической структуре преобладали дрожжевые грибы. Следует заметить, что спектр заболеваний, вызываемых ими, и, прежде всего, *Candida* spp., чрезвычайно широк. Клинические проявления варьируют от поверхностных поражений кожи и слизистых до инвазивного и диссеминированного микоза, который может возникать у больных со злокачественными новообразованиями как тяжелая внутрибольничная инфекция с высокой летальностью [9, 10].

Таким образом, изучение микробиоты объектов больничной среды радиологического отделения онкологического стационара для лечения взрослых пациентов выявило высокий общий уровень загрязнения микровицетами. Плесневые грибы обнаруживались во всех пробах воздуха, однако интенсивность контаминации ими была значительно ниже рекомендуемых пороговых значений и данных, полученных в детском онкогематологическом отделении. Не было выявлено значимых различий в степени инфицированности грибами воздуха разных помещений — палат, коридора, столовой и процедурного кабинета.

При исследовании поверхностей больничных объектов обнаружено доминирование дрожжевых микровицетов. Максимальная загрязненность ими выявлена на вентиляционных решетках, что связано с недостаточной обработкой в связи с затрудненным доступом к ним. Обращает на себя внимание высокая степень загрязнения дрожжевыми грибами тумбочек и рук пациентов, что может способствовать распространению микровицетов контактно-бытовым путем и инфицированию других больных. В отдельных публич-

Information about authors:

CHARUSHINA Irina Petrovna, MD, PhD, associate professor, department of infectious diseases, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia. E-mail: ir-charushina@yandex.ru

FELDBLYUM Irina Victorovna, MD, PhD, professor, head of the department of epidemiology with the course of hygiene and epidemiology, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

KOZA Natalya Michailovna, MD, PhD, professor, department of epidemiology with the course of hygiene and epidemiology, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

ALEKSANDROVA Galina Arsentiyevna, researcher, Perm State National Research University, Perm, Russia.

BALANDINA Svetlana Yuryevna, head of the laboratory, Perm State National Research University, Perm, Russia.

Таблица 3
Интенсивность контаминации микромицетами различных объектов больничной среды онкологического стационара (КОЕ/дм³)

Table 3
The intensity of contamination of various objects of the Oncology Hospital environment by micromycetes (CFU/dm³)

Наименование объектов	Общее (среднее) количество микромицетов (M ± m)	Плесневые грибы (M ± m)	Дрожжевые грибы (M ± m)
Тумбочки	1213,0 ± 545,3	0	2427,0 ± 129,3
Дверные ручки	471,9 ± 202,8	0	943,9 ± 345,1
Стол вытяжного шкафа	0	0	0
Вентиляционные решетки	3430,0 ± 1398,0	49,0 ± 10,1	6812,0 ± 1394,0
Руки пациентов	59,3 ± 15,1	1,3 ± 0,5	117,3 ± 18,7
Руки персонала	5,1 ± 1,0	0,6 ± 0,2	9,7 ± 0,6

кациях указывается на возможность трансмиссии грибов от пациента к пациенту через руки медицинского персонала и продукты питания [1]. В нашем исследовании, при высоком уровне и интенсивности контаминации грибами больничной среды, на руках медицинских работников обнаруживались лишь единичные колонии микромицетов, что исключает их роль как фактора передачи микотической инфекции в данном отделении и свидетельствует о приверженности медицинских работников гигиене рук.

Следует заметить, что подавляющее большинство публикаций последних лет посвящено изучению загрязнения микромицетами воздушной среды медицинских организаций и вопросам повышения эффективности противоплесневой обработки [5, 11-13].

Исследования, проведенные нами, свидетельствуют о том, что более пристальное внимание следует уделять и оценке степени загрязнения предметов больничной среды как факторов риска возникновения внутрибольничных микотических инфекций и разработке мер по их профилактике.

ВЫВОДЫ:

1. Выявлен высокий уровень загрязнения больничной среды радиологического отделения онкологического стационара микромицетами. Доля положительных проб составила 90,5 ± 3,6 %.
2. В 100 % проб воздуха обнаруживались плесневые грибы. Почти половина их приходится на род *Penicillium* (49,7 %), доля *Aspergillus* составила 29,1 %. Интенсивность контаминации была на уровне 19,4 ± 7,2 КОЕ/м³ и не превышала пороговые значения.
3. В смывах с объектов внешней среды преобладают дрожжевые грибы, наиболее загрязненными оказались вентиляционные решетки, тумбочки и руки пациентов.
4. Степень загрязненности микромицетами не зависит от предназначения помещений в стационаре и длительности пребывания в них онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Klyasova GA. Invasive mycoses in haemato-oncology: current state problem. *Modern oncology*. 2001; 3(2): 61-65. Russian (Клясова Г.А. Инвазивные микозы в онкогематологии: современное состояние проблемы // Современная онкология. 2001. Т. 3, № 2. С. 61-65.)
2. Taha TV. Candidiasis as a superinfection in oncology patients: clinic and treatment. *Russian medical magazine*. 2003; (26): 1473-1475. Russian (Таха Т.В. Кандидоз как суперинфекция у онкологических больных: клиника и лечение // Русский медицинский журнал. 2003. № 26. С. 1473-1475.)
3. Esayoglu S, Rex JH., B. de Poou, Bennet JE., Bill J, Krokirt F et al. Definition of opportunistic invasive fungoid infections in patients with the reduced immunity with a tumoral disease and transplants of haematopoietic stem cells: international agreement. *Problems of a medical mycology*. 2003; 5(1): 10-14.
4. Golubnichnaya VN., Kaplin NN. Features of the immune response in vaginal candidiasis and Candida-carriage in pregnant women. *Problems of a medical mycology*. 2010. 12(1): 24-26. Russian (Голубничная В.Н., Каплин Н.Н. Особенности иммунного ответа при вагинальном кандидозе и Candida-носительство у беременных женщин // Проблемы медицинской микологии. 2010. Т. 12, № 1. С. 24-26.)
5. Kudryavtseva LG. The width of mold fungi circulation among patients and in the hospital environment of a children's hospital, a way of optimization of disinfection actions: Cand. med. sci. abstracts diss. Perm, 2010. 25 p. Russian (Кудрявцева Л.Г. Широта циркуляции плесневых грибов среди пациентов и в больничной среде детского стационара, пути оптимизации дезинфекционных мероприятий: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Пермь, 2010. 25 с.)
6. WHO. Indoor air quality: biological contaminants. In: *WHO Regional publications: report on a WHO meeting*. Copenhagen, 1990; (31). p. 1-67.
7. Antonov VB. Where is the threshold of tolerance to mycotic contamination of premises? In: *Progress of a medical mycology: Materials V of the All-Russian congress on a medical mycology*. Moscow, 2007; (9). p. 32-34. Russian (Антонов В.Б. Где порог толерантности микотической контаминации помещений? // Успехи медицинской микологии: Матер. V Всерос. конгр. по медицинской микологии. г. Москва, 2007. Т. 9. С. 32-34.)
8. Zheltikova TM. To the issue on admissible level of micromycetes in air of premises. *Problems of a medical mycology*. 2009; 11(2): 41-43. Russian (Желтикова Т.М. К вопросу о допустимом уровне микромицетов в воздухе помещений // Проблемы медицинской микологии. 2009. Т. 11, № 2. С. 41-43.)
9. Araviysky RA., Klimko NN., Vasilyeva NV. Diagnosis of mycoses. St. Petersburg : Publishing house St. Petersburg Medical Academy of Post-diploma Education, 2004. 186 p. Russian (Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб.: ИД СПбМАПО, 2004. 186 с.)
10. Nehaev IV, Prihodchenko AO, Lomidze SV, Sytov AV. Diagnosis and treatment of systemic fungal infections in oncology surgery. *Infections in surgery*. 2014; 12(2): 17-21. Russian (Нехаев И.В., Приходченко А.О., Ломидзе С.В., Сытов А.В. Диагностика и лечение системных микозов в онкохирургии // Инфекции в хирургии. 2014. Т. 12, № 2. С. 17-21.)

11. Alexandrova GA, Kiryanova IN, Bressen AP, Krylova IO, Tcheta OA. Micromycetes in the living premises of the Perm city. *Problems of a medical mycology*. 2012; 14(2): 54-57. Russian (Александрова Г.А., Кирьянова И.Н., Брессен А.П., Крылова И.О., Четина О.А. Микромицеты в жилых помещениях города Перми // Проблемы медицинской микологии. 2012. Т. 14, № 2. С. 54-57.)
12. Gladkova LS, Meshcheryakova AV. Hospital-acquired Infections in Hospitals of Various Type, Prevention, Treatment, Complications. In: *Materials of conference Hospital-acquired Infections in Hospitals of Various Type, Prevention, Treatment, Complications*. Moscow, 2010. p. 25-26. Russian (Гладкова Л.С., Мещерякова А.В. Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение, осложнения: матер. науч.-практ. конф., г. Москва, 2010. С. 25-26.)
13. Haldeeva EV, Lisovskaya SA, Glushko NI, Parshakov VR. Micromycetes in the air of living premises with foci of fungoid biodestruction. *Problems of a medical mycology*. 2012; 14(2): 133. Russian (Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Глушко Н.И., Паршаков В.Р. Микромицеты в воздухе жилых помещений с очагами грибковой биодеструкции // Проблемы медицинской микологии. 2012. Т. 14, № 2. С. 133.)

