

№1 (58)

март, 2019

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

[www.medalmanac.ru](http://www.medalmanac.ru)

## В НОМЕРЕ

- ОРГАНИЗАЦИЯ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И ОБЩЕСТВЕННОЕ  
ЗДОРОВЬЕ
- ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ.  
АБДОМИНАЛЬНАЯ  
ХИРУРГИЯ
- КАРДИОЛОГИЯ
- ФАРМАЦИЯ



№ 1 (58) март, 2019

Журнал «Медицинский альманах»  
издается с 2007 года.

Издание зарегистрировано Федеральной  
службой по надзору за соблюдением  
законодательства в сфере массовых коммуни-  
каций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации  
ПИ № ФС 77-49620  
от 27 апреля 2012 года.

#### УЧРЕДИТЕЛИ



ФГБОУ ВО  
«Приволжский  
исследовательский  
медицинский университет»  
Минздрава России



ООО «ГРУППА «РЕМЕДИУМ»

ISSN печатной версии: 1997-7689  
ISSN online версии: 2499-9954

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ  
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

- Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции.
- Рукописи не возвращаются.
- Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается.
- При перепечатке ссылка на журнал обязательна.
- Материалы, помеченные знаком «R», публикуются на правах рекламы.
- За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

ИЗДАТЕЛЬ ВЫПУСКА	ООО «Ремедиум Приволжье»
Заведующая редакцией	Лариса Запорожская
Коммерческий директор	Валерия Шишлова
Ответственный секретарь	Елена Мутовкина
Оформление, верстка	Маргарита Ламовская
Корректор	Татьяна Андреева
Перевод на англ. язык	Юлия Назаркина

Адрес редакции: 603022  
Нижний Новгород,  
ул. Пушкина, 20, стр. 4, 12-й этаж.  
Тел.: (831) 411-19-83 (85).  
E-mail: [medalmanac@medalmanac.ru](mailto:medalmanac@medalmanac.ru)

Отпечатано в типографии ООО «БЕАН»  
Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5  
Тел.: (831) 282-16-62  
Тираж 3000 экз.  
Шесть номеров в год.

Цена свободная.  
© Медицинский альманах, 2019



9 771 997 76 85 2 5

16+



Рецензируемый медицинский  
научно-практический журнал

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ



[www.medalmanac.ru](http://www.medalmanac.ru)

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР (СОРЕДАКТОРЫ):

Карякин Николай Николаевич – доктор медицинских наук, ректор ПИМУ

Шкарин Вячеслав Васильевич – доктор медицинских наук,  
профессор кафедры эпидемиологии ПИМУ, член-корреспондент РАН

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

##### ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:

Шахов Борис Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный  
деятель науки РФ, советник ректора ПИМУ

##### НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

Абелевич Александр Исакович – доктор медицинских наук,  
профессор кафедры общей хирургии им. А. И. Кожевникова ПИМУ

Алексеева Ольга Поликарповна – доктор медицинских наук, профессор  
кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика ПИМУ, директор  
гастроэнтерологического центра ПФО при ГБУЗ «НОКБ им. Н. А. Семашко»

Антипенко Елена Альбертовна – доктор медицинских наук, кафедра неврологии,  
психиатрии и наркологии ФДПО ПИМУ

Атдуев Вагиф Ахмедович – доктор медицинских наук, профессор  
кафедры хирургических болезней ПИМУ, главный специалист по урологии ПОМЦ

Боровкова Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ПИМУ

Гамзаев Алишир Баги оглы – доктор медицинских наук, профессор кафедры  
госпитальной хирургии им. Б. А. Королёва ПИМУ

Клеменова Ирина Александровна – доктор медицинских наук, проректор  
по научной работе ПИМУ

Ковалишена Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины,  
заместитель директора по науке НИИ профилактической медицины ПИМУ

Кононова Светлана Владимировна – доктор фармацевтических наук,  
профессор кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической  
технологии ПИМУ, член-корреспондент РАЕН

Паршиков Владимир Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор  
кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королёва ПИМУ

Пичугин Владимир Викторович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий  
кафедрой анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи ПИМУ

Позднякова Марина Александровна – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой профилактической медицины ФДПО ПИМУ

Солонина Анна Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор,  
заведующая кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ПИМУ

Халеская Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ПИМУ

Чекалова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФДПО ПИМУ



№ 1 (58) march, 2019

The journal Medical almanac  
is published since 2007.

Periodical is registered by Federal Service  
of supervision of law's observance in sphere  
of mass media and cultural heritage's protection.

Evidence of registration of mass media  
ПМ № ФС 77-49620  
From the 27<sup>th</sup> of April 2012.

**FOUNDER**



**Federal State Budgetary  
Educational Institution of  
Higher Education  
Privolzhsky Research Medical  
University of the Russian  
Ministry of Health**



**Limited company  
«The REMEDIUM GROUP»**

ISSN of printed edition: 1997-7689  
online ISSN: 2499-9954

*Author's articles do not obligatory reflect editorial  
viewpoint. Manuscripts are not returned. Any repro-  
duction of published materials is not allowed with-  
out editorial written consent. While reprinting refer-  
ence to journal is obligatory.  
Marked with the sign «R» materials are pub-  
lished as advertisements. The editorial staff is  
not responsible for contents of advertisements  
materials.*

**EDITOR of PUBLICATION** Limited company  
«Remedium Privolzhie»

**Head of the editorial staff** Larisa Zaporozhskaya  
**Commercial manager** Valeria Shishlova  
**Executive secretary** Elena Mutovkina  
**Design, making-up** Margarita Lamovskaya  
**Proof-reader** Tatiana Andreeva  
**Translation into English** Julia Nazarkina

**Editorial Office:**  
603022 Nizhny Novgorod,  
Pushkina-str., 20, office 4.  
Tel.: (831) 411-19-83(85).  
E-mail: [medalmanac@medalmanac.ru](mailto:medalmanac@medalmanac.ru)

Circulation 3000 copies.

The price is free.

© Medical almanac, 2019



Reviewed scientific-practical  
medical journal

**MEDICAL  
ALMANAC**



[www.medalmanac.ru](http://www.medalmanac.ru)

**EDITOR-IN-CHIEF:**

**Karyakin Nikolay Nikolaevich** – Doctor of Medical Science, rector of PRMU

**Shkarin Vyacheslav Vasil'evich** – Doctor of Medical Science,  
Professor of Epidemiology Department of PRMU, Corresponding Member of RAS

**THE MEMBERS OF EDITORIAL BOARD**

**CHAIRMAN**

**Shakhov Boris Evgenievich** –  
Doctor of Medical Science, Professor, Honoured Worker of Science of RF,  
Adviser to the Rector of PRMU

**SCIENTIFIC EDITORS**

**Abelevich Alexandr Isakovich** – Doctor of Medical Science, Professor of A. I. Kozhevnikov  
General Surgery Department of PRMU

**Alexeeva Olga Polikarpovna** – Doctor of Medical Science, Professor of V. G. Vogralik  
Hospital Therapy Department of PRMU, Supervisor of Gastroenterological Center

**Antipenko Elena Albertovna** – Doctor of Medical Science, Neurology, Psychiatry  
and Narcology DFAVE of PRMU

**Atduev Vagif Ahmedovich** – Doctor of Medical Science, Professor of Surgical Diseases  
Department of PRMU, Head Specialist of Urology of POMC

**Borovkova Ludmila Vasilievna** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Obstetrics  
and Gynaecology Department PRMU

**Gamzaev Alishir Bagi ogly** – Doctor of Medical Science, Professor of B. A. Korolev Hospital  
Surgery Department of PRMU

**Klemenova Irina Alexandrovna** – Doctor of Medical Science, Vice Rector for Research  
of PRMU

**Khaletskaya Olga Vladimirovna** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Hospital  
Paediatrics Department PRMU

**Kovalishena Olga Vasilievna** – Doctor of Medical Science, Professor,  
Head of Epidemiology, Microbiology and Evidence Based Medicine Department,  
Deputy Director of Science of SRI of Prophylactic Medicine of PRMU

**Kononova Svetlana Vladimirovna** – Doctor of Pharmaceutical Science, Professor  
of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology  
Department of PRMU, Corresponding Member of RANS

**Parshikov Vladimir Vyacheslavovich** – Doctor of Medical Science, Professor  
of B. A. Korolev Hospital Surgery Department of PRMU

**Pichugin Vladimir Viktorovich** – Doctor of Medical Science, Professor,  
Head of Anaesthesiology, Resuscitation and Emergency Care Department  
of PRMU

**Pozdnyakova Marina Alexandrovna** – Doctor of Medical Science, Professor,  
Head of Preventive Medicine DFAVE of PRMU

**Soloninina Anna Vladimirovna** – Doctor of Pharmaceutical Science, Professor,  
Head of Management and Economics of Pharmacy Department of Perm State  
Pharmaceutical Academy

**Strongin Leonid Grigorievich** – Doctor of Medical Science, Professor,  
Head of Endocrinology and Internal Diseases Department of PRMU

**Chekalova Svetlana Alexandrovna** – Doctor of Medical Science, Professor,  
Head of Pediatrics and Neonatology DFAVE of PRMU

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Беленков Юрий Никитич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, директор НОКЦ метаболического синдрома Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

**Брико Николай Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

**Гафуров Бахтияр Гафурович** – доктор медицинских наук, профессор, академик Евроазиатской академии наук, заведующий кафедрой неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей Минздрава Республики Узбекистан (Ташкент)

**Денисов Игорь Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой семейной медицины, советник ректора Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

**Иллариошкин Сергей Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

**Ишмухаметов Айдар Айратович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института фармации и трансляционной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

**Канцевой Сергей Вениаминович** – доктор медицины, профессор, Школа медицины Мэрилендского университета, директор отделения терапевтической эндоскопии Института гастроэнтерологии в Медицинском центре (Балтимор, Мэриленд, США)

**Котельников Геннадий Петрович** – доктор медицинских наук, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ, ректор СамГМУ (Самара)

**Курцер Марк Аркадьевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

**Лебединский Константин Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии им. В. А. Ваневского СЗГМУ им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург)

**Маджидова Ёкутхон Набиевна** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Евро-Азиатской Академии медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент)

**Мариевский Виктор Федорович** – доктор медицинских наук, профессор, Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского Академии наук Украины (Киев)

**Оганов Рафаэль Гегамович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАЕН, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ (Москва)

**Присакарь Виорел Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Н. Тестемицану (Кишинёв)

**Разумовский Александр Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова, заведующий кафедрой детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

**Розин Владимир Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Университетской клиники хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор Научно-исследовательского института хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

**Сергиенко Валерий Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

**Трошина Екатерина Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора Института клинической эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (Москва)

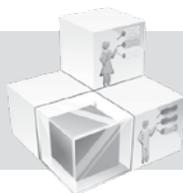
**Хлынова Ольга Витальевна** – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Лечебного факультета Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь)

**Хубулава Геннадий Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и начальник 1 кафедры хирургии усовершенствования врачей имени академика П.А. Куприянова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург)

**Шабров Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, действительный член РАН, действительный член РАЕН, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами семейной медицины, клинической фармакологии и клинической лабораторной диагностики ЛФ Санкт-Петербургской ГМА им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург)



## Организация здравоохранения и общественное здоровье



## Healthcare organization and public health

Код специальности ВАК: 14.02.03

**С. В. Романов, Г. Ю. Смирнова, О. П. Абаева**  
Организация посмертного органного донорства в Нижегородской области: к десятилетию работы Приволжского координационного центра органного и тканевого донорства. ....7

**S. V. Romanov, G. Yu. Smirnova, O. P. Abaeva**  
Organizing a posthumous organ donation in the Nizhny Novgorod region: to the tenth anniversary of the Volga coordination center of organ and tissue donation. ....7

Код специальности ВАК: 14.01.17; 14.01.29; 14.02.03

**Е. А. Евстифеева, Г. Н. Румянцева, С. И. Филиппченкова, Л. А. Мурашова, В. Н. Карташев, Н. В. Бурчёнкова**  
Качество жизни и показатели социальной адаптации у пациентов с врожденным гидронефрозом. ....10

**E. A. Evstifeeva, G. N. Rumyantseva, S. I. Filippchenkova, L. A. Murashova, V. N. Kartashev, N. V. Burchenkova**  
Quality of life and indicators of social adaptation in patients with congenital hydronephrosis. ....10

Код специальности ВАК: 14.02.03

**В. М. Леванов, Е. А. Кушик**  
Информированность и мотивационные установки студентов медицинского вуза в отношении цифровой медицины – пятилетний тренд. ....14

**V. M. Levanov, E. A. Kutsik**  
Awareness and motivation of medical university students in respect of digital medicine - the five-year-trend. ....14

Код специальности ВАК: 14.02.03

**А. А. Штанова, Л. Ю. Гарин, Е. Е. Тоненкова**  
Суррогатное материнство как элемент защиты прав мужчин на отцовство. ....18

**A. A. Shtanova, L. Yu. Garin, E. E. Totenkova**  
Surrogacy as protection of men's paternal rights. ....18

## Эпидемиология



## Epidemiology

Код специальности ВАК: 14.02.02

**М. А. Шмакова, Н. А. Ефремова, А. Е. Гончаров, А. П. Чмырь, Е. Б. Брусина**  
Acinetobacter spp.: региональные особенности эпидемиологии. ....23

**M. A. Shmakova, N. A. Efremova, A. E. Goncharov, A. P. Chmyr, E. B. Brusina**  
Acinetobacter spp.: regional features of epidemiology. ....23

Код специальности ВАК: 14.02.02

**О. А. Пасечник, В. Л. Стасенко**  
Подходы к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией в современных условиях. ....28

**O. A. Pasechnik, V. L. Stasenko**  
Approaches to improving the tuberculosis surveillance system in modern conditions. ....28

Код специальности ВАК: 14.02.02

**Н. Д. Шайхразиева, И. А. Булычева, Д. В. Лопушов, Ф. Н. Сабаяева**  
Этиологическая структура и антибиотикорезистентность госпитальных штаммов микроорганизмов в отделении анестезиологии и реанимации. ....32

**N. D. Shaikhratieva, I. A. Bulycheva, D. V. Lopushov, F. N. Sabaeva**  
Etiological structure and antibiotic resistance of the nosocomial strains of microorganisms in the department of anaesthesiology and resuscitation. ....32

Код специальности ВАК: 14.02.02

**К. И. Сурсякова, Т. В. Сафьянова**  
Эпидемиологические особенности развития катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей у пациентов урологического отделения КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн». ....35

**K. I. Sursyakova, T. V. Safyanova**  
Epidemiological features of catheter-associated urinary tract infections in patients of the urological department of Altai Regional Hospital for Veterans of Wars. ....35

Код специальности ВАК: 14.02.02

<b>Я. Н. Ярушина, Г. Б. Колотова, В. А. Руднов, В. А. Багин</b> Распространенность и предикторы развития Clostridium difficile инфекции у пациентов терапевтического стационара.....	37
---	----

<b>Y. N. Yarushina, G. B. Kolotova, V. A. Rudnov, V. A. Bagin</b> Prevalence and predictors for the development of Clostridium difficile infection in patients of the therapeutic hospital.....	37
--	----

Код специальности ВАК: 14.02.02

<b>Д. В. Буга, В. И. Присакарь</b> Значимость метициллин-резистентных стафилококков в септической патологии.....	40
--	----

<b>D. V. Buga, V. I. Prisacari</b> Role of methicillin-resistant Staphylococcus in septic pathology.....	40
--	----

## Гастроэнтерология. Абдоминальная хирургия



## Gastroenterology. Abdominal surgery

Код специальности ВАК: 14.03.03

<b>Е. А. Шевченко, Е. А. Загребин, А. С. Чилипёнок, А. В. Залетина, В. И. Успенский, Е. Ю. Иванченко, А. В. Кочеткова</b> Выявление факторов риска развития дисбиоза у лиц молодого возраста с метаболическим синдромом и без него с помощью информационно-компьютерных технологий.....	44
---	----

<b>E. A. Shevchenko, E. A. Zagrebin, A. S. Chilipyonok, A. V. Zaletina, V. I. Uspenskij, E. Yu. Ivanchenko, A. V. Kochetkova</b> Identification of risk factors of development of a dysbiosis in persons of young age with a metabolic syndrome and without it by means of information and computer technologies.....	44
---	----

<b>Е. А. Корниенко, Н. И. Паролова, С. В. Иванов, Д. С. Полев, П. А. Зыкин, Ю. Д. Кондратенко</b> Возможности использования пробиотиков в эрадикации Helicobacter pylori.....	48
---	----

<b>E. A. Kornienko, N. I. Parolova, S. V. Ivanov, D. S. Polev, P. A. Zykin, Yu. D. Kondratenko</b> Possibilities of using probiotics in the eradication of Helicobacter pylori.....	48
---	----

<b>Р. Г. Сайфутдинов</b> Селективные спазмолитики (Спарекс®) при синдроме раздраженного кишечника и СРК-подобных нарушениях.....	50
---	----

<b>R. G. Saifutdinov</b> Selective antispasmodics (Sparex®) in irritable bowel syndrome and IBS-like disorders.....	50
--	----

Код специальности ВАК: 14.01.04

<b>А. В. Соловьёва, Е. М. Шурпо, И. В. Васин, О. В. Кодякова, Д. Р. Ракита</b> Клинические маски неходжкинской лимфомы.....	52
--	----

<b>A. V. Solovyova, E. M. Shurpo, I. V. Vasin, O. V. Kodyakova, D. R. Rakita</b> Clinical masks of Non-Hodgkin's lymphoma (clinical case).....	52
---	----

<b>О. Л. Соболевская</b> Неалкогольная жировая печень: незаполненные терапевтические ниши.....	55
--	----

<b>O. L. Sobolevskaya</b> Non-alcoholic fatty liver: unfilled therapeutic niches .....	55
--	----

<b>С. А. Алексеенко, Е. А. Агеева, О. П. Полковникова</b> Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.....	57
--	----

<b>S. A. Alekseenko, E. A. Ageeva, O. P. Polkovnikova</b> Modern approaches to the diagnosis and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease at the pre-cirrhotic stage.....	57
---	----

Код специальности ВАК: 14.01.17

<b>А. А. Янышев, А. В. Базаев, А. И. Абелевич, Е. Э. Бабушкина</b> Особенности хирургического лечения пациентов высокого риска с язвенным колитом тяжелого течения.....	60
---	----

<b>A. A. Yanishev, A. V. Bazaev, A. I. Abelevich, E. E. Babushkina</b> Surgical treatment of high-risk patients with severe ulcerative colitis.....	60
---	----

Код специальности ВАК: 14.01.17

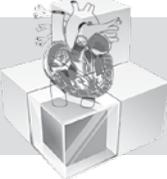
**В. В. Паршиков, В. П. Градусов, В. П. Козлова,  
В. Г. Фирсова, М. А. Сечкина**  
Жизнеугрожающие осложнения после  
реконструкции брюшной стенки у трудного  
пациента с послеоперационной грыжей  
(анализ клинического случая) ..... 63

**V. V. Parshikov, V. P. Gradusov, V. P. Kozlova,  
V. G. Firsova, M. A. Sechkina**  
Life-threatening complications after abdominal  
wall reconstruction in a difficult patient  
with giant incisional hernia  
(clinical case analysis)..... 63

Код специальности ВАК: 14.01.20; 03.03.01

**Л. В. Бояринова, О. Д. Соловьева, Г. А. Бояринов,  
А. В. Дерюгина, А. Д. Рыбинский, Е. И. Яковлева,  
О. В. Военнов, Е. В. Мошнина, А. В. Полозова, Н. А. Азов**  
Нарушения ультраструктуры эндотелиоцитов  
синусоидных гемокапилляров печени и системы  
гемостаза в остром периоде черепно-мозговой травмы ..... 68

**L. V. Boyarinova, O. D. Solov'eva, G. A. Boyarinov,  
A. V. Deryugina, A. D. Rybinsky, E. I. Yakovleva,  
O. V. Voennov, E. V. Moshnina, A. V. Polozova, N. A. Azov**  
Disturbances of the ultrastructure of endotheliocytes  
of sinusoid hemocapillaries of the liver and the hemostasis  
system in the acute period of cranial injury ..... 68

**Кардиология**  **Cardiology**

Код специальности ВАК: 14.01.20; 14.01.05

**Е. В. Таранов, В. В. Пичугин, А. П. Медведев,  
М. А. Зеленев**  
Экстракорпоральная мембранная оксигенация  
в лечении критической острой сердечной  
недостаточности у больных после операций  
с искусственным кровообращением ..... 76

**E. V. Taranov, V. V. Pichugin, A. P. Medvedev,  
M. A. Zelenov**  
Extracorporeal membrane oxygenation  
in the treatment of refractory myocardial failure  
after cardiac operations  
with cardiopulmonary bypass ..... 76

Код специальности ВАК: 14.01.20; 14.01.05

**В. В. Пичугин, И. Р. Сейфетдинов, А. П. Медведев,  
С. Е. Домнин**  
Ингаляционный оксид азота в профилактике  
ишемических и реперфузионных повреждений сердца  
при операциях с искусственным кровообращением ..... 81

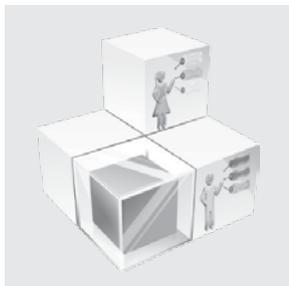
**V. V. Pichugin, I. R. Seyfedinov, A. P. Medvedev,  
S. E. Domnin**  
Inhaled nitric oxide in the prevention of ischemic  
and reperfusion injuries of the heart during operations  
with cardiopulmonary bypass ..... 81

**Фармация**  **Pharmacy**

Код специальности ВАК: 14.04.03

**А. И. Кудряшова, Л. В. Мошкова, Н. Б. Ростова**  
Система информации и информирования специалистов  
о лекарственных средствах в Российской Федерации:  
история и современная реальность ..... 88

**A. I. Kudryashova, L. V. Moshkova, N. B. Rostova**  
Information system and informing specialists  
about drugs in the Russian Federation:  
history and current reality ..... 88



# ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК: 614.2:616-089.853

DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2019-1-7-10>

## ОРГАНИЗАЦИЯ ПОСМЕРТНОГО ОРГАНОГО ДОНОРСТВА В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ: К ДЕСЯТИЛЕТИЮ РАБОТЫ ПРИВОЛЖСКОГО КООРДИНАЦИОННОГО ЦЕНТРА ОРГАНОГО И ТКАНЕВОГО ДОНОРСТВА

С. В. Романов<sup>1</sup>, Г. Ю. Смирнова<sup>1</sup>, О. П. Абаева<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства, г. Н. Новгород,

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

*Абаева Ольга Петровна – e-mail: abaevaop@inbox.ru*

Дата поступления  
17.01.2019

Статья посвящена проблемам посмертного органного донорства и подготовлена к десятилетию деятельности Приволжского координационного центра органного и тканевого донорства. В статье проведен анализ существующей в регионе системы взаимодействия участников программы органного донорства, выделены ее особенности. Авторами подчеркнута, что эффективность существующей в Нижегородской области системы взаимодействия участников органного донорства определяется преимущественно активностью врачей донорских баз. При этом, согласно данным опроса врачей, наиболее значимым для них фактором, побуждающим к совместной работе с Центром органного донорства, является указание администрации медицинской организации (59,3±3,0%), лишь 11,1±1,3% опрошенных при вызове донорской бригады руководствуются пониманием значимости развития программ трансплантации органов. Активная работа специалистов центра органного донорства позволила успешно решить целый ряд вопросов межведомственного взаимодействия и обеспечить систематическое выполнение операций по пересадке органов. Вместе с тем существуют многочисленные проблемы, решение которых – оптимизировать использование донорского ресурса в Нижегородской области и ряде соседних регионов.

**Ключевые слова:** органное донорство, донорские базы, согласие родственников посмертного донора.

## ORGANIZING A POSTHUMOUS ORGAN DONATION IN THE NIZHNY NOVGOROD REGION: TO THE TENTH ANNIVERSARY OF THE VOLGA COORDINATION CENTER OF ORGAN AND TISSUE DONATION

S. V. Romanov<sup>1</sup>, G. Yu. Smirnova<sup>1</sup>, O. P. Abaeva<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Federal budgetary institution of health care «Volga district medical center», Nizhny Novgorod, Russian Federation,

<sup>2</sup>Sechenov University, Moscow, Russian Federation

*Abaeva Olga Petrovna – e-mail: abaevaop@inbox.ru*

The article is devoted to the problems of posthumous organ donation and is prepared for the decade of the Volga coordination center of organ and tissue donation. The article analyzes the system of interaction of participants in the organ donation program existing in the region and highlights its features. The authors emphasized that the effectiveness of the system of collaboration between the participants of organ donation existing in Nizhegorodskaya region is mainly determined by the activity of doctors' donor bases. According to the results of the survey of doctors, the most significant factor determining their inclination to collaborate with the Center of organ donation is the direction by the administration of the medical organization (59.3±3.0%), while only 11.1±1.3%. The active work of the specialists of the organ donation center made it possible to successfully solve a whole range of issues of interdepartmental cooperation and ensure the systematic implementation of organ transplants. At the same time, there are numerous problems whose solution is to optimize the use of donor resources in the Nizhny Novgorod region and a number of neighboring regions.

**Key words:** organ donation, donor bases, consent of relatives of a candidate for posthumous organ donation.

## Введение

В настоящее время донорский ресурс является важнейшим фактором, определяющим число выполненных операций по трансплантации органов человека во всем мире, при этом чем выше уровень развития трансплантологии в стране, тем большее значение приобретает посмертное донорство [1–4]. В Российской Федерации пересадка органов осуществляется в Москве, С.-Петербурге и еще 26 республиках, краях и областях, соответственно там же развиваются и программы органного донорства [5]. Важно подчеркнуть, что в каждом из таких регионов, в том числе в Нижегородской области, сформировалась своя система взаимодействия между центрами трансплантации и органного донорства [6–8]. Кроме того, в разных субъектах РФ, участниках программы трансплантации органов, виды и количество выполняемых ежегодно операций существенно отличаются [5], что не может не оказывать влияния на уровень доступности данного вида высокотехнологичной медицинской помощи для населения. Нижегородская область является одним из регионов, в котором успешно выполняются пересадки органов человека: в 2017 году область стала единственным нестоличным регионом, в котором были осуществлены операции по пересадке поджелудочной железы, по количеству выполненных пересадок почки регион находился в стране на 10-м месте, печени – на 6-м [5].

Безусловно, вышеизложенное стало возможным только благодаря деятельности службы органного донорства, которую осуществляет Приволжский координационный центр органного и тканевого донорства, созданный в 2009 году на базе Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства (ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России). Учитывая приближение юбилейной даты, мы сочли необходимым обобщить десятилетний опыт работы с целью определения дальнейших перспектив развития службы органного донорства в регионе. Для реализации цели нами были сформулированы следующие задачи:

- изучить показатели работы службы органного донорства в Нижегородской области за десятилетний период;
- провести анализ преимуществ и недостатков системы взаимодействия между участниками программы органного донорства в регионе.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России и донорских баз (больниц Нижегородской области). Материалами исследования послужили:

- протоколы первичного осмотра донора (форма утверждена на уровне ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России);
- акты об изъятии органов донора-трупа для трансплантации (форма утверждена Приказом Минздрава России от 10.08.1993 № 189 «О дальнейшем развитии и совершенствовании трансплантологической помощи населению Российской Федерации» с изменениями и дополнениями;
- результаты анкетного опроса 266 врачей донорских баз региона.

## Результаты исследования

Как уже отмечалось, работа по организации посмертного органного донорства в Нижегородской области началась в 2009 году. Созданная за это время система взаимо-

действия между участниками программы органного донорства в регионе достаточно проста и представлена Приволжским координационным центром органного и тканевого донорства, Центрами трансплантации органов ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России и ГУЗ «НО «Специализированная клиническая кардиохирургическая больница», а также донорскими базами, перечень которых утвержден приказом территориального органа управления здравоохранения. Важно подчеркнуть, что официальное число донорских баз за исследуемый период работы возросло с 15 до 21, однако далеко не все из них активно сотрудничают с центром донорства.

Первой особенностью организации органного донорства в Нижегородской области (рис. 1) является отсутствие трансплантат-координаторов в донорских базах, таким образом, пусковым моментом для начала процесса по изъятию органов является сообщение дежурного врача. Бригада специалистов Центра донорства выезжает для оценки медицинских показателей вероятного донора, параллельно врачи донорской базы выполняют процедуру констатации смерти мозга.

Второй особенностью в сложившей системе является практика общения с родственниками донора, причиной чего является настоятельное пожелание администрации донорских баз. Вопрос о необходимости оформления согласия родственников донора является крайне дискуссионным. Общеизвестно, что ст. 8 Закона РФ от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» делает данную процедуру излишней. Более того, регламента оформления подобного документа, определяющего, в частности, кто из родственников правомочен его подписать, также не существует. Беседа с родственниками проводится специалистами донорских бригад, для проведения данной процедуры руководителем центра донорства совместно с психологами были разработаны и утверждены на уровне территориального органа управления методические рекомендации.

Приоритетным фактором, влияющим на эффективность представленной системы, является активность врачей донорской базы к сотрудничеству с донорскими бригадами. Согласно результатам анкетного опроса, в котором приняли участие 266 специалистов донорских баз, лишь 11,1±1,3% респондентов участвуют в программе донорства органов, руководствуясь пониманием важности этой работы, для 59,3±3,0% опрошенных ведущую роль играют организационно-распорядительные методы администрации, в остальных случаях (29,6±2,8%) имеют значение оба перечисленных фактора. То есть активность работы донорской базы определяется отношением к данному виду деятельности главного врача больницы.

Анализ учетной документации показал, что в 2009–2018 гг. было проведено 525 выездов донорских бригад (рис. 2), при этом только каждый пятый выезд оказался эффективным. Снижение на протяжении исследуемого периода числа неэффективных выездов произошло вследствие повышения профессионализма врачей активных донорских баз в аспекте определения перспектив возможности органного донорства, что стало возможным благодаря систематически проводимым врачами центра донорства семинарам. 52 выездов

оказались неэффективным в силу отказа родственников посмертного донора от изъятия органов, который, по данным анализа, имел место по результатам одной трети бесед. К данному показателю можно относиться по-разному: с одной стороны, безусловно, проведение беседы с родственниками донора повышает риск оформления отказа, что приводит к потерям возможного числа эффективных доноров. В то же время, благодаря беседам с родственниками донора и оформлению их согласия за период работы центра донорства в Нижегородской области, в отличие от соседних регионов, не было зафиксировано конфликтных ситуаций, которые, как правило, получают широкую огласку в средствах массовой информации. Кроме того, систематическое проведение бесед с родственниками способствует снижению напряженности в отношении населения к работе донорских бригад.

За анализируемый период времени посмертный забор органов был осуществлен у 99 человек, соотношение по гендерному признаку было практически паритетным (средний возраст доноров составил 48,8 года (от 19 до 63 лет)). Причиной смерти 87,6±3,4% доноров явилось острое нарушение мозгового кровообращения,

10,1±3,2% – травма, в остальных случаях – постреанимационная болезнь. Важно отметить, что в период с 2012 по 2018 год не использовался ресурс посмертных доноров, причиной смерти которых стала травма в силу трудности взаимодействия центра донорства и Нижегородского бюро судебно-медицинской экспертизы. Только во втором полугодии 2018 года в силу поддержки программы донорства органов территориальным органом управления здравоохранения был подготовлен и подписан регламент, позволивший вновь начать работу с данной категорией доноров.

В результате работы Приволжского координационного центра органного и тканевого донорства:

- в центре трансплантации ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России было выполнено 168 операций по пересадке почки, 71 – печени, 4 – поджелудочной железы;
- в 2018 году в ГУЗ «НО «Специализированная клиническая кардиохирургическая больница» была выполнена первая в регионе пересадка сердца;
- в ФБУЗ ГНЦ ФМБЦ были выполнены три операции по трансплантации печени переданными донорскими органами.

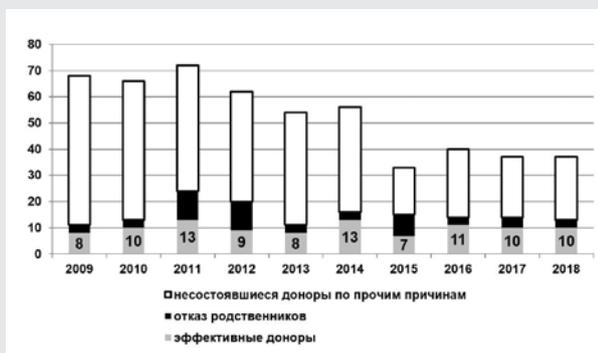
Достиженные результаты определяют перспективы работы Приволжского координационного центра органного и тканевого донорства, среди которых на первом месте остается оптимизация взаимодействия с донорскими базами региона. Так, до настоящего времени различие ведомственной принадлежности ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России и донорских баз является причиной, не позволившей решить вопрос экономической мотивации донорских баз (в рамках реализации Постановления Правительства РФ от 23.01.2016 № 33 (ред. от 08.02.2017) «О порядке финансового обеспечения медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях трансплантации (пересадки), за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета»). Вторым направлением работы должно явиться расширение взаимодействия с соседними регионами. В 2010 году была достигнута договоренность с территориальными органами здравоохранения Республики Марий-Эл и Чувашской Республики об использовании медицинских организаций данных регионов в качестве донорских баз, однако в настоящее время этот ресурс используется ограниченно. Выполнение поставленных задач в перспективе позволит не только увеличить число выполняемых операций силами ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России и ГУЗ «НО «Специализированная клиническая кардиохирургическая больница», но и активно взаимодействовать с другими центрами трансплантации.

### Заключение

Таким образом, за десятилетний период работы Приволжского координационного центра органного и тканевого донорства на территории Нижегородской области была поэтапно создана система, позволяющая осуществлять посмертные трансплантации почки, печени, поджелудочной железы и сердца. Данная система, в случае оптимизации межведомственного взаимодействия в регионе, имеет перспективы для дальнейшего развития, которые позволят увеличить число операций, выполняемых центрами трансплантации органов.



**РИС. 1.**  
Система взаимодействия между участниками программы посмертного органного донорства в Нижегородской области.



**РИС. 2.**  
Динамика результатов выездов донорских бригад за период 2009–2018 гг. (данные по 01.12.2018, абс. числа).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Багненко С.Ф., Резник О.Н. Ключевые проблемы развития трансплантологии и задачи высшего медицинского образования. *Трансплантология*. 2017. № 9 (3). С. 192–210.

*Bagnenko S.F., Reznik O.N. Klyuchevye problemy razvitiya transplantologii i zadachi vysshego meditsinskogo obrazovaniya. Transplantologiya. 2017. № 9 (3). С. 192–210.*

2. Виноградов В.Л. Актуальные вопросы органного донорства. Введение. Лекция. *Трансплантология*. 2013. № 4. С. 15–23.

*Vinogradov V.L. Aktual'nye voprosy organnogo donorstva. Vvedenie. Lektsiya. Transplantologiya. 2013. № 4. С. 15–23.*

3. Fortin M.-C., Buchman D., Wright L., Chandler J., Delaney S. et al. Public Solicitation of Anonymous Organ Donors: A Position Paper by the Canadian Society of Transplantation. *Transplantation*. 2017. Vol. 101. № 1. P. 17–20.

4. Flescher A. *The Organ Shortage Crisis in America*. Washington DC: Georgetown University Press, 2018.

5. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018. № 20 (2). С. 6–28.

*Got'e S.V., Khomyakov S.M. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossijskoj Federatsii v 2017 godu. X soobshhenie registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshhestva. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2018. № 20 (2). С. 6–28.*

6. Миронов А.А., Яремин Б.И., Колсанов А.В., Гадлин Е.А., Снопов С.А. и др. Органное донорство и трансплантационная координация в Самарской области: особенности региональной модели. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015. № 17 (2). С. 140–143.

*Mironov A.A., Yaremin B.I., Kolsanov A.V., Gadlin E.A., Snopov S.A. i dr. Organnoe donorstvo i transplantatsionnaya koordinatsiya v Samarskoj oblasti: osobennosti regional'noj modeli. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2015. № 17 (2). С. 140–143.*

7. Николаев Г.В., Гордеев М.Л., Карпенко М.А., Гранов Д.А., Солнцев В.Н. и др. Организационные аспекты органного донорства в Санкт-Петербурге. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015. № 17 (2). С. 134–138.

*Nikolaev G.V., Gordeev M.L., Karpenko M.A., Granov D.A., Solntsev V.N. i dr. Organizatsionnye aspekty organnogo donorstva v Sankt-Peterburge. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2015. № 17 (2). С. 134–138.*

8. Серебряков И.Ю., Бадаев Ф.И., Климушева Н.Ф., Лещенко И.Г. Современное состояние донорской службы в Свердловской области. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015. № 17 (2). С. 139.

*Serebryakov I.YU., Badaev F.I., Klimusheva N.F., Leshhenko I.G. Sovremennoe sostoyanie donorskoj sluzhby v Sverdlovskoj oblasti. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2015. № 17 (2). С. 139.*



УДК: 613.9:616.613-007.63

DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2019-1-10-14>

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПОКАЗАТЕЛИ СОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИДРОНЕФРОЗОМ

Е. А. Евстифеева<sup>1,2</sup>, Г. Н. Румянцева<sup>1</sup>, С. И. Филиппченкова<sup>1,2</sup>, Л. А. Мурашова<sup>1</sup>,  
В. Н. Карташёв<sup>1</sup>, Н. В. Бурчёнкова<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственный технический университет»

*Филиппченкова Светлана Игоревна* – e-mail: [sfilippchenkova@mail.ru](mailto:sfilippchenkova@mail.ru)

Дата поступления  
26.12.2018

**Цель исследования:** изучение качества жизни, мотивационной направленности и фрустрационных реакций у больных с врождённым гидронефрозом. Под качеством жизни понимается интегральный показатель жизненного пространства, личностного, субъектного, профессионального потенциала, здоровья человека. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 30 пациентов в возрасте 13–24 лет, которым выполнена пластика прилоханочного сегмента по Хайнес – Андерсена – Кучеры. Для изучения качества жизни были использованы два вида критериев: психодиагностические (опросник SF-36, оценка выраженности мотивации достижения успеха С. Шапкин, тест фрустрационных реакций Розенцвейга) и медицинские (внутривенная инфузионная урография, УЗИ мочевыделительной системы (МВС), компьютерная томография, радиоизотопные методы). **Результаты исследования.** Полученные данные позволяют говорить о том, что выраженный болевой синдром значительно снижает качество жизни пациентов с врождённым гидронефрозом, также снижен общий показатель положительных эмоций, настроение характеризуется как тревожное и депрессивное. **Заключение.** Аномалии мочевыделительной системы приводят к выраженному нарушению качества жизни больного и его социальной адаптации. В результате проведённого исследования было выявлено, что выраженный болевой синдром снижает качество жизни пациентов, а здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок, повседневной и профессиональной деятельности. Также снижен общий показатель положительных эмоций. У 50% пациентов мотивационная направленность не сбалансирована в отношении избегания неудач и достижения успеха. Обнаружена высокая частота встречаемости экстрапунитивных фрустрационных реакций. Все эти факторы в значительной степени затрудняют социальную адаптацию больного.

**Ключевые слова:** гидронефроз, качество жизни, фрустрация, мотивация достижения успеха и избегания неудач.

## QUALITY OF LIFE AND INDICATORS OF SOCIAL ADAPTATION IN PATIENTS WITH CONGENITAL HYDRONEPHROSIS

E. A. Evstifeeva<sup>1,2</sup>, G. N. Romyantseva<sup>1</sup>, S. I. Filipchenkova<sup>1,2</sup>, L. A. Murashova<sup>1</sup>,  
V. N. Kartashev<sup>1</sup>, N. V. Burchenkova<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>FSBEI HE «Tver State Medical University», Tver, Russian Federation,

<sup>2</sup>FSBEI HE «Tver State Technical University», Russian Federation

*Filipchenkova Svetlana Igorevna – e-mail: sfilipchenkova@mail.ru*

**Purpose of the study:** to study the quality of life, motivational orientation and frustration reactions in patients with congenital hydronephrosis. Quality of life is understood as an integral indicator of living space, personal, subject, professional potential, human health. **Materials and methods.** The study involved 30 patients aged 13–24 years old who underwent plastic repair of the Priyolan's segment according to the Heines – Anderson – Kuchera. To study the quality of life, two types of criteria were used: psychodiagnostic (SF-36 questionnaire, assessment of the severity of success motivation S. Shapkin, Rosenzweig test of frustration) and medical (intravenous infusion urography, ultrasound of the urinary system (MFR), computed tomography, radioisotope methods). **Results.** The data obtained suggests that pronounced pain syndrome significantly reduces the quality of life of patients with congenital hydronephrosis, also reduces the overall indicator of positive emotions, the mood is characterized as anxious and depressive. **Conclusion.** Anomalies of the urinary system lead to a pronounced violation of the patient's quality of life and his social adaptation. As a result of the study, it was revealed that the pronounced pain syndrome reduces the quality of life of patients, and health limits the exercise of physical activity, daily and professional activities. Also reduced overall positive emotions. In 50% of patients, the motivational orientation is not balanced in terms of avoiding failures and achieving success. A high frequency of extrapunitive frustration reactions was found. All these factors greatly impede the social adaptation of the patient.

**Key words:** hydronephrosis, quality of life, frustration, motivation to achieve success and avoid failure.

### Актуальность

Аномалии мочевыделительной системы относятся к достаточно часто встречающейся врожденной патологии, так как их распространенность в популяции составляет в среднем 5–14%. В структуре собирательного понятия «обструктивные уропатии» на долю врожденного гидронефроза приходится более 50%. Частота встречаемости врожденного гидронефроза в настоящее время составляет 1:800 новорожденных [1, 2]. Проблема лечения детей с пренатально установленным гидронефрозом – одна из ведущих в детской хирургии, что обусловлено особенностями его постнатального течения. Антенатально сформированные нарушения уродинамики и хроническое воспаление, характерные для большинства врожденных пороков мочевыделительной системы, провоцируют активацию фиброзирующих процессов. Это однозначно предполагает наличие системных и локальных нарушений метаболизма соединительной ткани в постнатальном периоде. Гидронефроз, по данным литературы, имеет тенденцию как к спонтанному разрешению с возрастом (до 1,5–3 лет), так и прогрессированию с потерей функции почки [3]. При лечении гидронефроза дети младшего возраста составляют наиболее сложную группу больных. Широко обсуждаются показания к операции, оптимальный возраст хирургического вмешательства, показания к удалению гидронефротической почки. Консервативные способы лечения направлены на созревание нервно-мышечных структур чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), мочеточника и детрузора, устранение морфо-функциональной незрелости организма. Учитывая, что зачастую гидронефроз сопровождается обострением пиелонефрита, по результатам проведенных к настоящему моменту исследований не получено убедительных данных о положительном эффекте антибактериальной профилактики обострений инфекций на частоту рецидивов и формирование нефросклероза [4]. На первое место ставится задача санации

очагов хронической инфекции, лечение дизбиоза кишечника, а у девочек и восстановление микроценоза половых путей. Целесообразно проведение терапии в содружестве с нефрологом, гинекологом и педиатром. Важную составляющую часть в лечении детей имеет хирургический этап коррекции порока, что предъявляет повышенные требования к компенсаторному потенциалу организма ребенка. Хирургическое лечение направлено на нормализацию уродинамики. Однако его исход определяется как восстановлением проходимости в пиелoureтеральном сегменте, так и морфо-функциональным состоянием паренхимы. В настоящее время предложено более 50 различных радикальных операций и их модификаций при гидронефрозе. Значительное количество кандидатских и докторских работ посвящено данной теме, что объясняет неудовлетворенность послеоперационными результатами и нефроэктомиями в отдаленном послеоперационном периоде, достигающими 20–36%. Часто это связано с поздней диагностикой и неоправданным оперативным лечением, без учета структурных и функциональных повреждений со стороны почечной паренхимы, зачастую необратимого характера [5]. Золотым стандартом хирургического лечения является пластика лоханочно-мочеточникового сегмента по Хайнес – Андерсену, с резекцией участка лоханки и мочеточника с формированием анастомоза, которую можно выполнить как традиционным способом, так и с помощью видеоассистенции. Предложено множество различных методов диагностики пороков развития мочевыделительной системы, но единого золотого стандарта, который бы отвечал хирургу на все поставленные задачи о сроках, способах и методах лечения, нет. Только используя несколько видов диагностики, которые дополняют друг друга, можно поставить наиболее точный диагноз и сформировать тактику ведения детей с врожденным гидронефрозом [6]. Часто этот порок сопровождается хроническим воспалительным процессом,

что приводит к прогрессирующей потере функциональной паренхимы. Ранняя и своевременная диагностика изменений функции почки имеет большое значение. По данным отечественных авторов, доля врожденных пороков развития мочевыделительной системы в структуре хронической почечной недостаточности у детей достигает 65% [7]. Многообразие и высокая распространенность пороков органов мочевыделения, тяжесть осложнений заставляют рассматривать проблему существования указанных пороков с точки зрения профилактики. Кроме того, значимость патологии обусловлена её ассоциацией с выраженными отклонениями в развитии и нарушением у ребенка функции органов, что приводит к значительному снижению качества жизни [8]. Оценка отдаленных результатов лечения рутинно проводится с помощью лабораторных и инструментальных методов обследования, но для врача остается важным отношение пациента к своей болезни и его адаптации. Все перечисленное придает проблеме гидронефроза не только медицинский, но и социальный смысл, где важно понимать, в какой степени в ситуации заболевания удовлетворены материальные и духовные потребности больного.

Оценка качества жизни (КЖ), основанная на субъективном отношении пациента к своему заболеванию, позволяет дополнить клиническую картину, обеспечить индивидуальный подход к пациенту, оценить эффективность проводимого лечения [9]. КЖ – интегральный показатель жизненного пространства, личностного, субъектного, профессионального потенциала, здоровья человека. Идентификация КЖ зависит как от объективных характеристик, так и от субъективных (эмоциональных, ценностных, экзистенциальных) установок человека [10].

Эффективность социальной адаптации во многом зависит от мотивационной направленности личности. С этой точки зрения мотивация пациента должна быть сбалансирована в отношении её направленности на избегание неудач и достижение успеха. Для оценки качества жизни пациента и возможности его адаптации важным является исследование реакций на неудачу и способов выхода из ситуаций, препятствующих деятельности или удовлетворению его потребностей, т. е. фрустрационных реакций. Фрустрация «имеет место в тех случаях, когда организм встречает более или менее непреодолимые препятствия на пути к удовлетворению какой-либо жизненной потребности» [11].

В связи с этим **целью работы** является изучение качества жизни, мотивационной направленности и фрустрационных реакций у больных с врожденным гидронефрозом.

#### Материалы и методы

За период с 1994 по 2016 г. в ДОКБ г. Твери оперировано по поводу врожденного гидронефроза 192 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 17 лет. Отдаленные результаты хирургического лечения прослежены от 1 года до 10 лет. В группу исследования вошли 30 пациентов, которым выполнена пластика прилоханочного сегмента по Хайнес – Андерсена – Кучеры, до настоящего времени этот способ оперативного лечения является методом выбора, выполняемым из лапароскопического и люмботомического доступов. Возраст исследуемых составляет от 13 до 24 лет (14 лиц женского пола и 16 – мужского). Следует отметить, что у каждого третьего больного заболевание протекало бессимптомно и впервые диагностировано при поступлении в детский кол-

лектив в возрасте семи лет. В дизайн обследования входили: внутривенная инфузионная урография, выполнялось УЗИ мочевыделительной системы (МВС) (диуретическая сонография, доплерография с оценкой состояния кровотока в почечной паренхиме), компьютерная томография, радиоизотопные методы (динамическая и статическая нефросцинтиграфии). Учитывались внешние и висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани. По степеням гидронефроза пациенты распределены следующим образом (классификации Society of fetal urology (SFU)): 2-я ст. – 3 больных (10%), 3-я ст. – 26 (86,7%), 4-я ст. – 1 (3,3%).

Психодиагностическое исследование выполнено на базе психодиагностической лаборатории личностного потенциала и качества жизни Тверского государственного медицинского университета с использованием Аппаратно-программного комплекса «Мультипсихометр 05». В качестве диагностического инструментария использовались следующие методики:

**1.** оценка выраженности мотивации достижения успеха (С. Шапкин) мужской (Опросник МД-5) и женской (Опросник МД-6) варианты, предназначены для диагностики двух обобщенных устойчивых мотивов личности: мотива стремления к успеху и мотива избегания неудач. При этом оценивается, какой из этих двух мотивов доминирует у испытуемых [12];

**2.** тест фрустрационных реакций Розенцвейга. Методика предназначена для исследования реакций на неудачу и способов выхода из ситуаций, препятствующих деятельности или удовлетворению потребностей личности [13];

**3.** методика SF-36, применяемая для исследования общего благополучия и степени удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья [14].

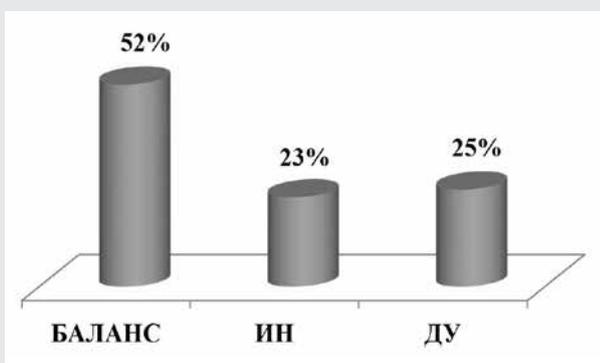
Достоверность полученных результатов обеспечивается обработкой данных при помощи компьютерной программы для статистической обработки SPSS Statistics 22.

#### Результаты исследования

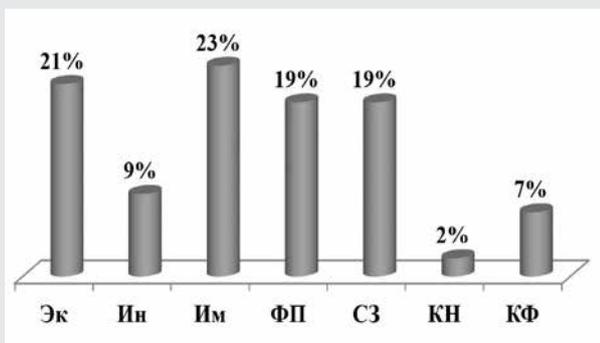
В результате исследования мотивационной направленности ( $5,5 \pm 1,3$ ) у пациентов с врожденным гидронефрозом были получены данные о том, что (рис. 1) у 52% испытуемых стремление к успеху и избеганию неудач сбалансировано. В 23% случаев доминирует стремление к избеганию неудач и в 25% доминирует стремление к успеху.

Исследование фрустрационных реакций у пациентов с врожденным гидронефрозом показало, что (рис. 2) частота встречаемости экстрапунитивных реакций ( $5,43 \pm 2,06$ ) составляет 21%, интрапунитивных ( $4,66 \pm 2,3$ ) – 9%, импунитивных ( $5,3 \pm 2,1$ ) – 23%; фиксации на препятствии ( $5,26 \pm 1,7$ ) – 19%, самозащитных ( $5,56 \pm 1,9$ ) – 19%, конструктивных ( $4,26 \pm 1,5$ ) – 2% и конформных ( $4,6 \pm 1,8$ ) – 7%.

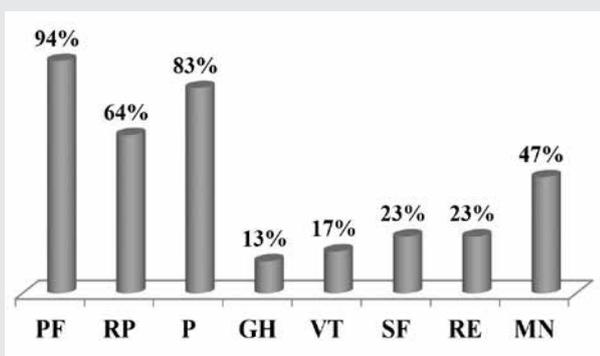
Анализ результатов методики SF-36 позволил выявить нарушенные показатели качества жизни (рис. 3) у пациентов с врожденным гидронефрозом. Так, физическое функционирование ( $39,6 \pm 21,3$ ) снижено у 94% пациентов. В 64% случаев физическое состояние осложняет выполнение повседневной деятельности, в том числе и профессиональной ( $41,6 \pm 26,5$ ). Интенсивность боли ( $80,0 \pm 18,0$ ) негативно влияет на качество жизни 83% пациентов. Наблюдается значительное ухудшение общего состояния здоровья ( $54,16 \pm 18,6$ ) у 13% больных, жизнеспособность



**РИС. 1.**  
**Мотивационная направленность у больных с врожденным гидронефрозом.**  
БАЛАНС – мотивация избегания и мотивация достижения сбалансированы; ИН – мотивация к избеганию неудач; ДУ – мотивация к достижению успеха.



**РИС. 2.**  
**Частота встречаемости фрустрационных реакций у больных с врожденным гидронефрозом.**  
Эк – экстрапунитивные реакции; Ин – интрапунитивные реакции; Им – импунитивные реакции; ФП – фиксация на препятствии; СЗ – самозащита; КН – конструктивные реакции; КФ – конформные реакции.



**РИС. 3.**  
**Нарушенные показатели качества жизни у пациентов с гидронефрозом.**  
PF – физическое функционирование; RP – влияние физического состояния на ролевое функционирование; P – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизнеспособность; SF – социальное функционирование; RE – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; MN – самооценка психического здоровья.

( $50,8 \pm 18,2$ ) снижена у 17%, социальное функционирование ( $49,2 \pm 22,4$ ) нарушено у 23%, высокая степень влияния негативных эмоций на результаты деятельности ( $53,3 \pm 38,7$ ) у 23%, со стороны психического здоровья ( $49,7 \pm 25,3$ ) у 47% пациентов часто встречаются депрессия и тревога.

#### Выводы

Исследование мотивационной направленности у пациентов с врожденным гидронефрозом показало, что только у  $\frac{1}{2}$  пациентов мотивация сбалансирована в отношении избегания неудач и достижения успеха. Это способствует адаптации пациента, которая, прежде всего, необходима для достижения жизненных целей. И здесь успешная борьба с болезнью за выживание и качество жизни определяется психофизиологическими особенностями.

У  $\frac{1}{4}$  пациентов мотивация направлена на избегание неудач. Такая ситуация обуславливает высокий уровень защиты и страха перед несчастными случаями, состояние привычной подавленности, устойчивое снижение веры в себя и хроническую боязнь неудач. У таких пациентов, как правило, проявляется неуверенность в себе, они тяготеют к выполняемой работе, необходимость принимать решения в сложных ситуациях вызывает у них дискомфорт.

Оставшаяся четверть пациентов имеет мотивацию, направленную на достижение успеха. В данном случае речь идет о пациентах, ориентированных на достижение цели выздоровления и повышения качества жизни во что бы то ни стало и в максимально короткие сроки. Это опасно тем, что в погоне за результатом пациент не оценивает ситуацию объективно, следовательно, часто выбирает неадекватные средства для решения проблемы.

Анализ фрустрационных реакций позволил выявить, что чаще всего у пациентов с врожденным гидронефрозом встречаются импунитивные реакции, где фрустрирующая ситуация рассматривается как нечто незначительное или неизбежное, преодолимое со временем, обвинение окружающих или самого себя отсутствует. Примерно с такой же частотой встречаются экстрапунитивные реакции, которые направлены на живое или неживое окружение, осуждается внешняя причина фрустрации, подчеркивается степень фрустрирующей ситуации, иногда разрешения ситуации требуют от другого лица. Достаточно часто встречается тип реакции «с фиксацией на препятствии», где препятствия, вызывающие фрустрацию, всячески акцентируются, но, несмотря на это, расцениваются они как благоприятные, неблагоприятные или незначительные и тип реакции «с фиксацией на самозащите», где активность в форме порицания кого-либо, отрицание или признание собственной вины, уклонения от упрека, направлена на защиту своего «Я», ответственность за фрустрацию никому не может быть приписана.

Качество жизни пациентов с врожденным гидронефрозом значительно снижает выраженный болевой синдром, физическое функционирование, когда здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок, повседневной и профессиональной деятельности, а также психическое здоровье, где общий показатель положительных эмоций снижен, а настроение характеризуется как тревожное и депрессивное.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адаменко О.Б. Врожденный гидронефроз у детей. Детская хирургия. 2002. № 4. С. 21–24.  
*Adamenko O.B. Vrozhdennyj gidronefroz u detej. Detskaya khirurgiya. 2002. № 4. S. 21–24.*
2. Врублевский С.Г. Прогноз и лечение гидронефроза у детей: Автореф. дисс. ... док. мед. наук. М. 2008. 161 с.  
*Vrublevskij S.G. Prognoz i lechenie gidronefroza u detej: Avtoref. diss. ... dok. med. nauk. M. 2008. 161 s.*
3. Расулов Н.С., Сухоруков В.С., Ростовская В.В., Невструева В.В. Морфометрическая характеристика пиелoureterального сегмента у детей первых трёх лет жизни в норме и при гидронефрозе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. № 6. С. 68–73.  
*Rasulov N.S., Sukhorukov V.S., Rostovskaya V.V., Nevstrueva V.V. Morfometricheskaya kharakteristika pieloureteral'nogo segmenta u detej pervykh tryokh let zhizni v norme i pri gidronefroze. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012. № 6. S. 68–73.*
4. Garin E.H. et al. *Pediatrics*. 2006. Vol. 117 (3). P. 626–632.
5. Gonzales R., Schimke C.M. The prenatal diagnosis of hydronephrosis, when and why to operate? *Urologia*. 1998. Vol. 51. № 6. P. 575–579.
6. Гасанов Д.А., Барская М.А., Терёхин С.С., Мелкумова Е.Г., Картавец С.Ф., Зebrova Т.А. Анализ хирургического лечения врожденного гидронефроза. Медицинские науки. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 12. С. 799–802.  
*Gasanov D.A., Barskaya M.A., Teryokhin S.S., Melkumova E.G., Kartavtsev S.F., Zebrova T.A. Analiz khirurgicheskogo lecheniya vrozhdenного gidronefroza. Meditsinskie nauki. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanij. 2016. № 12. S. 799–802.*
7. Hinman F., Hepler A.B. Experimental hydronephrosis: the effect of changes in blood pressure and in blood flow on its rate of development ii. Partial Obstruction of the Renal Artery: Diminished Blood Flow; Diminished Intrarenal Pressure and Oliguria. *Arch. Surg.* 1925. Vol. 11. № 5. P. 649–659.
8. Вельков В.В., Резникова О.И. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности. Современные лабораторные тесты: новые технологии и клиническая значимость. URL: <http://www.ramld.ru/userfiles/file/RostovDon/rostovReznikova-Smirnova2.pdf>. (Дата обращения 14.11.2018).  
*Vel'kov V.V., Reznikova O.I. Sovremennaya laboratornaya diagnostika renal'nykh patologij: ot rannikh stadij do ostroj pochechnoj nedostatochnosti. Sovremennye laboratornye testy: novye tekhnologii i klinicheskaya znachimost'. URL: http://www.ramld.ru/userfiles/file/RostovDon/rostovReznikova-Smirnova2.pdf. (Data obrashheniya 14.11.2018).*
9. Евстифеева Е.А., Румянцева Г.Н., Филиппченкова С.И., Мурашова Л.А., Эшонова Т.Д., Щелоченков С.В. Качество жизни подростков, перенесших острый гематогенный остеомиелит. Врач-аспирант. 2015. Т. 70. № 3 (1). С. 140–148.  
*Evtifeeva E.A., Rumyantseva G.N., Filipchenkova S.I., Murashova L.A., Eshonova T.D., SHelochenkov S.V. kachestvo zhizni podrostkov, perenesshikh ostryj gematogennyj osteomielit. Vrach aspirant. 2015. T. 70. № 3 (1). S. 140–148.*
10. Заракровский Г.М. Качество жизни населения России. Психологические составляющие. М.: Смысл, 2009. 320 с.  
*Zarakovskij G.M. Kachestvo zhizni naseleniya Rossii. Psixologicheskie sostavlyayushhie. M.: Smy'sl, 2009. 320 s.*
11. Rosenzweig S. The picture association method and its application in study of reactions to frustration *J. Pers.* 1945. V. 14.
12. Аппаратно-программный психодиагностический комплекс «Мультипсихометр»: методическое пособие. М.: ООО «Связь-Принт», 2012. 472 с.  
*Apparatno-programmnyj psihodiagnosticheskij kompleks «Mul'ti-psihometr»: metodicheskoe posobie. M.: ООО «Svyaz'-Print», 2012. 472 s.*
13. Сахарова В.Г. Методика Саула Розенцвейга «PF-study» и применение в курсе психодиагностики. [Электронный ресурс] URL: <http://window.edu.ru/resource/710/61710/files/psihology027.pdf> (Дата обращения 14.11.2018).  
*Sakharova V.G. Metodika Saula Rozentsvejga «PF-study» i primenenie v kurse psikhodiagnostiki. [EHlektronnyj resurs] URL: http://window.edu.ru/resource/710/61710/files/psihology027.pdf (Data obrashheniya 14.11.2018).*
14. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. [Электронный ресурс] URL: <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf> (Дата обращения: 15.11.2018).  
*Instruktsiya po obrabotke dannykh, poluchennykh s pomoshh'yu oprosnika SF-36. [EHlektronnyj resurs] URL: http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf (Data obrashheniya: 15.11.2018).*

УДК: 378.1:004.3

DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2019-1-14-18>

## ИНФОРМИРОВАННОСТЬ И МОТИВАЦИОННЫЕ УСТАНОВКИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА В ОТНОШЕНИИ ЦИФРОВОЙ МЕДИЦИНЫ – ПЯТИЛЕТНИЙ ТРЕНД

В. М. Леванов, Е. А. Кушиц,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Леванов Владимир Михайлович – e-mail: levanov53@yandex.ru*

Дата поступления  
07.11.2018

**Введение.** Переход здравоохранения на принципы цифровой медицины объективно требует обучения студентов навыкам использования основных информационно-телекоммуникационных технологий (ИКТ). **Целью исследования** являлось изучение пятилетней динамики результатов анкетирования студентов, характеризующих их готовность и мотивированность к участию в развитии цифровой медицины. **Материалы и методы.** Были проанализированы результаты обработки 300 анкет по применению ИКТ в здравоохранении, состоящих из четырех блоков вопросов. **Результаты и обсуждение.** Анкетирование показало возросшую компьютерную грамотность студентов, степень информированности о телемедицине, в то же время около четверти студентов не имеют сформированного мнения о целесообразности применения ИКТ в здравоохранении. **Выводы.** Доля студентов, положительно оценивающих перспективы телемедицины и желающих изучать и применять ИКТ в своей работе, возросла за пять лет на 25% и коррелирует с уровнем компьютерной грамотности и осведомленностью о цифровизации здравоохранения.

**Ключевые слова:** телемедицина, электронное здравоохранение, цифровая медицина, информационно-телекоммуникационные технологии, анкетирование, студенты.

## AWARENESS AND MOTIVATION OF MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS IN RESPECT OF DIGITAL MEDICINE – THE FIVE-YEAR-TREND

V. M. Levanov, E. A. Kutsik,

FSBEI HE «Pryvolzhsky Research Medical University», Nizhny Novgorod, Russian Federation

*Levanov Vladimir Mikhajlovich – e-mail: levanov53@yandex.ru*

**Introduction.** Transition of public health services to principles of digital medicine objectively demands training of students to skills of basic information and communication technologies (ICT). **The purpose of research** was studying five years' dynamics of questioning results of the students, describing their readiness and motivation to participation in development of digital medicine. **Materials and methods.** Results of processing of 300 questionnaires on application ICT in public health services were analysed, consisting of four blocks. **Results and discussion.** Questioning has shown the increased computer literacy of students, a degree of knowledge of telemedicine, at the same time about a quarter of students have no generated opinion on expediency of application ICT in public health services. **Conclusions.** The share of the students positively estimating prospects of telemedicine and wishing to study and to apply ICT in the work, has increased for 5 years by 25% and correlates with a level of computer literacy and awareness about digitalization of public health system.

**Key words:** telemedicine, e-health, digital medicine, information and telecommunication technologies, questioning, students.

### Введение

Опыт использования информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) в здравоохранении позволил во втором десятилетии XX века сформулировать концепцию цифровой медицины (цифрового здравоохранения) [1].

Нормативная база информатизации здравоохранения в последние годы дополнена такими документами, как Федеральный закон от 29.07.2017 № 242 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья», Постановление Правительства РФ № 555 «О Единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения», Приказ Минздрава России от 30.11.2017 № 965н, утвердивший порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, несколько ГОСТов, регламентирующих работу телемедицинских комплексов [2, 3].

Профессиональная деятельность современного врача неразрывно связана с постоянным использованием компьютерной техники, получением информации из Интернета, общением с медицинскими информационными системами, заполнением различных электронных документов, электронным обучением и дистанционным общением с коллегами и пациентами [4].

Поэтому столь необходимо приобретение врачами соответствующих компетенций в студенческие годы, углубленное изучение и освоение ИКТ. Во ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (ПИМУ) с 2014 г. в формате дисциплины по выбору проводится курс «Основы телемедицины и электронного здравоохранения» для студентов третьего курса лечебного факультета [5], позволяющий сформировать у студентов знания, навыки и умения, позволяющие работать с телемедицинскими аппаратно-программными комплексами, применять современные ИКТ для решения профессиональных задач. Традиционно перед началом курса проводится анкетирование студентов по различным аспектам информатизации, позволяющее изучить в динамике некоторые ключевые факторы, определяющие объективные и субъективные характеристики отношения сту-

дентов к практическому использованию телемедицинских технологий в будущей профессиональной деятельности.

**Целью исследования** являлось изучение пятилетней динамики некоторых ключевых показателей, характеризующих различные аспекты готовности и мотивированности студентов к участию в развитии цифровой медицины, включая их базовую компьютерную грамотность, исходную информированность о телемедицине, отношение к перспективам применения ИКТ в здравоохранении.

### Материалы и методы

Были проанализированы результаты анкетирования студентов третьего курса лечебного факультета ПИМУ по вопросам использования компьютерной техники, отношения к применению ИКТ в здравоохранении, проведенного с разницей в пять лет – в 2013 и 2018 гг. Анкета включала 27 вопросов, структурированных в четыре блока, позволяющих оценить и сопоставить в динамике различные данные по применению ИКТ в здравоохранении.

Всего было обработано 300 анкет (по 150 анкет при каждом анкетировании), что составляет около 50% от числа студентов на соответствующих курсах. При обработке анкет использовались параметрические и непараметрические статистические методы (критерий Стьюдента, метод ранговой корреляции).

### Результаты и их обсуждение

Первый блок вопросов имел целью получить информацию об общей компьютерной грамотности анкетированных. Уже в 2013 г. 138 из 150 студентов (92,0%) имели дома компьютерное оборудование, а в 2018 г. этот показатель достиг 100%.

Если пять лет назад начало работы с компьютером во всех случаях приходилось на школьные годы, то в настоящее время 28,0% студентов освоили его еще в дошкольном периоде.

Современные студенты значительно чаще обращаются к компьютеру: если в 2013 г. доля студентов, работавших на нем менее трех дней в неделю, составляла 25,3%, то сегодня таковых всего 5,3% (рис. 1).

Показательна динамика использования ИКТ студентами в учебных целях: если в 2013 г. постоянно или часто применяли компьютер 70,6%, то в 2018 г. – 93,3% респондентов (рис. 2).

При этом использовали информацию из интернета для подготовки рефератов, докладов пять лет назад 96,6%

студентов, а сейчас – все 100%. Помимо этого, в обеих группах 100% студентов использовали компьютерную технику в личных целях.

Второй блок вопросов предполагал изучение информированности студентов о цифровых технологиях, применяемых в клинических, образовательных, управленческих целях в здравоохранении.

Если в 2013 г. ориентировочное представление о таких терминах, как «телемедицина», «электронное здравоохранение», имели соответственно 26,6% и 18,0% респондентов, то в 2018 г. – 64,0% и 57,7%. Однако, при этом за пять лет существенно возросла доля студентов, которые смогли сформулировать приемлемые определения для этих понятий (рис. 3). Как видно из рисунка, доля содержательных ответов по обоим терминам возросла примерно в 2,5 раза.

Это отчасти объясняется тем, что изменилась структура источников информации о телемедицине и других ИКТ. Если в 2013 г. около половины студентов ничего не знали о телемедицине, а оставшиеся в основном узнавали о ней из интернета, средств массовой информации, от знакомых, то в 2018 г. уже до начала курса две трети студентов получили начальные сведения о ней из других дисциплин, а более 40% уже на младших курсах присутствовали на дистанционных учебных или клинических мероприятиях (рис. 4, 5).

Как известно, любая прорывная инновация требует создания положительной мотивации у людей, которые должны обеспечить ее реализацию.

Поэтому третий блок вопросов, задаваемых перед проведением учебного курса, был посвящён выяснению исходной позиции студентов к внедрению и использованию телемедицинских технологий. Оказалось, что тотальное владение компьютерной техникой, общение в сетях, свойственное современным студентам, не означает автоматического принятия ими необходимости телемедицины и дистанционного обучения, причем

по ряду позиций доля скептически настроенных респондентов (около 25% опрошенных) сохранялась в течение пяти лет.

Так, если в отношении телемедицины и её возможного влияния на качество медицинской помощи доля положительных ответов увеличилась в 1,5–1,8 раза, то в отношении дистанционных форм образования положительное отношение выразили 48,0% респондентов против 40,0% в 2013 г., при этом темп прироста составил всего 20,0%.

В перспективности применения ИКТ в управлении и в оказании медицинской помощи уверены около трех четвертей студентов, хотя пять лет назад их доля составляла всего 38,7–61,3% (таблица 1).

Наконец, четвертая группа вопросов была нацелена на изучение отношения студентов к освоению технологий цифровой медицины, их возможного участия в научно-исследовательской работе по данному направлению, студентов, желающих использовать телемедицинские технологии в профессиональной деятельности.

Анкетирование показало, что число опрошенных, которые хотели бы получить дополнительные знания и навыки по телемедицине, имеет тенденцию к росту (с 34,5% в 2013 г. до 41,3% в 2018 г.). Около четверти студентов по-прежнему не исключают возможности своего участия в исследовательской работе по телемедицинской тематике.

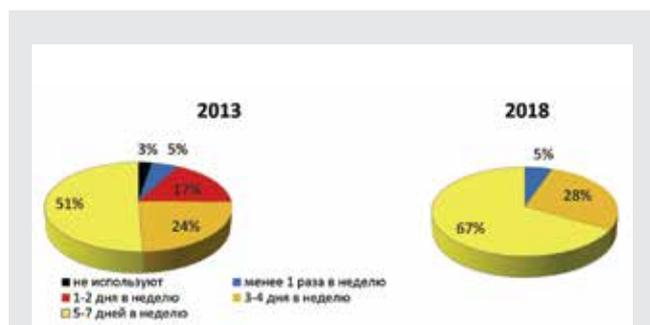
Наконец, доля студентов, которые считают желательным использование телемедицины в своей будущей врачебной деятельности, возросла за пять лет с 37,3 до 50,7%.

В то же время следует подчеркнуть, что около 38% студентов не смогли определить свою позицию по данной группе вопросов, что свидетельствует о недостаточной информированности о предмете анкетирования, причём их доля практически не изменилась за пять лет. Выявлена средняя степень положительной корреляционной связи между осведомлённостью студентов о телемедицине и позитивными представлениями о перспективности

**ТАБЛИЦА 1.**

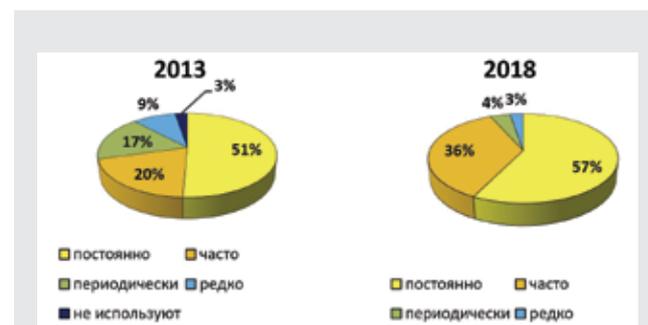
*Отношение студентов к различным направлениям применения ИКТ в медицине*

Вопросы	2013 г.		2018 г.		Абс. прирост	Темп роста	Темп прироста
	абс.	%	абс.	%			
Как Вы относитесь к телемедицине (нужна ли она в здравоохранении)?	58	38.7	110	73.3	52	189.7	89.7
Есть ли потребность в дистанционных консультациях больных?	92	61.3	116	77.3	24	126.1	26.1
Имеется ли потребность в дистанционных формах медицинского образования?	60	40	72	48	12	120.0	20.0
Есть ли потребность в использовании информационных технологий в управлении здравоохранением?	114	76	112	74.7	-2	98.2	-1.8
Способны ли телемедицинские технологии повысить качество медицинской помощи?	70	46.7	108	72	38	154.3	54.3



**РИС. 1.**

*Частота использования студентами компьютера (дней в неделю).*



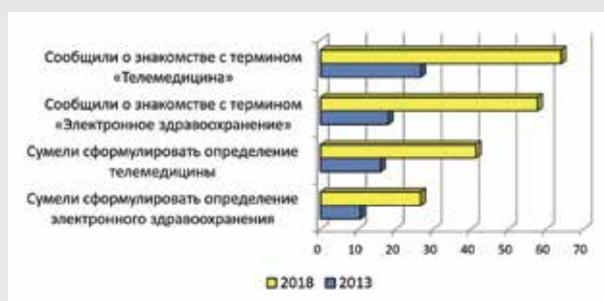
**РИС. 2.**

*Частота использования компьютера в учебных целях.*

**ТАБЛИЦА 2.**

**Факторы, влияющие на мотивацию применения телемедицинских технологий в профессиональной деятельности у студентов (в %)**

Критерий	Группы	Да	Нет	Итого	p
Знание термина «телемедицина»	Да	79,3±3,7	20,8±3,7	100,0	<0,01
	Нет	47,4±4,8	52,6±4,8	100,0	
Использование для учебы компьютера постоянно или часто	Да	70,7±4,3	29,3±4,3	100,0	<0,001
	Нет	22,0±4,1	78,0±4,1	100,0	
Использование ресурсов интернета и программ видеосвязи	Да	78,5±3,5	21,5±3,5	100,0	<0,01
	Нет	50,4±4,8	49,6±4,8	100,0	
Опыт участия в телемедицинских мероприятиях	Да	70,7±4,3	29,2±4,3	100,0	<0,001
	Нет	39,8±4,7	60,2±4,7	100,0	



**РИС. 3.**

**Динамика положительных ответов об информированности по основным терминам цифровой медицины (в % от числа респондентов).**



**РИС. 4.**

**Основные источники информации о телемедицине в 2013 г. (в % от опрошенных).**



**РИС. 5.**

**Основные источники информации о телемедицине в 2018 г. (в % от опрошенных).**

телеконсультирования ( $r = 0,411$ ;  $p_{1-5} = 0,005$ ) и дистанционного образования ( $r = 0,561$ ;  $p_{1-5} = 0,006$ ).

Также выявлены факторы, достоверно влияющие на отношение студентов к последующему применению телемедицинских технологий в профессиональной деятельности, при этом положительное отношение к телемедицине выше в подгруппах, хорошо владеющих компьютерной техникой, знающих термин «телемедицина», активно использующих информационные ресурсы интернета в учебных целях и имеющих опыт участия в телемедицинских мероприятиях.

Результаты анкетирования объективно показывают необходимость введения специального курса по телемедицине с демонстрацией практического применения телемедицинских и дистанционных образовательных технологий, которые в данном случае являются предметом, объектом и универсальным инструментом при формировании профессиональных компетенций современного врача.

### Выводы

**1.** Как показал анализ анкет, за пять лет существенно возросла компьютерная грамотность студентов, при этом абсолютное большинство постоянно используют компьютерную технику в процессе учебы и в повседневной жизни, что создает объективные предпосылки для освоения телемедицинских технологий и других сервисов цифровой медицины.

**2.** Значительно выросла доля студентов младших курсов, имеющих представление о телемедицине и электронном здравоохранении, чему в определяющей мере способствует использование телемедицинских и дистанционных образовательных технологий при преподавании различных клинических дисциплин.

**3.** В то же время около четверти студентов не имеют сформированного мнения о целесообразности применения технологий телемедицины и дистанционного образования, что свидетельствует о дефиците соответствующей информации в учебных программах.

**4.** Доля студентов, положительно оценивающих перспективы телемедицины и заинтересованных в получении дополнительных знаний и навыков по применению ИКТ в профессиональной деятельности, возросла за пять лет на 25% и коррелирует с уровнем компьютерной грамотности и осведомленностью студентов о телемедицине.

**5.** Для ускоренного внедрения методов цифровой медицины в практику здравоохранения целесообразно ввести в основную образовательную программу медицинских вузов курсы с изучением ее нормативных, организационных и технологических основ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев А.С. О проекте «Цифровое здравоохранение» [Электронный ресурс] URL: <http://www.kmis.ru/blog/o-proekte-tsifrovoe-zdravookhranenie> (Дата обращения: 17.10.2018)

Gusev A.S. O proekte «Tsifrovoye zdravookhraneniye» [Elektronnyy resurs] URL: <http://www.kmis.ru/blog/o-proekte-tsifrovoe-zdravookhranenie> (Data obrashcheniya: 17.10.2018)

2. Лебедев Г.С. Нормативно-правовое обеспечение информатизации здравоохранения и телемедицины. Поликлиника. 2014. № 1. С. 62–64.

Lebedev G.S. *Normativno-pravovoye obespecheniye informatizatsii zdra-vookhraneniya i teleditsiny. Poliklinika. 2014. № 1. S. 62–64.*

3. Леванов В.М., Переведенцев О.В., Сергеев Д.В., Никольский А.В. Нормативное обеспечение телемедицины: 20 лет развития. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения, 2017. № 3 (5). С. 160–169.

Levanov V.M., Perevedentsev O.V., Sergeyev D.V., Nikol'skiy A.V. *Normativnoye obespecheniye teleditsiny: 20 let razvitiya. Zhurnal teleditsiny i elektronnoogo zdravookhraneniya, 2017. № 3 (5). S. 160–169.*

4. Лебедев Г.С., И.А. Шадеркин, И.В. Фомина и др. Эволюция интернет-тех-

нологий в системе здравоохранения. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2017. № 2. С. 64–78.

Lebedev G.S., Shaderkin I.A., Fomina I.V. *i dr. Evolyutsiya internet-tekhnologiy v sisteme zdravookhraneniya. Zhurnal teleditsiny i elektronnoogo zdravookhraneniya. 2017. № 2. S. 64–78.*

5. Levanov V.M., Sergeyev D.V. Training course «Fundamentals of Telemedicine» for students of medical universities. Journal of the International Society for Telemedicine and eHealth. 2017. Vol. 5. URL: <http://journals.ukzn.ac.za/index.php/JISfTeH/article/view/218/692> (Date of the application: 17.10.2018).

УДК: 314.33:347.631.22

DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2019-1-18-22>

## СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО КАК ЭЛЕМЕНТ ЗАЩИТЫ ПРАВ МУЖЧИН НА ОТЦОВСТВО

А. А. Штанова, Л. Ю. Гарин, Е. Е. Тоненкова,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

**Гарин Лев Юрьевич** – e-mail: [sapsan-300@yandex.ru](mailto:sapsan-300@yandex.ru)

Дата поступления  
26.11.2018

В работе представлены основные проблемы правового регулирования суррогатного материнства в Российской Федерации. Одной из основных проблем данного направления является законодательное лишение прав одиноких мужчин на отцовство. Согласно действующему законодательству, а именно Федеральному закону № 323, ст. 55 п. 3 и 9, правом на суррогатное материнство обладают либо мужчина и женщина, состоящие в браке, либо одинокая женщина, которая не может выносить или родить ребенка по медицинским показаниям. Согласно конституции, все права и свободы граждан равны, поэтому незаконно и несправедливо обделять мужчин, не состоящих в браке, которые не меньше женщин хотят иметь потомство и имеют полное право быть хорошими отцами. Кроме того, для лечения женского бесплодия разработано множество вспомогательных медицинских репродуктивных технологий, ряд которых следует применять в работе с «сильной» половиной человечества, предварительно создав необходимую законодательную базу, позволяющую осуществлять все необходимые медицинские манипуляции. В работе приведены данные по рождаемости, смертности, использованию ЭКО и суррогатного материнства в Соединенных Штатах Америки. Проведен сравнительный анализ статистических данных США с официальной российской статистикой. Затронут вопрос усыновления, так как на 2011 год в США было рождено меньше детей от суррогатных матерей, что может быть связано с популярностью усыновления и опекунства. Приведены аргументы, которые акцентируют внимание на необходимость своевременных законодательных решений правовых вопросов использования суррогатного материнства.

**Ключевые слова:** суррогатное материнство, репродуктивные технологии, лечение бесплодия, донорство яйцеклетки, демография, права мужчин, медицинское право, законодательство.

## SURROGACY AS PROTECTION OF MEN'S PATERNAL RIGHTS

A. A. Shtanova, L. Yu. Garin, E. E. Totenkova,

FSBEI HE «Privolzhsky Research Medical University», Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Garin Lev Yurievich** – e-mail: [sapsan-300@yandex.ru](mailto:sapsan-300@yandex.ru)

The paper presents the main problems of legal regulation of surrogacy in the Russian Federation. One of the main problems of this direction is the legislative deprivation of the rights of single men to paternity by means of this method. According to the current legislation, namely Federal law № 323 of article 55 of paragraph 3 and 9, the right to surrogacy is held by either a man and a woman who are married or a single woman who cannot bear or give birth to a child for medical reasons. According to the Constitution, all rights and freedoms of citizens are equal, so it is illegal and unfair to deprive unmarried men who want to have offspring as much as women and have every right to be good fathers. In addition, for the treatment of female infertility developed a variety of auxiliary medical reproductive technologies, a number of which should be used in the work with the «strong» half of humanity pre-creating the necessary legislative framework that allows for all the necessary medical manipulation. The paper presents data on fertility, mortality, use of IVF and surrogacy in the United States of America. A comparative analysis of U.S. statistical data with official Russian statistics. The issue of adoption was touched upon, as in 2011 fewer children were born in the United States from surrogate mothers, which may be due to the popularity of adoption and guardianship. The arguments that focus on the need for timely legislative solutions to legal issues of surrogacy are presented.

**Key words:** surrogacy, reproductive technologies, infertility treatment, egg donation, demography, men's rights, medical law, legislation.

По информации руководителя научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, главного акушера-гинеколога России, вице-президента РАМН академика Владимира Кулакова, предоставленной в интервью «Российской газете», на сегодняшний день население Российской Федерации составляет 146 450 019 человек. Из них семьдесят восемь миллионов составляет женское население. Количество женщин репродуктивного возраста, то есть от 15 до 49 лет, составляет тридцать девять миллионов человек, среди которых бесплодных, по самым неоптимистическим подсчетам, – шесть миллионов. Также хотелось бы отметить, что в числе прочих групп населения существуют четыре миллиона бесплодных мужчин. То есть 15% семейных пар страдают бесплодием. Это критический уровень. В России рождаемость составляет 10 на 1000 человек, а смертность 16 на ту же тысячу. Каждый год мы теряем 750 000–800 000 людей [1].

В недалеком прошлом проблема бесплодия была практически неразрешима. Мужчины и женщины не могли иметь собственных детей по медицинским показаниям. Однако сегодня существует множество вспомогательных репродуктивных технологий, которые дают право быть не только приемными родителями, но и биологическими, несмотря на абсолютное бесплодие. Одним из этих методов является суррогатное материнство.

Цель работы: анализ демографической ситуации в Российской Федерации, сравнительный анализ правового регулирования суррогатного материнства западных стран и России, а также путей его реформирования.

Рассматривая суррогатное материнство в историческом контексте, нельзя не отметить, что данное медицинское вмешательство имеет свое начало еще в глубокой древности, ведь даже тогда люди мечтали иметь наследников, несмотря на неизлечимое бесплодие. Суррогатное материнство как метод лечения с определенными «социальными гарантиями» появилось в Древнем Египте (фараон Тутмос I появился на свет благодаря данному методу лечения бесплодия). Чуть позже данную методику стали использовать в Древней Греции, Риме, Китае, Японии. Первая медицинская попытка преодолеть бесплодие была зарегистрирована в Шотландии, где в 1790 году хирург Хантер произвел искусственную инсеминацию спермы мужа во влагалище жены, используя только шприц. Данная процедура прошла успешно, и родился здоровый ребенок. Основателями ЭКО принято считать Эдвардса и Степной. В 1978 году был рожден первый ребенок, зачатый в пробирке. Но чтобы данное чудо свершилось, потребовалось не менее 600 безуспешных попыток. В СССР первая девочка «из пробирки» появилась на свет в 1986 году (работы были начаты с 1967 года). В США в 1975 году в штате Мичиган адвокат Ноэл Кин стал основателем агентства по суррогатному материнству. Суть его программы заключалась в том, чтобы, используя яйцеклетку суррогатной матери и сперму биологического отца, путем традиционного оплодотворения появлялись на свет дети. Так появились на свет 302 ребенка. Первый ребенок, который был результатом гестационного (то есть суррогатная мать вынашивала ребенка, для оплодотворения в пробирке которого бралась яйцеклетка и сперматозоиды биологических родителей) материнства, родился в США в 1986 г.

Это проходило под руководством того самого адвоката Ноэла Кина. После этого появилось на свет более 40 000 детей [2].

В России суррогатное материнство появилось в Санкт-Петербурге в 1995 году в институте акушерства и гинекологии РАМН. С тех пор по всей стране открыты сотни и тысячи репродуктивных центров и клиник, которые ежедневно помогают обратившимся за помощью пациентам, чтобы тысячи детей появились на свет [3].

Несмотря на то, что суррогатное материнство – важный шаг медицины в плане репродуктивных технологий, не все государства поддерживают данное медицинское направление. Отчасти это связано не только с проблемами правового регулирования, но и с морально-этическими. Такие экономически развитые страны, как Франция, Германия, Австрия и Норвегия, полностью запрещают суррогатное материнство. В Канаде и Израиле законодательно разрешен данный метод вспомогательных репродуктивных технологий только на некоммерческой основе. Действующее законодательство Италии, которое до недавних пор запрещало суррогатное материнство, разрешило данный метод, но с условиями, что заморозка и уничтожение эмбрионов недопустимо, и что одинокая женщина не может прибегнуть к помощи данного метода вспомогательных медицинских репродуктивных технологий. В вопросе суррогатного материнства США считается самым развитым государством. В Америке разрешено как гестационное, так и традиционное материнство. То есть на законодательном уровне разрешено использовать сперму отца и яйцеклетку суррогатной матери. В разных штатах преобладают те или иные правила. Например, в штате Арканзас США подписывается контракт между суррогатной матерью и биологическими родителями и в свидетельство о рождении вписываются оба родителя без каких-либо вопросов. При разводе пары суд полагается не на биологическое родство, а на то, с кем из родителей ребенку будет лучше. В штате Мекка США разрешено использовать суррогатное материнство для одиноких мужчин или женщин. Поэтому именно туда едут все мужчины, желающие стать отцами, но которые не могут это сделать в своем штате или стране. В штате Калифорния США преобладает коммерческое суррогатное материнство, что запрещено в штате Вирджиния. Несмотря на всю развитость США, некоторые штаты, такие как Мичиган и Нью-Йорк, полностью запрещают данный метод вспомогательных репродуктивных технологий [4]. В Канаде суррогатное материнство принято считать единственным способом утверждения ценности семейной жизни для семейных пар [5].

Рассмотрим более подробно законодательное регулирование в области суррогатного материнства отдельных штатов США и их правила в отношении одиноких мужчин. Ряд штатов Соединенных Штатов Америки имеют различия в правовом регулировании суррогатного материнства. В Арканзасе с 2017 года разрешено однополым бракам иметь потомство от суррогатной матери; штат Иллинойс не поддерживает однополые браки, но здесь разрешено однополое усыновление; в штате Колумбия – сильно развито коммерческое суррогатное материнство; также в таких штатах, как Калифорния, Колумбия, Невада, одинокие мужчины редко могут услышать отказ [6].

В штатах Алабама, Флорида, Миссури, Теннесси, Техас, Западная Вирджиния, Луизиана суррогатное материнство разрешено только между законными мужем и женой и практически везде потомство должно быть связано с биологическими родителями. То есть использование донорских яйцеклеток и спермы возможно только по медицинским показаниям и решению суда [6].

Для анализа демографических показателей в России и США приведем некоторые основные показатели численности населения [7].

Благотворительный фонд «Формула Рождения», опираясь на исследования 2011 года, сравнили данные по суррогатному материнству в России и Америке. Важно учитывать, что разница с настоящим временем составляет семь лет и показатели могут отличаться от ситуации на данный момент.

Оценивались различные показатели, которые сравнивали как эффективность суррогатного материнства, так и эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В России по результатам переписи населения в 2011 году числилось 142 865 000 человек, в США – 313 232 000 человек. Среди них количество бесплодных мужчин и женщин репродуктивного возраста составило более 15 млн человек. В России этот показатель не превышал 8 млн человек. За 2011 год в Российской Федерации было проведено 53 600 циклов ЭКО, в США практически в три раза больше – 141 098. Начатых циклов суррогатного материнства конечно в разы меньше, но в Америке данный показатель также преобладает. На 868 циклов в США приходится 733 цикла в России. Количество детей, рожденных по программе суррогатного материнства, 385 и 282 в Америке и России соответственно [8]. Так как численность населения в США в два раза превышала численность в России, то все американские показатели можно делить на два. Из выше приведенных данных можно сделать некоторые выводы:

- На 2011 год бесплодных мужчин и женщин в Америке и России было равное количество. Но несмотря на это, количество проведенных циклов ЭКО в США составляло всего 141 тысячу, в то время как в России 53 тысячи. Экс-

тракорпоральное оплодотворение активно развивалось на тот момент в Америке.

- На 2011 год количество рожденных детей по программе суррогатного материнства в России превышало те же показатели в Америке. Это, скорее всего, связано с тем, что в некоторых штатах США просто не проводят данную процедуру, а некоторые поддерживают коммерческое материнство и средние слои населения просто не в состоянии оплатить данную медицинскую манипуляцию. Кроме того, в Америке активно развивается усыновление и опекунство.

Опираясь на данную статистику, можно предположить, что, позволив мужчинам полноценно использовать программу суррогатного материнства для удовлетворения их отцовских и репродуктивных способностей, количество рожденных возрастет. Это также позволит избежать таких проблем, как миграция и незаконное суррогатное материнство на коммерческой основе.

Судя по статистическим данным, в России минимальный естественный прирост был зафиксирован (в период с 1990 по 2017 г.) в 2001 году. Максимальный прирост – в 2016 году. С 2017 года идет преобладание уровня смертности над уровнем рождаемости. В США естественный прирост всегда выходит в положительную сторону с 1990 по 2013 г. По нашему мнению, если не применять меры для улучшения качества жизни, не влиять на факторы, негативно влияющие на бесплодие (курение, алкоголь), то уровень рождаемости в России будет стремиться к нулю. Позволив мужчинам иметь право на одиночное отцовство, можно попытаться приблизиться к решению демографической проблемы в России. Кроме того, существуют другие проблемы, которые косвенно связаны с суррогатным материнством.

Существует социальная проблема детей-сирот. Их мало кто усыновляет, хотя государство выделяет пособия для приемных родителей. Если взять одинокую женщину, которая бесплодна по медицинским показаниям, то для процедуры суррогатного материнства необходимо привлечение как минимум 10 человек и не менее 200 000 рублей для того, чтобы дать жизнь одному человеку, который

**ТАБЛИЦА 1.**

*Основные демографические показатели России*

Год	Население (тыс. чел.)	Родившихся, тыс.	Умерших, тыс.	Естественный прирост, тыс.	Общий прирост, тыс.	Абортов
1991	148.273.746	1.988.858	1.655.993	332.870	609.000	4.103.425
1992	148.514.692	1.794.626	1.690.657	103.970	241.000	3.608.421
1993	148.561.694	1.587.644	1.807.441	-219.797	47.000	4.436.695
1994	148.355.867	1.378.983	2.129.339	-750.356	-205.827	3.243.957
2001	146.303.611	1.266.800	2.225.332	-958.532	-586.517	2.138.800
2004	144.333.586	1.477.301	2.365.826	-888.525	-630.064	1.864.647
2008	142.747.535	1.610.122	2.080.445	-470.323	-115.157	1.306.853
2010	142.833.502	1.761.687	2.010.543	-248.856	96.000	1.161.690
2012	143.056.383	1.796.629	1.925.720	-129.091	191.000	989.375
2013	143.347.059	1.902.084	1.906.335	-4.251	291.000	935.509
2014	143.666.931	1.895.822	1.871.809	24.010	320.000	881.377
2015	146.267.288	1.942.683	1.912.347	30.340	2.600.357	814.162
2016	146.544.710	1.940.579	1.908.541	32.040	277.000	746.736
2017	146.804.372	1.888.729	1.891.015	-2.286	260.000	650.436

**ТАБЛИЦА 2.**  
**Статистика населения США**

Год	Население, млн	Рождения	Смерти	Естественный прирост
1990	249 623	4 158 212	2 148 463	2 009 749
2010	309 330	3 999 386	2 468 435	1 530 951
2013	316 129	3 932 181	2 596 993	1 336 183

будет генетически родным лишь на половину. В то время как усыновление требует значительно меньших экономических и временных затрат, чем суррогатное материнство.

Несмотря на то, что суррогатное материнство как метод репродуктивных технологий относительно новый, на сегодняшний день он играет важную роль в решении демографической проблемы государства, поэтому требует комплексного законодательного подхода, гарантирующего соблюдение прав и обязанностей сторон при решении данного вопроса. Однако, в настоящее время многие вопросы правового регулирования суррогатного материнства не находят законодательного закрепления в действующем законодательстве, что негативно образом сказывается на реализации методов репродуктивных технологий.

На сегодняшний день суррогатное материнство как вспомогательный метод репродуктивных технологий, применяемый при лечении бесплодия, регулируется рядом нормативно-правовых актов федерального значения:

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ;
2. Федеральный закон «Об актах гражданского состояния» от 15.11.1997 № 143-ФЗ (далее – ФЗ «Об актах гражданского состояния»);
3. Семейный кодекс Российской Федерации;
4. Приказ Минздрава России «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 30.08.2012 № 107н.

Согласно официальному законодательному определению суррогатное материнство представляет собой вынашивание и рождение ребенка (в том числе преждевременные роды) по договору, заключаемому между суррогатной матерью (женщиной, вынашивающей плод после переноса донорского эмбриона) и потенциальными родителями, чьи половые клетки использовались для оплодотворения, либо одинокой женщиной, для которых вынашивание и рождение ребенка невозможно по медицинским показаниям [9].

По нашему мнению, данное положение противоречит основному закону государства – Конституции Российской Федерации, так как не отражает права мужчинам иметь собственных детей, используя технологии суррогатного материнства.

Согласно действующей Конституции государство гарантирует равенство прав и свобод человека и гражданина независимо от пола, расы, национальности, языка, происхождения, имущественного и должностного положения, места жительства, отношения к религии, убеждений, принадлежности к общественным объединениям, а также других обстоятельств. Запрещаются любые формы ограничения прав граждан по признакам социальной, расо-

вой, национальной, языковой или религиозной принадлежности. Мужчина и женщина имеют равные права и свободы и равные возможности для их реализации [10].

Исходя из законодательно закрепленного определения суррогатного материнства в статье 55 ФЗ № 323, подразумевается использование генетического материала родителей или одинокой женщины. Женщина, не состоящая в браке, вынуждена обратиться в банк спермы. Почему же мужчина не может использовать донорскую яйцеклетку суррогатной матери. В Соединенных Штатах Америки официально разрешен традиционный метод суррогатного материнства, когда в качестве донора яйцеклетки выступает сама суррогатная мать, а сперма берется у биологического отца.

Согласно нормам Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан» № 323 только женщина или пара может воспользоваться суррогатным материнством, так как «вынашивание и рождение ребенка невозможно по медицинским показаниям» [9]. Другими словами, данный метод вспомогательных репродуктивных технологий можно назвать лечением женского бесплодия. Однако вопрос лечения мужского бесплодия на данный момент остается открытым. В России около шести миллионов женщин и четырех миллионов мужчин не могут иметь детей по медицинским показаниям. Если учитывать, что «прекрасной половины» населения больше, то эти показатели равны.

Лечение – комплекс медицинских вмешательств, выполняемых по назначению медицинского работника, целью которых является устранение или облегчение проявлений заболевания или заболеваний либо состояний пациента, восстановление или улучшение его здоровья, трудоспособности и качества жизни [11]. Данное положение федерального закона показывает, что состояние пациента является причиной для лечения.

Для наиболее конкретного и полного охвата всех вопросов правового регулирования суррогатного материнства в России предлагаем ввести следующие изменения в действующее законодательство.

Во-первых, внести изменения в пункты 3 и 9 статьи 55 Федерального закона от 21.11.2011 № 323, которые позволят и мужчинам, и женщинам, как состоящим в браке, так и одиноким, пользоваться правом на вспомогательные репродуктивные технологии. Наше предложение – изложить вышеуказанные пункты в следующей редакции:

- пункт 3: «Мужчина и женщина, как состоящие, так и не состоящие в браке, одинокие, имеют право на применение вспомогательных репродуктивных технологий при наличии информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство»;

- пункт 9: «Суррогатное материнство представляет собой вынашивание и рождение ребенка (в том числе преждевременные роды) по договору, заключаемому между суррогатной матерью (женщиной, вынашивающей плод после переноса донорского эмбриона) и потенциальными родителями, чьи половые клетки использовались для оплодотворения, либо одинокими женщиной и мужчиной по их собственному желанию».

Во-вторых, путем внесения изменений в Федеральный закон от 21.11.2011 № 323 разрешить суррогатной матери

быть одновременно и донором яйцеклетки. То есть допустить традиционное материнство. Это позволит не прибегать к использованию донорской спермы, только если это будет необходимо по медицинским показаниям.

В-третьих, узаконить уже имеющихся детей у одиноких отцов от суррогатных матерей. Пересмотреть уже имеющиеся судебные решения в пользу одинокого мужчины.

Результатом реформирования правового регулирования суррогатного материнства будет восстановление нарушенных гендерных прав мужчин в данной области и повешение численности населения страны за счет вновь родившихся детей.

Таким образом, для решения вопроса суррогатного материнства и роли одиноких мужчин в данном вопросе в России необходим комплексный подход по реформированию действующего законодательства в данной области. При выдвигании законодательных инициатив в данной сфере имеет смысл обратить внимание на опыт американских коллег, так как на сегодняшний день американская модель суррогатного материнства является рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения. Секрет успешного развития суррогатного материнства в Америке зиждется на трех «китах»: единое законодательство, регулирующее эту сферу медицины, централизованная система медицинских организаций, донорства яйцеклеток, спермы, базы суррогатных матерей и активная информационно-просветительская работа с населением.

Для достижения уровня близкого к американскому в России необходимо создать целостную систему по законодательному урегулированию аспектов суррогатного материнства, которая позволит в комплексе решить проблемы одиноких мужчин и вернуть им права, данные им от природы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Страна нерожденных. В России бесплодны около семи миллионов женщин и четырех миллионов мужчин. Российская газета. 2005. № 3854. 23 августа // [Электронный ресурс]: URL: <https://rg.ru/2005/08/23/kulakov-dz.html/> (дата обращения: 20.11.2018).

*Strana nerozhdennykh. V Rossii besplodny okolo semi millionov zhenshhin i chetyrekh millionov muzhchin. Rossijskaya gazeta. 2005. № 3854. 23 avgusta // [EHlektronnyj resurs]: URL: https://rg.ru/2005/08/23/kulakov-dz.html/ (data obrashheniya: 20.11.2018).*

2. История суррогатного материнства // [Электронный ресурс]: URL: <http://www.surmama.ru/spravochnik/130/> (дата обращения: 20.11.2018).

*Istoriya surrogatnogo materinstva // [EHlektronnyj resurs]: URL: http://www.surmama.ru/spravochnik/130/ (data obrashheniya: 20.11.2018).*

3. История суррогатного материнства в России // [Электронный ресурс]: URL: <http://www.stanumamoy.com/blog/history-surrogacy-in-russia/> (дата обращения: 20.11.2018).

*Istoriya surrogatnogo materinstva v Rossii // [EHlektronnyj resurs]: URL: http://www.stanumamoy.com/blog/history-surrogacy-in-russia/ (data obrashheniya: 20.11.2018).*

4. Страшун Б.А. Конституционное (государственное) право зарубежных стран. М.: Бек, 1996. С. 137.

*Strashun B.A. Konstitutsionnoe (gosudarstvennoe) pravo zarubezhnykh stran. M.: Bek, 1996. S. 137.*

5. Григорович Е.В. Правовое регулирование применения искусственных методов репродукции за рубежом. Научные труды РАУОН. М. 2002. С. 46–47.

*Grigorovich E.V. Pravovoe regulirovanie primeneniya iskusstvennykh metodov reprodukcii za rubezhom. Nauchnye trudy RAYUN. M. 2002. S. 46–47.*

6. Суррогатное материнство в США // [Электронный ресурс]: URL: <https://www.sensiblesurrogacy.com/surrogacy-in-the-united-states/> (дата обращения: 20.11.2018).

*Surrogatnoe materinstvo v SSHA // [EHlektronnyj resurs]: URL: https://www.sensiblesurrogacy.com/surrogacy-in-the-united-states/ (data obrashheniya: 20.11.2018).*

7. Росстат. Предварительная оценка численности населения на 1 января 2015 года и в среднем за 2014 год // [Электронный ресурс]: URL: [https://gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/demo/prpopul2015/](https://gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/prpopul2015/) (дата обращения: 20.11.2018).

*Rosstat. Predvaritel'naya otsenka chislennosti naseleniya na 1 yanvarya 2015 goda i v srednem za 2014 god // [EHlektronnyj resurs]: URL: https://gks.ru/free\_doc/new\_site/population/demo/prpopul2015/ (data obrashheniya: 20.11.2018).*

8. Суррогатное материнство: Россия versus США // [Электронный ресурс]: URL: <http://www.probirka.org/newsflash/5855-surrogatnoe-materinstvo-rossiya-versus-ssha.html/> (дата обращения: 20.11.2018).

*Surrogatnoe materinstvo: Rossiya versus SSHA // [EHlektronnyj resurs]: URL: http://www.probirka.org/newsflash/5855-surrogatnoe-materinstvo-rossiya-versus-ssha.html/ (data obrashheniya: 20.11.2018).*

9. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.08.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» статья 55 часть 9 // [Электронный ресурс]: URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/3b0e0cbbd6f1b1a07c0b0b3d4df406a2ecf108a1/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/3b0e0cbbd6f1b1a07c0b0b3d4df406a2ecf108a1/) (дата обращения: 20.11.2018).

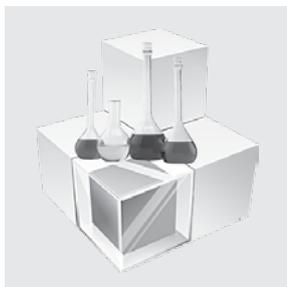
*Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ (red. ot 03.08.2018) «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federatsii» stat'ya 55 chast' 9 // [EHlektronnyj resurs]: URL: http://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_121895/3b0e0cbbd6f1b1a07c0b0b3d4df406a2ecf108a1/ (data obrashheniya: 20.11.2018).*

10. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 № 6-ФКЗ, от 30.12.2008 № 7-ФКЗ, от 05.02.2014 № 2-ФКЗ, от 21.07.2014 № 11-ФКЗ) статья 19 // [Электронный ресурс]: URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_28399/a4d26fe6022253f9f9e396e9ca6f63c80946702f/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/a4d26fe6022253f9f9e396e9ca6f63c80946702f/) (дата обращения: 20.11.2018).

*Konstitutsiya Rossijskoj Federatsii (prinyata vsenarodnym golosovaniem 12.12.1993) (s uchetom popravok, vnesennykh Zakonami RF o popravkakh k Konstitutsii RF ot 30.12.2008 № 6-FKZ, ot 30.12.2008 № 7-FKZ, ot 05.02.2014 № 2-FKZ, ot 21.07.2014 № 11-FKZ) stat'ya 19 // [EHlektronnyj resurs]: URL: http://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_28399/a4d26fe6022253f9f9e396e9ca6f63c80946702f/ (data obrashheniya: 20.11.2018).*

11. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.08.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» статья 2 пункт 8 // [Электронный ресурс]: URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/b819c620a8c698de35861ad4c9d9696ee0c3ee7a/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/b819c620a8c698de35861ad4c9d9696ee0c3ee7a/) (дата обращения: 20.11.2018).

*Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ (red. ot 03.08.2018) «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federatsii» stat'ya 2 punkt 8 // [EHlektronnyj resurs]: URL: http://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_121895/b819c620a8c698de35861ad4c9d9696ee0c3ee7a/ (data obrashheniya: 20.11.2018).*



# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК: 614.4:579.8

DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2019-1-23-28>

## ACINETOBACTER SPP.: РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

М. А. Шмакова<sup>1</sup>, Н. А. Ефремова<sup>2</sup>, А. Е. Гончаров<sup>3,4,5</sup>, А. П. Чмырь<sup>3</sup>, Е. Б. Брусина<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово,

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», г. Санкт-Петербург,

<sup>4</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург,

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

*Шмакова Мария Александровна – mariya.shmakova.88@mail.ru*

Дата поступления  
19.02.2019

**Цель исследования:** изучение закономерностей эпидемического процесса, вызванного *Acinetobacter* spp., в медицинских организациях. **Материалы и методы.** Выполнено ретроспективное эпидемиологическое исследование 143 768 исходов лечения пациентов, находившихся на лечении в многопрофильных стационарах Кемеровской области (2012 по 2018 гг.). **Результаты и выводы.** Среднемноголетняя частота случаев колонизации и инфекций *Acinetobacter* spp. составила 13,14 на 1000 обследованных пациентов (95% ДИ [13,14–14,35]) с интервалом колебаний показателя от 7,76 (95% ДИ [7,13–8,02]) до 20,58 (95% ДИ [20,04–20,82]). В многолетней динамике (2012–2018 гг.) наблюдалась тенденция к снижению распространенности *Acinetobacter* spp. (средний темп роста 54,9%, средний темп прироста – 45,1%,  $y = -2,0438x + 21,261$ ,  $R^2 = 0,93$ ), отсутствие сезонных колебаний и невыраженная двухгодичная цикличность. В аналитическом эпидемиологическом исследовании типа «случай – контроль», выполненном в отделениях неврологии и нейрохирургии, выявлено, что среди пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) риск присоединения *Acinetobacter* spp. был в 4,39 раза выше, OR = 4,39, 95% ДИ [2,19–8,78], чем у пациентов без ОНМК. Доля карбапенемрезистентных штаммов *Acinetobacter baumannii* составила 58%, в динамике за последние пять лет она возросла в 3 раза ( $p = 0,0001$ ). Сочетание RAPD-ПЦР-типирования с амплификацией переменного фрагмента интегрона I класса позволило выявить циркуляцию в 2018 году в данных отделениях двух интегрон-позитивных клонов *A. baumannii*.

**Ключевые слова:** *Acinetobacter* spp., частота, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, факторы и группы риска, антибиотикорезистентность.

## ACINETOBACTER SPP.: REGIONAL FEATURES OF EPIDEMIOLOGY

M. A. Shmakova<sup>1</sup>, N. A. Efremova<sup>2</sup>, A. E. Goncharov<sup>3,4,5</sup>, A. P. Chmyr<sup>3</sup>, E. B. Brusina<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo,

<sup>2</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo,

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg,

<sup>4</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg,

<sup>5</sup>St. Petersburg's University, St. Petersburg

*Shmakova Maria Alexandrovna – e-mail: mariya.shmakova.88@mail.ru*

**Purpose of the study.** Investigation of the epidemiological process features in healthcare settings. **Materials and methods.** Here we carried out a retrospective epidemiological study in Kemerovo Region including 143 768 patient outcomes between 2012 and 2018. **Results and conclusions.** Average annual incidence of *Acinetobacter* spp. infection/colonization was 13,14 per 1000 patients (95% CI [13,14–14,35]) with range between 7,76 (95% CI [7,13–8,02]) to 20,58 (95% CI [20,04–20,82]). We revealed a trend to decreasing incidence of *Acinetobacter* spp. infection/colonization (average growth rate 54,9%,  $y = -2,0438x + 21,261$ ,  $R^2 = 0,93$ ), without any notable seasonality and or repeating cycles. Case-control study was then conducted among patients who were admitted to the neurology and neurosurgery units. Patients with stroke has 4,29-fold higher risk of *Acinetobacter* spp. infection/colonization (CI = 2,19–8,78) as compared to those without. The proportion of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* strains was 58% and raised 3-fold from 2012 to 2018. The RAPD-PCR genotyping with amplification of the variable integron I fragment detected the circulation of two integron-positive *A. baumannii* clones in 2018 in these units.

**Key words:** *Acinetobacter* spp., Incidence, Healthcare-associated Infection, Risk Factors, Resistance.

**Введение**

Грамотрицательные бактерии являются важными этиологическими агентами инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). *Acinetobacter* spp. относятся к группе сапронозов и входят в число шести опасных бактерий (ESKAPE-патогены) для населения развитых стран [1]. В современной структуре ИСМП отмечено увеличение роли *Acinetobacter* spp. [2]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что пациенты, находящиеся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), имеют высокий риск колонизации *Acinetobacter* spp. Данный микроорганизм довольно часто является возбудителем вентилятор-ассоциированной пневмонии [3, 4]. *Acinetobacter* spp. – убиквитарные свободноживущие почвенные и водные сапрофиты. Их резервуар находится в природе [5]. *Acinetobacter* spp. являются частью нормальной микрофлоры кожи, слизистых оболочек, глотки, пищеварительного тракта и дыхательных путей человека [6]. У здоровых людей присутствуют на коже лба, носа, уха, обитают во влажных местах, таких как подмышечные впадины, пах и межпальцевые промежутки ног, на конъюнктиве. Видовой состав ацинетобактерий, вегетирующих на коже, сильно различается в зависимости от образа жизни, географической зоны и представлен *A. lwoffii*, *A. johnsonii*, *A. haemolyticus*, *A. calcoaceticus*, *A. junii*, *A. baumannii* [7]. Ацинетобактерии хорошо переживают пересыхание и обнаруживаются в составе пыли [8, 9]. Ацинетобактерии заселяют любые биотопы с минимально подходящими для них условиями и контаминиру-

ют самые разнообразные объекты и материалы. Они характеризуются универсальностью метаболической активности, что обеспечивает их широчайшую экологическую пластичность. В больничной среде колонизируют аппараты искусственной вентиляции легких, дренажные трубки, емкости отсосов, небулайзеры, предметы, окружающие больного, санитарно-техническое оборудование, вентиляционные системы и др. и могут сохраняться на поверхностях длительное время. *A. baumannii* имеет высокий эпидемический потенциал, быстро формирует госпитальные клоны. Все эти свойства определяют уникальные особенности эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, которые недостаточно изучены.

**Цель исследования:** изучение закономерностей эпидемического процесса, вызванного *Acinetobacter* spp., в медицинских организациях.

**Материалы и методы**

Выполнено ретроспективное эпидемиологическое исследование исходов лечения 143 768 пациентов в многопрофильных стационарах Кемеровской области за период с 2012 по 2018 год. Всего выявлено 1975 случаев инфицирования и колонизации, вызванных бактериями рода *Acinetobacter*. С целью выявления факторов риска колонизации бактериями рода *Acinetobacter* проведено аналитическое эпидемиологическое исследование типа «случай – контроль» в группе пациентов с патологией головного мозга (n = 145), находившихся на лечении в отделениях неврологии и нейрохирургии в 2018 году, 48 пациентов не имели нарушения функций головного мозга. При изучении влияния нейродефицита на риск инфицирования использовали критерии оценки нейродефицита: степень нарушения сознания, данные по шкале оценки степени тяжести ишемического инсульта в остром периоде NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) и оценка неврологического статуса, степень инвалидности по Ренкину, индекс мобильности по Ривермид, оценка по шкале Бартела, результаты тестов глотания. Дополнительно было изучено влияние таких факторов, как наличие шунтов, гидроцефалии, наружного дренирования, вентрикулярных пункций, применение седативных, наркотических лекарственных средств, миорелаксантов, время госпитализации, продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), наличие катеризации центральных сосудов, мочевого пузыря. Мониторинг чувствительности к антимикробным препаратам *Acinetobacter* spp. на территории Кемеровской области проводился в период с 2012 по 2018 г. Изучена чувствительность 1106 штаммов *Acinetobacter baumannii*. Чувствительность к антимикробным препаратам определялась диско-диффузионным методом в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия-2015-02».

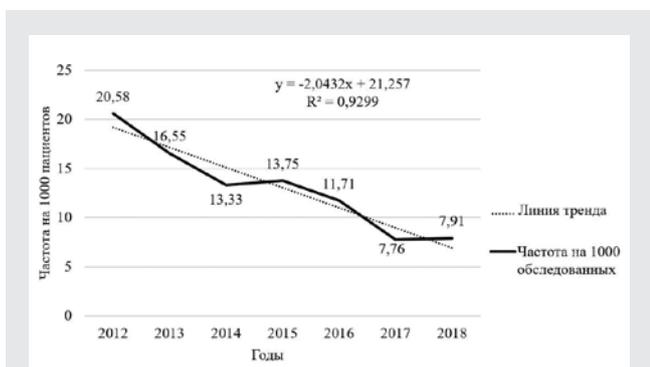
Молекулярно-генетическое типирование методом ПЦР со «случайными» праймерами (RAPD-ПЦР) и выявление вариабельного сегмента интегронов I класса проводились по ранее описанному методу [10].

Для детекции генов карбапенемаз использовались праймеры, представленные в таблице [11].

**ТАБЛИЦА.**

*Праймеры, использованные для детекции генов карбапенемаз*

Название	Последовательность	Определяемый тип карбапенемазы	Размер ампликона (п.о.)
IMP-F	GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC	bla <sub>IMP</sub>	232
IMP-R	GGTTTAAAYAAAACAACCACC		
VIM-F	GATGGTGTTTGGTCGCATA	bla <sub>VIM</sub>	390
VIM-R	CGAATGCGCAGCACCAG		
NDM-F	GGTTTGGCGATCTGGTTTTC	bla <sub>NDM</sub>	621
NDM-R	CGGAATGGCTCATCAGCATC		
KPC-Fm	CGTCTAGTCTGCTGTCTTG	bla <sub>KPC</sub>	798
KPC-Rm	CTTGTCATCTTGTAGGGC		



**РИС. 1.**

*Многолетняя динамика частоты инфекций / колонизации *Acinetobacter* spp. у пациентов медицинских организаций Кемеровской области (2012–2018 гг.).*

Секвенирование вариабельной части интегрона осуществлялось с использованием праймеров hep58 5'-TCATGGCTTGTATGACTGT-3' и hep59 5'-GTAGGGCTTATTATGCACGC-3', а также forw 5'-TCAAACACGCCAGGCATTCTGA-3' и rev 5'-CGCCATCCACTGCGGAGCC-3'. Процедуры секвенирования выполняли в ЗАО «Евроген Ру» (Москва, Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с учетом характера распределения полученных данных. Полученные данные не соответствовали нормальному распределению, поэтому для определения статистической значимости различий сопоставляемых совокупностей использовались непараметрические критерии оценки результатов исследования. Риск инфекций выражали расчетом отношения шансов и доверительных интервалов. Различия между показателями оценивались при помощи критерия  $\chi^2$  при уровне доверительных значений  $p < 0,05$ . Использован эпидемиологический калькулятор WinPeri version 11.65. Построение прогностических моделей проводилось методом логистической регрессии при помощи программы IBM SPSS Statistics version 25.

### Результаты и их обсуждение

Среднемноголетняя частота выделения *Acinetobacter* spp. составила 13,14 на 1000 обследованных пациентов (95% ДИ [13,14–14,35]). В сравнении с частотой инфекций, вызванных стафилококками или бактериями семейства Enterobacteriaceae, этот возбудитель нельзя отнести к числу лидирующих в медицинских организациях Кемеровской области в наблюдаемый период. Максимальные и минимальные значения показателя находились в интервале от 7,76 (95% ДИ [7,13–8,02]) до 20,58 (95% ДИ [20,04–20,82]) на 1000 пациентов,  $p = 0,0001$ . В многолетней динамике (2012–2018 гг.) наблюдалась тенденция к снижению частоты инфекций/колонизации *Acinetobacter* spp. (средний темп роста – 54,9%, средний темп прироста – 45,1%,  $y = -2,0432x + 21,257$ ,  $R^2 = 0,93$ , рис. 1).

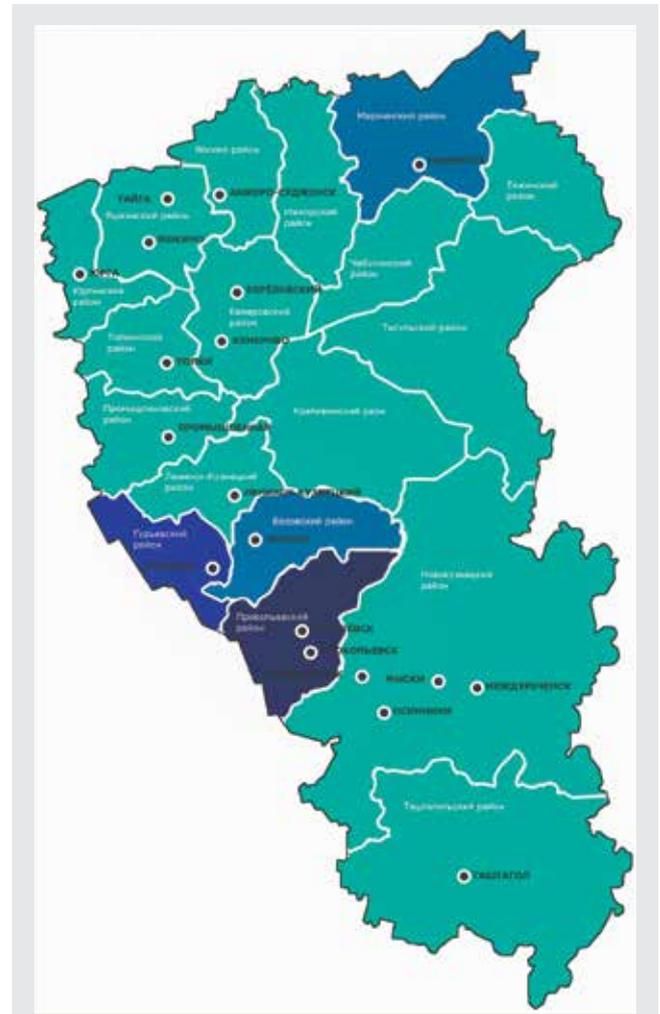
Не выявлено существенных изменений обеспечения эпидемиологической безопасности медицинских организаций, а также влияния каких-либо медицинских технологий на тенденции эпидемического процесса *Acinetobacter* spp., которые могли бы привести к снижению распространенности *Acinetobacter* spp. в изучаемый период.

Анализ индексов сезонности не позволяет сделать вывод о сезонных колебаниях, но отражает наличие во внутригодовой динамике двух периодов подъема заболеваемости и частоты колонизации пациентов: зимнего и летнего. Подъем в зимние месяцы (январь – 125%, февраль – 124%), вероятнее всего, связан со снижением контроля за работой медицинского персонала, в первую очередь, техникой обработки рук, работой со стерильными материалами, качеством текущей и заключительной дезинфекции в период новогодних каникул. Летний подъем (июнь – 129,9%, июль – 106,4%, август – 106,25) обусловлен дефицитом медицинского персонала в связи с летними отпусками. Выявлена невыраженная двухгодичная цикличность эпидемического процесса *Acinetobacter* spp. Низкая интенсивность проявлений эпидемического процесса и тенденция к снижению распространенности этого возбудителя среди пациентов косвенно свидетельствует о фазе резервации *Acinetobacter* spp., что может влиять на процессы цикличности, сглаживая ее характер.

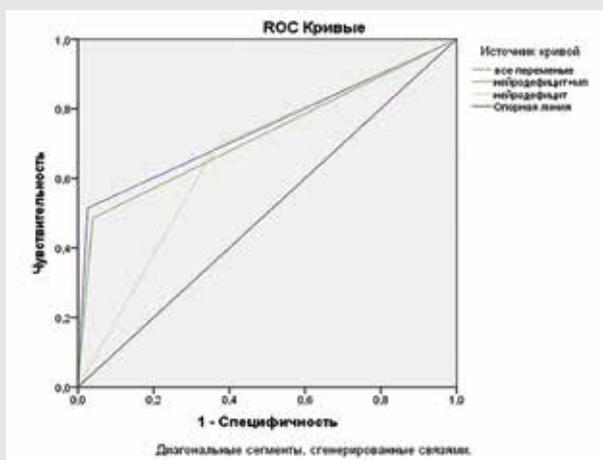
Не установлена зависимость распространенности *Acinetobacter* spp. от географического положения административных территорий (рис. 2). Однако, на двух из 18 территорий показатель был значительно выше и составил 15,67 95% ДИ [11,77–20,74] и 27,33 95% ДИ [24,73–30,21] с долей карбапенемрезистентных штаммов 40%. Различие обусловлено в значительной степени наличием крупного ожогового стационара.

Соотношение частоты инфекций и колонизации при оказании медицинской помощи в стационарных и амбулаторных условиях 2:1. Именно в стационарах создаются необходимые условия для формирования популяции госпитального клона, его накопление на объектах внешней среды и распространение среди восприимчивых лиц – пациентов.

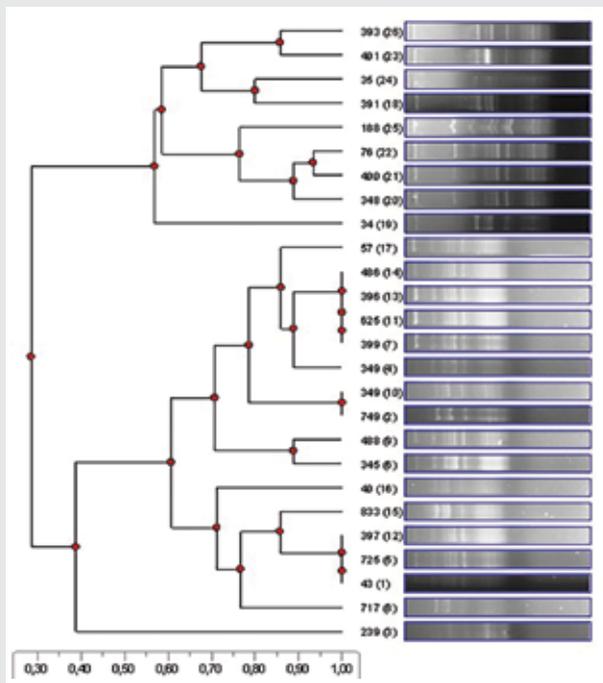
В ранее выполненных нами исследованиях было показано, что группу максимального риска инфицирования бактериями рода *Acinetobacter* составили пациенты отделений неврологии и нейрохирургии, которым применялись инвазивные медицинские технологии. Частота инфицирования этих пациентов была в 25 раз выше ( $p=0,0001$ ), чем в других отделениях, и составила 72,16 на 1000 обследованных [12].



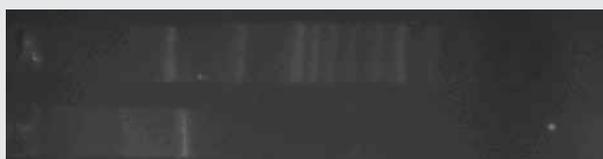
**РИС. 2.**  
Карта-схема распространенности бактерий рода *Acinetobacter* на разных административных территориях Кемеровской области в 2018 году (на 1000 обследованных).



**РИС. 3.**  
ROC – кривые. Модели прогноза колонизации пациентов *Acinetobacter spp.*



**РИС. 4.**  
Дендрограмма, характеризующая филогенетические взаимоотношения изученных штаммов *A. baumannii*. Шкала отражает % сходства паттернов RAPD-типирования.



**РИС. 5.**  
Результат амплификации варибельной части интегронов I класса штаммов *A. baumannii*, выделенных от пациентов, находящихся на лечении в отделениях неврологии и нейрохирургии в 2018 г. М – маркер молекулярного веса (100 bp+1.5 Kb+3 Kb, Сибэнзим, Россия), 833 – результат амплификации варибельной части интегрона I класса в ДНК клинического изолята *A. baumannii* 833.

В настоящем исследовании нами установлено, что риск присоединения *Acinetobacter spp.* был в 4,39 раза выше (OR = 4,39, 95% ДИ [2,19–8,78],  $\chi^2 = 18,052$ ,  $p = 0,0001$ ) среди пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), чем у пациентов без него. Риск присоединения *Acinetobacter spp.* резко возрастал (OR = 7,29, 95% ДИ [2,54–23,62]) при значении 20 баллов и более по шкале оценки степени тяжести ишемического инсульта в остром периоде NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), что соответствует неврологическим нарушениям крайней степени тяжести. Пациенты с поражением коркового центра зрения (задний отдел средней лобной извилины) и стволового центра зрения (ядра 6-й пары черепно-мозговых нервов) имели более высокий риск колонизации (OR = 11,92, 95% ДИ [4,19–29,88],  $p = 0,0001$ ). Не установлено влияние таких факторов риска, как применение седативных, наркотических лекарственных средств и миорелаксантов.

Высокий риск инфицирования бактериями рода *Acinetobacter spp.* имели пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии (OR = 11,92, 95% ДИ [4,19–29,88]). В этих отделениях риск определялся искусственной вентиляцией легких (OR = 1,68, 95% ДИ [1,02–3,45],  $p = 0,0001$ ) и катетеризацией мочевого пузыря (OR = 5,60, 95% ДИ [2,61–12,00],  $p = 0,0001$ ). Эти данные согласуются с результатами других исследований [13].

Вместе с тем в отдельные периоды 2018 года частота инфекций, вызванных бактериями рода *Acinetobacter*, в трех ожоговых центрах Кемеровской области варьировала от 45,80 (95% ДИ [21,16–96,32]) до 304,88 (95% ДИ [215,83–411,39]) на 1000 обследованных, что связано с формированием госпитального клона и характером течения ожоговой болезни. Как известно, большое число пациентов с обширными инфицированными раневыми поверхностями и характер течения ожоговой болезни определяют интенсивную циркуляцию в таком стационаре возбудителей ИСМП, как следствие – высокий риск формирования госпитального клона. Публикации как зарубежных, так и отечественных авторов также свидетельствуют о высоком риске колонизации ран бактериями рода *Acinetobacter* у пациентов с ожогами [14, 15].

Методом логистической регрессии составлено три модели прогноза колонизации пациентов (рис. 3).

На первом этапе использовался принудительный ввод. Все переменные из блока были введены в уравнение. На втором этапе пошаговый отбор методом последовательного включения отобрал на первом шаге такие переменные, как наличие нейродефицита и катетеризации мочевого пузыря. На втором шаге – переменную: наличие нейродефицита. Для сравнения моделей между собой был проведен анализ ROC – кривых. Площадь под кривой составила 0,744, чувствительность – 51,5%, специфичность – 97,4%. С помощью данной модели объясняется 57,1% влияния представленных факторов. Применяя эту модель для прогнозирования колонизации *Acinetobacter spp.*, в 99% случаев пациенты с нейродефицитом (значение 20 баллов и более по шкале оценки степени тяжести ишемического инсульта в остром периоде NIHSS), находящиеся на ИВЛ и катетеризации мочевого пузыря при условии наличия возбудителя, будут колонизированы/инфицированы бактериями рода *Acinetobacter*.

В структуре бактерий рода *Acinetobacter* преобладали *Acinetobacter baumannii* (23%). Доля карбапенемрезистентных штаммов в 2018 г. достигла 58%, в динамике за последние пять лет она возросла в 3 раза ( $\chi^2 = 119,07$ ,  $p = 0,0001$ ). Максимальная доля чувствительных штаммов отмечалась к аминогликозидам III поколения (амикацин – 69%, тобрамицин – 67,2%) и II поколения (гентамицин – 71%). Более половины выделенных *Acinetobacter baumannii* (57,4%) были нечувствительны к антимикробным препаратам пенициллинового ряда (карбенициллину, ампициллин-сульбактаму). Невысокая доля чувствительных штаммов отмечалась к цефалоспорином: цефоперазон-сульбактаму – 32%, цефотаксиму – 38%, цефтриаксону – 31,2%, цефтазидиму – 41%, цефепиму – 43%.

Генов металлотетрациклаза методом ПЦР не удалось идентифицировать. При RAPD-типировании установлено, что *Acinetobacter baumannii* представлен двумя клональными линиями (I и II) (рис. 4), 12 из 17 изолятов клональной линии I и 6 из 9 штаммов клональной линии II содержали интегрон I класса с вариабельной частью размером около 2800 н.п.

Результаты секвенирования вариабельной части интегрона I класса одного из изолятов (833) определили присутствие генов устойчивости к аминогликозидам *aac(6')-Ib* и стрептомицину/спектиномицину *aadA1*. Сочетание данных генов в составе генных кассет интегрона I класса является типичным для штаммов *Acinetobacter* spp., персистирующих в госпитальной среде. В частности, данное сочетание было отмечено среди госпитальных штаммов, способных к длительной циркуляции в стационарах Санкт-Петербурга [16] и Перми [17].

Таким образом, полученные результаты в полной мере согласуются с результатами ранее проведенных мониторинговых исследований, зафиксировавших высокую распространенность госпитальных и эпидемических штаммов, несущих интегроны I класса в российских стационарах [17].

Четко прослеживаются негативные тенденции в распространении *Acinetobacter baumannii*, устойчивых к карбапенемам, что определяет риск роста инфекций, вызванных этим возбудителем. Для контроля данной ситуации необходим комплекс постоянно действующих мероприятий: микробиологический мониторинг возбудителей в отделениях высокого риска; контроль использования антибиотиков; совершенствование протоколов по применению антибиотиков в медицинских организациях; строгое выполнение принципов обеспечения эпидемиологической безопасности.

#### Выводы

1. К отделениям с высоким риском инфицирования и колонизации *Acinetobacter* spp. относятся отделения нейрохирургии, неврологии и отделения реанимации и интенсивной терапии, ожоговые отделения. У пациентов с ОНМК и нейродефицитом риск присоединения *Acinetobacter* spp. в 4,39 раза выше.

2. Выявлен трехкратный рост резистентных к карбапенемам штаммов *Acinetobacter* spp. за пятилетний период, доля резистентных штаммов достигла 58%.

3. Фактором максимально высокого риска инфицирования/колонизации *Acinetobacter* spp. являлось сочета-

ние нейродефицита, катетеризации мочевого пузыря и ИВЛ более шести суток.

4. Госпитальная популяция *Acinetobacter baumannii* в отделениях нейрохирургии и неврологии характеризуется циркуляцией штаммов двух клональных линий (RAPD-типов), представленных, главным образом, штаммами, несущими интегроны I класса.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO. 2017. 25 Feb..
2. Oliva A., Cipolla A., Vullo V., Venditti M., Mastroianni C. M., Falcone M. Clinical and in vitro efficacy of colistin plus vancomycin and rifampin against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* causing ventilator-associated pneumonia. *New Microbiologica*. 2017. Vol. 40. № 3. P. 205–207.
3. Schleicher X., Higgins P.G., Wisplinghoff H., Körber-Irrgang B., Kresken M., Seifert H. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis* in Germany over a 5-year period (2005–2009). *Clin. Microbiol. Infect.* 2013. № 19. P. 737–742.
4. Abbott I., Cerqueira G.M., Bhuiyan S., Peleg A.Y. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2013. Vol. 11. № 4. P. 395–409.
5. Doughari H.J., Ndakidemi P.A., Human I.S., Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp. an overview. *Microbes Environ.* 2011. № 26. P. 101–112.
6. Al Atrouni A., Joly-Guillou ML, Hamze M, Kempf M. Reservoirs of Non-*baumannii* *Acinetobacter* Species. *Front Microbiol.* 2016. № 1 (7). P. 49.
7. Jung, J., Park, W. *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2015. № 99. P. 2533–2548.
8. Jawad A., Seifert H., Snelling A.M., Heritage J., Hawkey P.M. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J. Clin. Microbiol.* 1998. № 36 (7). P. 1938–1341.22.
9. Bhargava N., Sharma P., Capalash N. Quorum sensing in *Acinetobacter*: an emerging pathogen. *Crit. Rev. Microbiol.* 2010. № 36 (4). P. 349–360.
10. Соломенный А.П., Максимов А.Ю., Саралов А.И., Яфаев Р.Х. и др. Появление интегрон-позитивного полирезистентного штамма *Acinetobacter baumannii* в российских стационарах. *Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол.* 2008. № 4. С. 89–91.  
*Solomennyy A.P., Maksimov A.YU. Saralov A.I., YAfaev R.KH. i dr. Poyavlenie integron-pozitivnogo polirezistentnogo shtamma Acinetobacter baumannii v rossijskikh stacionarah. ZHurn. mikrobiol. ehpideiol. immunobiol.* 2008. № 4. S. 89–91.
11. Poirel, L., et al., Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011. № 70 (1). P. 119–123.
12. Шмакова М.А., Штернис Т.А., Желнина Т.П., Брусина Е.Б. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. № 3. С. 27–31.  
*SHmakova M.A., SHternis T.A., ZHelnina T.P., Brusina E.B. EHPidemiologiya i Vaktinoprofilaktika.* 2018. T. 17. № 3. S. 27–31.
13. Плоткин Л.Л., Молчанова И.В., Чумаков П.Г., Рахманов М.Ю., Тюрин А.Ю., Марченко Ю.М. Инфекция, вызванная *Acinetobacter baumannii*, в отделениях реанимации и интенсивной терапии многопрофильного госпиталя Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. 14. № 6. С. 22–27.  
*Plotkin L.L., Molchanova I.V., CHumakov P.G., Rakhmanov M.YU., Tyurin A.YU., Marchenko YU. M. Infektsiya, vyzvannaya Acinetobacter baumannii, v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoj terapii mnogoprofil'nogo gospiyalay Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2017. T. 14. № 6. S. 22–27.

14. Adibhesami H., Douraghi M., Zeraati H., Bazmi F., Rahbar M., Pourmand M.R. et al. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii (CRAB) Recovered from Burn Patients. *J Pharm Pharm Sci.* 2016. № 19 (3). P. 339–348.

15. Воробьева О.Н., Денисенко Л.И., Жилина Н.М. Этиология гнойно-септических процессов у ожоговых больных. Бюллетень СО РАМН. 2010. № 6. С. 57–63.  
*Vorob'eva O.N., Denisenko L.I., Zhilina N.M. Etiologiya gnojno-septicheskikh protsessov u ozhogovykh bol'nykh. Byulleten' SO RAMN. 2010. № 6. S. 57–63.*

16. Соломенный А.Л., Яфаев Р.Х., Гончаров А.Е., Асланов Б.И., Крылов К.М. и др. Генетическое разнообразие *Acinetobacter baumannii* в отделении ожоговой реанимации. Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2006. № 2. С. 25–30.

*Solomenniy A.L., Yafaev R.KH., Goncharov A.E., Aslanov B.I., Krylov K.M. i dr. Geneticheskoe raznoobrazie Acinetobacter baumannii v otdelenii ozhogovoy reanimatsii. Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii. 2006. № 2. S. 25–30.*

17. Соломенный А.П., Зубарева Н.А., Гончаров А.Е. Генотипический анализ нозокомиальных штаммов *Acinetobacter baumannii*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015. Т. 17. № 4. С. 297–300.

*Solomenniy A.P., Zubareva N.A., Goncharov A.E. Genotipicheskij analiz nozokomial'nykh shtammov Acinetobacter baumannii. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2015. T. 17. № 4. S. 297–300.*



УДК: 614.4:616-002.5

DOI: <http://dx.doi.org/10.2145/2499-9954-2019-1-28-32>

## ПОДХОДЫ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

О. А. Пасечник, В. Л. Стасенко,

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

*Пасечник Оксана Александровна – e-mail: opasechnik@mail.ru*

Дата поступления  
13.03.2019

Результаты моделирования дальнейшего развития эпидемического процесса туберкулеза в нескольких регионах мира, в том числе и Российской Федерации, свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе в распространении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. **Цель исследования:** совершенствование системы эпидемиологического надзора за туберкулезом, обусловленным лекарственно-устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*, в современных условиях. **Материалы и методы.** Проведен эпидемиологический анализ проявлений туберкулезной инфекции в Омской области за период 2006–2017 гг., дана оценка эффективности существующей системы эпидемиологического надзора, показана необходимость ее оптимизации. **Результаты.** В Омской области на фоне улучшения ряда показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию, снижения заболеваемости и смертности населения от туберкулеза, отмечена стабильная заболеваемость туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, выраженная тенденция к росту заболеваемости и распространенности туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью, а также заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией. Наблюдающиеся изменения важнейших количественных и качественных характеристик эпидемического процесса туберкулеза демонстрируют недостаточную эффективность противотуберкулезных мероприятий, определяют необходимость совершенствования системы эпидемиологического надзора и контроля. Представлены подходы к реализации эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией в современных условиях, предложены критерии оценки ее качества и эффективности.

**Ключевые слова:** эпидемиологический надзор, контроль, туберкулез, лекарственная устойчивость.

## APPROACHES TO IMPROVING THE TUBERCULOSIS SURVEILLANCE SYSTEM IN MODERN CONDITIONS

O. A. Pasechnik, V. L. Stasenko,

FSBEI HE «Omsk State Medical University», Omsk, Russian Federation

*Pasechnik Oksana Aleksandrovna – e-mail: opasechnik@mail.ru*

The results of modeling the further development of the epidemic process of tuberculosis in several regions of the world, including the Russian Federation, indicate an unfavorable prognosis in the spread of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **Purpose of the study:** improving the system of epidemiological surveillance of tuberculosis caused by drug-resistant strains of *M. tuberculosis*, in modern conditions. **Materials and methods.** An epidemiological analysis of manifestations of tuberculosis infection in the Omsk region for the period 2006–2017 was carried out, the effectiveness of the existing epidemiological surveillance system was assessed, the need to optimize it was shown. **Results.** In the Omsk region against the background of improved indicators of the epidemiological situation, the incidence and incidence of tuberculosis, the incidence and incidence of multidrug resistance, the severity of the propensity for the incidence and prevalence of tuberculosis with drug-resistant, and the incidence of tuberculosis in HIV-infected patients Observation of changes in the quantitative and qualitative characteristics of the epidemic process of tuberculosis indicates a lack of effectiveness of anti-tuberculosis measures, the need to improve the system of epidemiological surveillance and control. Presents approaches to the implementation of epidemiological surveillance of tuberculosis infection in modern conditions, proposed criteria for assessing its quality and effectiveness.

**Key words:** surveillance, control, tuberculosis, drug resistance.

## Введение

В мире за период 2000–2016 гг. в борьбе с туберкулезом (ТБ) был достигнут значительный прогресс: ежегодно заболеваемость снижается на 1,9%, смертность – на 4%, появились новые методы диагностики туберкулеза, а также лекарственные препараты для эффективного лечения туберкулеза, находится в стадии разработки несколько кандидатных вакцин против туберкулеза. Вместе с тем распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, а также крайне низкая эффективность его лечения признана главной общемировой угрозой для борьбы с туберкулезом и достижения Глобальных целей по снижению бремени болезни к 2035 году [1].

Два десятилетия назад Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) инициировала Глобальный проект по эпидемиологическому надзору за лекарственно-устойчивым туберкулезом, целью которого был контроль эпидемии при своевременной оценке и внедрении адекватных ответных мер общественного здравоохранения [2].

По данным ВОЗ, туберкулез с лекарственной устойчивостью продолжает оставаться кризисом общественного здравоохранения. В мире в 2016 году более 600 тысяч человек заболели туберкулезом, который был устойчив к рифампицину – наиболее эффективному препарату первой линии, и из них 82% имели туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Значительный вклад в проблему туберкулеза вносит глобальная эпидемия ВИЧ-инфекции [3].

Результаты проведенного математического моделирования дальнейшего развития эпидемического процесса туберкулеза в нескольких регионах мира, в том числе и Российской Федерации, свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе в распространении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. Существующих инструментов, включающих схемы лечения и методы контроля эпидемиологической ситуации, недостаточно для того, чтобы обратить вспять эпидемию лекарственно-устойчивого туберкулеза. Увеличение охвата лечением больных лекарственно-устойчивым туберкулезом может снизить риск формирования приобретенной лекарственной устойчивости, но вряд ли приведет к снижению заболеваемости туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [4].

Наблюдающаяся в Российской Федерации тенденция к снижению распространенности туберкулеза в полной мере относится лишь к случаям лекарственно-чувствительного туберкулеза. Количество больных туберкулезом с МЛУ увеличивается, происходит качественное изменение туберкулеза, связанное с нарастанием доли МЛУ-ТБ, что не может не оказать значительного негативного влияния на эффективность лечения и направленность дальнейших эпидемических тенденций [5].

Сибирский федеральный округ характеризовался не только значительным уровнем заболеваемости населения туберкулезом, но и наличием выраженной тенденции к росту заболеваемости и распространенности туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью [6].

Систематические данные об эпидемиологии туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) остаются ограниченными, хотя знание распространенности ШЛУ-ТБ актуально для планирования ресурсного обеспечения их обследования, лечения и осуществления противоэпидемических мероприятий в очагах инфекции ШЛУ-ТБ [7].

Используемые в настоящее время компоненты эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией характеризуются недостаточной информативностью и чувствительностью, не включают ряд важных аспектов, что подтверждается тенденцией к росту заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированного контингента от туберкулеза, а также активным распространением лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя.

Изменение параметров эпидемического процесса туберкулеза требует оптимизации подходов к организации системы эпидемиологического надзора на региональном уровне [8, 9]. В качестве новых социально-экономических и эпидемиологических условий появилась необходимость единого методического подхода, определяющего порядок и требования к проведению эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией.

**Цель исследования:** совершенствование системы эпидемиологического надзора за туберкулезом, обусловленным лекарственно-устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*, в современных условиях.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости населения Омской области туберкулезом за период 2006–2017 гг. Материалом для исследования послужили данные форм федерального статистического наблюдения «Сведения о больных туберкулезом» (№ 33), «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (№ 8), данные бактериограмм впервые выявленных больных туберкулезом, «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека» (№ 61).

В работе были использованы наблюдательные дескриптивные и аналитические методы эпидемиологического исследования. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatsoftInc) и возможностей Microsoft Excel.

## Результаты и их обсуждение

В последние годы в течение эпидемического процесса туберкулеза произошли существенные изменения, связанные с патоморфозом инфекции на популяционном уровне макро- и микроорганизмов: изменились направление и тенденция эпидемического процесса, приобрели эпидемиологическое значение группы высокого риска заболевания туберкулезом (больные ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, лица, получающие иммуносупрессивную терапию). Наблюдается процесс формирования и распространения новых эпидемических клонов *M. tuberculosis*, устойчивых к противотуберкулезным препаратам основной и резервной линий.

Существующая система эпидемиологического надзора и контроля в Омской области позволила добиться значительного улучшения ситуации, связанной с заболеваемостью населения региона туберкулезом [10].

Комплекс последовательно реализуемых профилактических и противоэпидемических мероприятий способствовал тому, что среди впервые выявленных больных уменьшилась доля лиц с деструкцией легочной ткани (с 41,0 до 33,0%), значительно уменьшилось количество больных с бактериовыделением, установленным методом простой микроскопии (с 80,0 до 59,4%). Почти в два раза сократилась доля больных туберкулезом, выявленных посмертно (с 3,6 до 1,8%), более чем в шесть раз уменьшилась доля впервые выявленных больных запущенными формами туберкулеза – фиброзно-кавернозным туберкулезом (с 8,1 до 1,3%). Улучшилась эффективность лечения больных туберкулезом – клиническое излечение больных туберкулезом возросло с 22,6 до 40,0% к среднегодовой численности контингентов больных туберкулезом органов дыхания.

В Омской области численность впервые выявленных больных уменьшилась на 965 случаев, наблюдалась умеренная тенденция к снижению заболеваемости населения туберкулезом с темпом снижения 2,9%.

Динамика распространенности туберкулеза характеризовалась умеренной тенденцией к снижению с ежегодным темпом 3,9% при среднемноголетнем показателе распространенности 249,5 на 100 тысяч населения. Распространенность бациллярных форм туберкулеза составила 62,5 на 100 тысяч населения.

Вместе с тем доля лиц, инфицированных ВИЧ среди впервые выявленных больных туберкулезом, возросла более чем в 15 раз и составила 22,0%, а заболеваемость туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией лиц, увеличилась в 48 раз (с 0,3 до 14,4 на 100 тысяч населения).

Произошло существенное изменение возрастной структуры заболевших туберкулезом с увеличением доли лиц в возрасте 35–44 года (31,9%) и одновременным сокращением доли лиц в 18–24 (6,1%) и 45–54 года (13,5%).

Заболеваемость населения туберкулезом с МЛУ на протяжении изучаемого периода была стабильна со средне-

многолетним показателем 8,0 на 100 тысяч населения, однако среди больных туберкулезом доля бактериовыделителей штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с МЛУ возросла в 1,9 раза и составила 58,1% (рис.).

На начало 2018 года в Омской области показатель распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя составил 36,3 на 100 тысяч населения.

Качественные изменения бактериовыделения МБТ характеризовались уменьшением доли больных с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, моно- и полирезистентности с 76,0% в 2006 году до 69,5% в 2017 году, а также ростом доли случаев, обусловленных МБТ с широкой лекарственной устойчивостью.

Заболеваемость населения туберкулезом с ШЛУ характеризовалась выраженной тенденцией к росту и составила в 2017 г. 1,6 на 100 тысяч населения, а распространенность туберкулеза с ШЛУ – 13,6 на 100 тысяч населения.

В настоящее время выделяют пять видов лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* – монорезистентность, полирезистентность, множественная, предширокая, широкая лекарственная устойчивость [4].

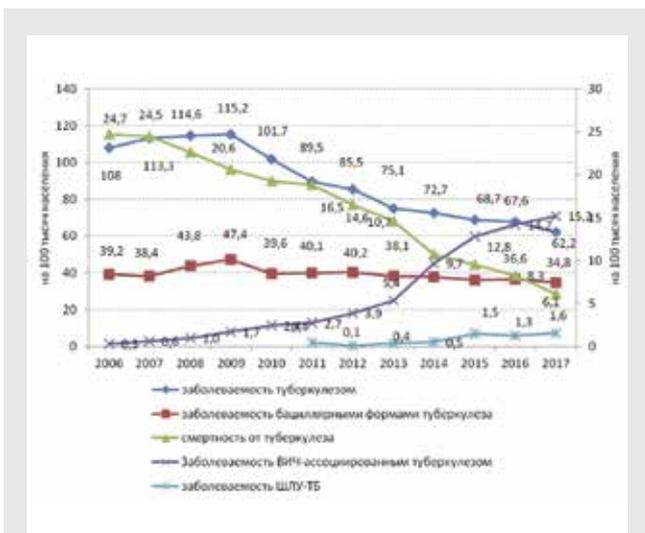
К факторам риска развития широкой лекарственной устойчивости относятся:

- дефекты в организации лечения туберкулеза (перерывы в приеме лекарств, низкое качество противотуберкулезных препаратов, терапия, связанная с выбором неадекватных режимов лечения туберкулеза, плохая приверженность пациентов лечению, непереносимость отдельных препаратов или схем лечения и т. д.);
- предшествующее лечению туберкулеза использование препаратов второго ряда для лечения туберкулеза или других инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (фторхинолоны, канамицин, амикацин, капреомидин и пр.);
- демографические и социальные детерминанты, такие как ВИЧ-инфекция, возраст менее 35 лет, пребывание в пенитенциарных учреждениях, наличие инвалидности, злоупотребление алкоголем и курение.

Кроме того, особый вклад в заболеваемость туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью вносит трансмиссия возбудителя при контакте с больным ШЛУ-ТБ.

Ранняя диагностика и эффективное лечение больных преШЛУ/ШЛУ-ТБ может значительно снизить бремя туберкулезной инфекции. Однако, если внедрение новых технологий в лабораторной диагностике лекарственно-устойчивых форм туберкулеза (GeneXpert MTB/RIF) позволяет относительно быстро диагностировать лекарственную устойчивость, то неэффективное лечение пациентов с широкой лекарственной устойчивостью способствует хронизации заболевания, накоплению больных ШЛУ-ТБ в контингенте, реализации высокого риска передачи ШЛУ-ТБ среди населения.

Ежегодная регистрация новых случаев заболевания населения туберкулезом с ШЛУ свидетельствует об активной трансмиссии возбудителя, происходящей в результате недостаточной эффективности профилактических и



**РИС.**  
Динамика заболеваемости населения туберкулезом в Омской области (на 100 тыс. населения).

противоэпидемических мероприятий в очагах лекарственно-устойчивого туберкулеза.

В современных условиях особого внимания требуют группы риска заболевания туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, к которым относятся:

- лица, контактирующие с больным лекарственно-устойчивым туберкулезом;
- больные туберкулезом, ранее получавшие два и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза, а также с рецидивом или обострением туберкулеза на фоне стандартного контролируемого лечения туберкулеза;
- дети с остро прогрессирующими формами туберкулеза из контакта с больными или умершими от туберкулеза при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя;
- больные ВИЧ-инфекцией, хроническими неспецифическими и онкогематологическими заболеваниями, лица, получающие иммуносупрессивную терапию.
- лица, находящиеся в пенитенциарных учреждениях.

Целью эпидемиологического надзора за туберкулезом в современных эпидемиологических условиях является оценка эпидемиологической ситуации, тенденций развития эпидемического процесса для принятия управленческих решений и разработки адекватных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, направленных на предупреждение возникновения случаев туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, формирования эпидемических очагов с групповыми заболеваниями и летальными исходами [10].

Задачами эпидемиологического надзора за туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью являются:

- оценка распространенности и социально-экономической значимости туберкулеза;
- выявление тенденций эпидемического процесса туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью;
- выявление территорий с высоким уровнем заболеваемости и риском инфицирования населения МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ;
- изучение этиологической структуры, генотипа, спектра лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, выявление эпидемиологически значимых генотипов возбудителя в целом и на отдельных территориях в конкретное время;
- выявление контингентов, наиболее подверженных риску заболевания лекарственно-устойчивым туберкулезом;
- выявление причин и условий, определяющих уровень и структуру заболеваемости лекарственно-устойчивым туберкулезом на территории;
- оценка полноты, качества и эффективности осуществляемых профилактических и противоэпидемических мероприятий;
- оценка эффективности средств специфической и неспецифической профилактики туберкулеза, применяемой в эпидемических очагах туберкулеза;
- прогноз и оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Основными критериями при оценке эффективности эпидемиологического надзора и контроля туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью должны служить следующие данные:

- тенденция к снижению уровня заболеваемости и болезненности населения туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью;
- уменьшение доли случаев заболевания туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью среди новых случаев заболевания туберкулезом;
- увеличение охвата контингентов из групп риска, получивших превентивное лечение ШЛУ-ТБ;
- увеличение охвата больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию и химиопрофилактику туберкулеза;
- увеличение показателя соотношения количества клинически излеченных больных к количеству умерших больных от туберкулеза.

#### Заключение

**1.** За период 2006–2017 гг. в Омской области произошли значительные изменения важнейших количественных и качественных характеристик эпидемического процесса туберкулеза, что определяет необходимость совершенствования системы эпидемиологического надзора и контроля.

**2.** Проявления эпидемического процесса туберкулеза демонстрируют недостаточную эффективность эпидемиологического надзора и противотуберкулезных мероприятий, что способствует активному распространению лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, заболеваемости лиц из клинических групп риска.

**3.** Оптимизация подходов к реализации эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией учитывает современные особенности и является частью стратегии борьбы с туберкулезом.

**4.** Предложенные критерии позволяют количественно и качественно оценить эффективность системы эпидемиологического надзора и контроля туберкулеза в современных условиях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lytras T., Kalkouni O. The global tuberculosis epidemic: turning political will into concrete action. *J Thorac Dis.* 2018. № 10. (Suppl 26). P. 3149–3152. doi:10.21037/jtd.2018.08.73
2. Cohen T., Jenkins H. E., Lu C., McLaughlin M., Floyd K., Zignol M. On the spread and control of MDR-TB epidemics: an examination of trends in anti-tuberculosis drug resistance surveillance data. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy.* 2014. № 17(4-6). P. 105–123. doi:10.1016/j.drug.2014.10.001
3. Floyd K., Glaziou P., Zumla A., Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. *Lancet Respir. Med.* 2018. № 6(4). P. 299–314. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30057-2.
4. Sharma A., Hill A., Kurbatova E., van der Walt M., Kvasnovsky C., Tupasi T.E. et al. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa:

a mathematical modelling study. The Lancet. Infectious diseases. 2017. № 17 (7). P. 707–715.

5. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Баласанянц Г.С., Яблонский П.К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95. № 3. С. 5–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12>

*Galkin V.B., Sterlikov S.A., Balasanyants G.S., Yablonskij P.K. Dinamika rasprostranennosti tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2017. № 95 (3). S. 5–12. doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12*

6. Пасечник О.А., Зимогляд А.А., Ярусова И.В., Витрив С.В., Блох А.И. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Омской области: основные тенденции и характеристики. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 4 (74). С. 95–100. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.95-100

*Pasechnik O.A., Zimoglyad A.A., Yarusova I.V., Vitriv S.V., Blokh A.I. Tuberkulez s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu v Omskoj oblasti: osnovnye tendentsii i kharakteristiki. Tikhookeanskij meditsinskij zhurnal. 2018. № 4 (74). S. 95–100. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.95-100*

7. Стерликов С.А., Галкин В.Б., Попова Н.М., Русакова Л.И., Пономарев С.Б. Определение ожидаемой распространенности туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью методом математического моделирования в учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации. Медицинский альянс. 2018. № 1. С. 33–41.

*Sterlikov S.A., Galkin V.B., Popova N.M., Rusakova L.I., Ponomaryov S.B. Opredelenie ozhidaemoj rasprostranennosti tuberkuleza s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu metodom matematicheskogo modelirovaniya v uchrezhdeniyakh ugolovno-ispolnitel'noj sistemy Rossijskoj Federatsii. Meditsinskij al'yans. 2018. № 1. S. 33–41.*

8. Далматов В.В., Стасенко В.Л. Мониторинг, надзор и контроль в эпидемиологической деятельности. Инфекция и иммунитет. 2012. Т. 2. № 1–2. С. 24–25.

*Dalmatov V.V., Stasenko V.L. Monitoring, nadzor i kontrol' v epidemiologicheskoy deyatel'nosti. Infektsiya i immunitet. 2012. T. 2. № 1–2. S. 24–25.*

9. Миндлина А.Я. Совершенствование информационных технологий и программного обеспечения – необходимая составляющая оптимизации системы эпидемиологического надзора. Медицинский альманах. 2012. № 3 (22). С. 47–50.

*Mindlina A.Ya. Sovershenstvovanie informatsionnykh tekhnologij i programmogo obespecheniya – neobkhodimaya sostavlyayushhaya optimizatsii sistemy epidemiologicheskogo nadzora. Meditsinskij al'manakh. 2012. № 3 (22). S. 47–50.*

10. Аксютин Л.П., Пасечник О.А. Подходы к управлению эпидемическим процессом в условиях патоморфоза туберкулезной инфекции. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 2 (75). С. 16–20.

*Aksyutina L.P., Pasechnik O.A. Podkhody k upravleniyu ehpидемическим protsessom v usloviyakh patomorfoza tuberkuleznoj infektsii. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika. 2014. № 2 (75). S. 16–20.*



УДК: 616.9-022.7-089.5

DOI: <http://dx.doi.org/10.2145/2499-9954-2019-1-32-34>

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ В ОТДЕЛЕНИИ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ

Н. Д. Шайхразиева<sup>1,2</sup>, И. А. Булычева<sup>1,3</sup>, Д. В. Лопушов<sup>1,3</sup>, Ф. Н. Сабеева<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,

<sup>2</sup>ГАЗ «Городская клиническая больница № 7», г. Казань,

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

*Шайхразиева Наталья Дмитриевна – e-mail: epid-gkb7@mail.ru*

Дата поступления  
19.03.2019

В силу формирования и широкого распространения штаммов микроорганизмов, полирезистентных к современным антимикробным препаратам, проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), актуальна для всех организаций здравоохранения. Наиболее часто ИСМП отмечают при установке внутрисосудистого катетера, искусственной вентиляции легких, катетеризации мочевого пузыря, хирургическом вмешательстве и энтеральном питании. Знание этиологической структуры госпитальных штаммов микроорганизмов, осуществление регулярного микробиологического мониторинга, мониторинга антибиотикорезистентности необходимы для контроля ИСМП и своевременного проведения санитарно-противоэпидемических мероприятий.

**Цель исследования:** анализ этиологической структуры и определение антибиотикорезистентности выделенных от пациентов и объектов окружающей среды госпитальных штаммов в отделении анестезиологии и реанимации № 1 (ОАиР № 1) ГАЗ «ГКБ № 7». **Материалы и методы.** В работе были использованы общепринятые микробиологические методы выделения чистой культуры возбудителя с определением чувствительности к антибиотикам диск-диффузионным методом (Kirby-Bauer), включая наличие метициллинрезистентности штаммов стафилококков и β-лактамаз расширенного спектра. **Результаты и заключение.** В отделении анестезиологии и реанимации выделены полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*, что позволит провести адекватную антибиотикотерапию и, как следствие, сократить частоту осложнений, риск летального исхода и существенные экономические потери.

**Ключевые слова:** ИСМП, госпитальные штаммы, микробные ассоциации, микробиологический мониторинг, антибиотикорезистентность.

## ETIOLOGICAL STRUCTURE AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF THE NOSOCOMIAL STRAINS OF MICROORGANISMS IN THE DEPARTMENT OF ANAESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION

N. D. Shaikhrazieva<sup>1,2</sup>, I. A. Bulycheva<sup>1,3</sup>, D. V. Lopushov<sup>1,3</sup>, F. N. Sabaeva<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution

of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education», Kazan, Russian Federation,

<sup>2</sup>City Autonomous Healthcare Institution «City Clinical Hospital № 7», Kazan, Russian Federation,

<sup>3</sup>FSBEI HE «Kazan State Medical University», Kazan, Russian Federation

*Shaikhrazieva Natalia Dmitrievna – e-mail: epid-gkb7@mail.ru*

Due to the formation and wide spread of strains of microorganisms that are multiresistant to modern antimicrobial drugs, the problem of healthcare associated infections (HAIs) is relevant for all healthcare organizations. Most often HAIs are related to intravascular catheter use, mechanical ventilation, bladder catheterization, surgery and enteral feeding. Knowledge of the etiological structure of the nosocomial strains of microorganisms, regular microbiological monitoring, monitoring of antibiotic resistance are necessary to control HAIs and timely implementation of sanitary and anti-epidemic measures. **The purpose of the study** is to analysis of the etiological structure and determination of antibiotic resistance of the nosocomial strains isolated from patients and environmental objects in the Department of anesthesiology and resuscitation № 1 of City Clinical Hospital № 7. **Materials and methods.** We used conventional microbiological methods for isolating a pure culture of the pathogen with determining the sensitivity to antibiotics by the diffusimetric method (Kirby-Bauer), including the presence methicillin resistance of staphylococcal strains and extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. **Results and conclusion.** Multiresistant strains of *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae* were isolated in the department of anesthesiology and resuscitation. It will allow to conduct adequate antibiotic therapy, and as a result, reduce the incidence of complications, the risk of death and substantial economic losses.

**Key words:** HAIs, nosocomial strains, microbial associations, microbiological monitoring, antibiotic resistance.

### Введение

Согласно Национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), стратегическая задача здравоохранения – обеспечение качества медицинской помощи и создание безопасной среды пребывания для пациентов и персонала в организациях, осуществляющих медицинскую деятельность. ИСМП – важнейшая составляющая этой проблемы в силу широкого распространения, негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства [1].

Проблема ИСМП особенно актуальна для всех организаций здравоохранения ввиду формирования и широкого распространения штаммов микроорганизмов, полирезистентных к современным антимикробным препаратам. Хирургические стационары в Российской Федерации вносят наибольший вклад в заболеваемость ИСМП – в 2017 году было зарегистрировано 35,6% всех случаев ИСМП [2]. Наиболее часто ИСМП отмечаются при установке внутрисосудистого катетера, искусственной вентиляции легких, катетеризации мочевого пузыря, хирургическом вмешательстве и энтеральном питании. При этом инфекционный процесс может включать несколько патогенов – микробные ассоциации [3, 4]. Знание этиологической структуры госпитальных штаммов микроорганизмов, осуществление регулярного микробиологического мониторинга, мониторинга антибиотикорезистентности необходимы для контроля ИСМП и своевременного проведения санитарно-противоэпидемических мероприятий в любой медицинской организации [5].

**Цель исследования:** анализ этиологической структуры и определение антибиотикорезистентности выделенных от пациентов и объектов окружающей среды госпитальных штаммов в отделении анестезиологии и реанимации № 1 (ОАиР № 1) ГАУЗ «ГКБ № 7».

### Материалы и методы

В ОАиР № 1 находились на лечении пациенты из отделений хирургии № 1, 2, 3, 4, сосудистой хирургии, нейрохирургии, челюстно-лицевой хирургии, гинекологии, онкогинекологии, травматологии № 1, 2 после оперативных вмешательств. Для изучения этиологической структуры госпитальных штаммов микроорганизмов были проведены бактериологические анализы: смывы с поверхностей ( $n = 178$ ); руки медперсонала, мониторы, дезары, кислородные шланги, манжеты для измерения артериального давления, дыхательные мешки, стойки для внутривенного введения лекарственных препаратов, полки шкафов для медикаментов, спинки кроватей, аппараты ИВЛ, манипуляционные столики, полки холодильников, прикроватные тумбы, наркозные аппараты, держатели контура, дозаторы для жидкого мыла и антисептиков, диспенсеры для одноразовых полотенец, бестеневые лампы, консоли и др.); воздух ( $n = 8$ , реанимационные палаты № 1, 2, 3, изоляторы № 1, 2, кабинет гемодиализа, процедурный кабинет, манипуляционная); кровь пациентов на стерильность ( $n = 21$ ); моча пациентов на стерильность ( $n = 19$ ); мочевые катетеры на стерильность ( $n = 19$ ); подключичные катетеры на стерильность ( $n = 21$ ); эндотрахеальные трубки на стерильность ( $n = 15$ ); мазки из зева и носа медперсонала на носительство патогенного стафилококка ( $n = 51$ ). Одновременно у одного и того же пациента забирались кровь и подключичные катетеры на стерильность, аналогично моча и мочевые катетеры на стерильность. В работе были использованы общепринятые микробиологические методы выделения чистой культуры возбудителя с определением чувствительности к антибиотикам диффузионным методом (Kirby-Bauer), включая наличие метициллинрезистентности штаммов стафилококков и  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС+). Полученные в работе результаты подвергались статистической обработке.

### Результаты и их обсуждение

Бактериологические анализы обсемененности проб воздушной среды ОАиР № 1 ГАУЗ «ГКБ № 7» соответствовали нормативам СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность». По результатам смывов с поверхностей в ОАиР № 1 БГКП, синегнойная палочка, золотистый стафилококк не были обнаружены. По результатам исследований мазков из зева и носа медперсонала на носительство патогенного стафилококка носителей не выявлено.

При исследовании крови на стерильность роста микрофлоры не выявлено. Однако в смывах с подключичных катетеров у 3 пациентов (14,29%) выделен *Staphylococcus epidermidis*, резистентный ко всем  $\beta$ -лактамам антибиотикам, в т. ч. карбапенемам, и у 1 (4,76%) – *Enterococcus faecium*, устойчивый к ампициллину.

Моноэтиологический характер штаммов обнаружен в 66,7% смывов с эндотрахеальных трубок (10 пациентов): выделены *Corynebacterium* sp. (6,67%), *Acinetobacter baumannii* (26,67%), *Klebsiella pneumoniae* (20%), *Proteus mirabilis* (13,33%). Важно отметить, *K. pneumoniae* – продуцент карбапенемаз, что является важным маркером экстремальной антибиотикорезистентности и говорит о госпитальности штамма. Выявлена полирезистентность *Acinetobacter baumannii* к следующим антимикробным препаратам – амикацин, ампициллин/сульбактам, гентамицин, имипенем/циластатин, меропенем, цефепим, цiproфлоксацин, что также свидетельствует о госпитальности выделенного штамма. Ассоциации из двух культур были выявлены у четырех пациентов (*Staphylococcus epidermidis* и *Enterobacter cowanii*; *Pseudomonas aeruginosa* и *Corynebacterium* sp.; *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*; *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*), ассоциации из трех культур – у одного пациента (*Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Corynebacterium* sp.). Выделенные штаммы *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* в ассоциации являлись продуцентами карбапенемаз и БЛРС+. У *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* в микробных ассоциациях выявлена аналогичная полирезистентность к антибактериальным препаратам.

По результатам исследований 47,36% проб мочи стерильны (девять пациентов). В 15,79% присутствовали *Klebsiella pneumoniae* (продукция БЛРС, резистентность ко всем цефалоспорином), 15,79% – *Candida glabrata*, 10,53% – *Candida albicans*, 10,53% – *Enterococcus faecium* (устойчивость к норфлоксацину).

На мочевых катетерах выделены изолированные культуры *Candida albicans* у 4 пациентов (21%), *Acinetobacter baumannii* – полирезистентный штамм у 4 пациентов (21%), *Staphylococcus haemolyticus* – метициллин-резистентный штамм, устойчивый ко всем  $\beta$ -лактамам антибиотикам, в т. ч. карбапенемам, у 1 пациента (5,3%). Обнаружены следующие ассоциации из двух штаммов: *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca* (два пациента), *Proteus mirabilis* и *Acinetobacter baumannii* (два пациента), *Klebsiella pneumoniae* и *Candida albicans* (два пациента), *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae* (два пациента), *Acinetobacter baumannii* и *Staphylococcus epidermidis* (один пациент). При этом в 83% случаев оба штамма являлись полирезистентными к антибиотикам (амикацин, амоксициллин/клавулановая кисло-

та, ампициллин/сульбактам, гентамицин, меропенем, цефепим, цефотаксим, цефтазидим, цiproфлоксацин). Ассоциация из четырех штаммов представлена *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis* и *Candida albicans*, установлена продукция БЛРС, также резистентность к цефалоспорином 1–4-го поколений.

### Заключение

Госпитальными штаммами в ОАиР № 1 ГАУЗ «ГКБ № 7», имеющими эпидемиологическое значение, являются полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*. Принимая во внимание этиологическую структуру и резистентность к антимикробным препаратам госпитальных штаммов, необходимо дальнейшее изучение проблемы для установления связи между микроорганизмами/микробными ассоциациями и вызываемыми ими гнойно-септическими патологическими процессами. Результаты микробиологического мониторинга, мониторинга антибиотикорезистентности позволят проводить адекватную антибиотикотерапию и, как следствие, сократить частоту осложнений, риск летального исхода и существенные экономические потери.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 06.11.2011) // Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: [Электронный ресурс] / Компания «Консультант Плюс».  
*Natsional'naya kontsepsiya profilaktiki infektsij, svyazannykh s okazaniem meditsinskoj pomoshhi (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 06.11.2011) // Spravochno-pravovaya sistema «Konsul'tant Plyus»: [EHlektronnyj resurs] / Kompaniya «Konsul'tant Plyus».*
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2017 г.». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2018. С. 154–155.  
*Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v RF v 2017 g.» М.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka. 2018. S. 154–155.*
3. Шпрыкова О.Н. Микробиологические и эпидемиологические особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических инфекциях: Автореф. дисс. ... к. м. н.: 14.00.30. / Шпрыкова Ольга Николаевна. Нижний Новгород, 2004.  
*SHprykova O.N. Mikrobiologicheskie i ehpidemiologicheskie osobennosti mikrobynykh assotsiatsij pri gnojno-septicheskikh infektsiyakh: Avtoref. diss. ... k. m. n.: 14.00.30. / SHprykova Ol'ga Nikolaevna. Nizhnij Novgorod, 2004.*
4. Шкарин В.В., Благодрава А.С., Чубукова О.А. Эпидемиологический подход к изучению сочетанной инфекционной патологии. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. № 6. С. 67–75.  
*SHkarin V.V., Blagoravova A.S., Chubukova O.A. EHpidemiologicheskij podkhod k izucheniyu sochetannoj infektsionnoj patologii. EHpidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2016. № 6. S. 67–75.*
5. Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. Особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических инфекциях в отделении раневой инфекции многопрофильного стационара. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2013. № 3 (27). С. 154–163.  
*Mitrofanova N.N., Mel'nikov V.L. Osobennosti mikrobynykh assotsiatsij pri gnojno-septicheskikh infektsiyakh v otdelenii ranevoj infektsii mnogoprofil'nogo stacionara. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Meditsinskie nauki. 2013. № 3 (27). S. 154–163.*

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ УРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ КГБУЗ «АЛТАЙСКИЙ КРАЕВОЙ ГОСПИТАЛЬ ДЛЯ ВЕТЕРАНОВ ВОЙН»

К. И. Сурсыякова, Т. В. Сафьянова,  
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул

*Сурсыякова Ксения Ивановна – e-mail: boydika@yandex.ru*

Дата поступления  
19.03.2019

Мочевыводящие пути являются самым частым источником нозокомиальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), особенно при наличии катетера в мочевом пузыре. **Цель исследования:** оценить проявления и факторы риска эпидемического процесса катетер-ассоциированных инфекций мочеполовых путей (ИМП) у пациентов урологического отделения КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» (КГБУЗ «АКГВВ»). **Материалы и методы.** Для определения связи между заболеваемостью ИМП и постановкой катетеров у пациентов, прошедших лечение в урологическом отделении КГБУЗ «АКГВВ» за 2017 год проанализировано 100 карт стационарного больного с ИМП, прошедших лечение в урологическом отделении КГБУЗ «АКГВВ». **Результаты и выводы.** Проведя оценку эпидемического процесса катетер-ассоциированных ИМП у пациентов урологического отделения КГБУЗ «АКГВВ», сделаны следующие выводы: 1. заболеваемость ИМП в КГБУЗ «АКГВВ» имеет связь с процедурой катетеризации мочевого пузыря и может быть интерпретирована как случаи инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, поскольку все наблюдаемые пациенты проходили процедуры катетеризации мочевого пузыря в условиях урологического отделения КГБУЗ «АКГВВ»; 2. необходимо проводить микробиологический анализ мочи выделенных возбудителей всем пациентам, которым проводится процедура катетеризации мочевого пузыря, поскольку высока доля микробиологически подтвержденной симптоматической ИМП (35,9%).

**Ключевые слова:** заболеваемость, катетер-ассоциированные инфекции, инфекции мочевыводящих путей.

## EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CATHETER-ASSOCIATED URINARY TRACT INFECTIONS IN PATIENTS OF THE UROLOGICAL DEPARTMENT OF ALTAI REGIONAL HOSPITAL FOR VETERANS OF WARS

К. I. Sursyakova, T. V. Safyanova,  
FSBEI HE «Altai State Medical University», Barnaul, Russian Federation

*Sursyakova Ksenia Ivanovna – e-mail: boydika@yandex.ru*

Urinary tract infections (UTI) are the most frequent source of nosocomial infections associated with the provision of medical care, especially in the presence of a catheter in the bladder. **Objective:** to assess the manifestations and risk factors of the epidemic process of catheter-associated UTI in patients of the urological Department of the «Altai regional hospital for war veterans» (ARHWW). **Materials and methods.** To determine the relationship between the incidence of UTI and catheter placement in patients treated in the urological Department of the ARHWW for 2017, 100 cards of inpatient patients with UTI treated in the urological Department of the ARHWW were analyzed. **Results and conclusions.** After assessing the epidemic process catheter-associated UTI in patients of the urological Department of the ARHWW made the following conclusions: 1. the incidence of UTI of the ARHWW has a connection with the procedure of bladder catheterization and can be interpreted as cases of infections associated with the provision of medical care because all observed patients underwent bladder catheterization procedures in the conditions of the urological Department of the ARHWW; 2. it is necessary to carry out a microbiological analysis of urine of isolated pathogens to all patients who undergo the procedure of bladder catheterization because the share of microbiologically confirmed symptomatic UTI is high (35,9%).

**Key words:** morbidity, catheter-associated infections, urinary tract infections.

### Актуальность

В Российской Федерации инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний, составляя 60–70% от всех заболеваний мочевыводящих путей, и являются одной из ведущих причин снижения качества жизни и инвалидизации. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей (КАИМП) составляют по меньшей мере 80% всех осложненных инфекций мочевыводящих путей и остаются наиболее распространенным типом инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [1–3].

Ведущая роль в патогенезе катетер-ассоциированных инфекций принадлежит собственной кишечной микрофлоре, тогда как среди факторов риска развития наиболее значимым считается длительность катетеризации. В случае кратковременной и интермиттирующей катетеризации проведение рутинной антибиотикопрофилактики не требуется, в то время как при развитии клинически значимой инфекции пациентам должна быть назначена системная антибактериальная терапия, коррекция которой возможна только после бактериологического анализа

мочи. Несмотря на это, частота катетер-ассоциированной инфекции по-прежнему остается высокой [3].

**Цель исследования:** оценить проявления и факторы риска эпидемического процесса катетер-ассоциированных ИМП у пациентов урологического отделения КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» (КГБУЗ «АКГВВ»).

#### Материалы и методы

КГБУЗ «АКГВВ» – это многопрофильное специализированное медицинское учреждение, оснащенное современным диагностическим, лечебным, реабилитационным оборудованием, оказывающее квалифицированную специализированную медицинскую помощь ветеранам войн и лицам, приравненным к ним по льготам. Ежегодно КГБУЗ «АКГВВ» предоставляет квалифицированную специализированную помощь пациентам с ИМП, которые составляют значительную долю от числа всех заболеваний мочевыводящих путей (МВП).

Для определения связи между заболеваемостью ИМП и постановкой катетеров у пациентов, прошедших лечение в урологическом отделении КГБУЗ «АКГВВ» за 2017 год, проанализировано 100 карт стационарного больного (учетная форма 003/у) пациентов с ИМП, прошедших лечение в урологическом отделении КГБУЗ «АКГВВ».

Для катетеризации применялись одноразовые двухходовые латексные катетеры Фолея производства США (ALBA HEALTH CARE LLC).

Статистический анализ осуществлялся с помощью программ STATISTICA 10.0 и MSExcel 2010. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественная, количественная) для всей группы в целом и по каждому показателю отдельно. Идентификация микроорганизмов с учетом их биохимических свойств производилась с помощью программы ABIS online.

Оценку достоверности различий показателей проводили с использованием критерия согласия ( $\chi^2$ ). Различия показателей считали статистически существенными при  $p < 0,05$ . При оценке факторов риска рассчитывали, кроме того, отношение шансов (Odds Ratio, OR) и соответствующие доверительные интервалы (95% ДИ). Оценка силы связи между фактором риска и исходом дана с помощью точечно-бисериального коэффициента корреляции (R). Интерпретация полученных значений дана с учетом статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker.

#### Результаты исследования

Из 100 пациентов с ИМП, прошедших через урологическое отделение КГБУЗ «АКГВВ», катетеризация мочевого пузыря проведена у 60. Оказалось, что среди пациентов без катетеризации больных с ИМП было 20% (20 человек). А среди пациентов, подвергшихся данной процедуре, – 80% (80 человек). Для оценки влияния процедуры катетеризации на развитие ИМП был использован статистический критерий Хи-квадрат с расчетом отношения шансов, в результате чего были получены следующие результаты:  $\chi^2 = 12,6$ ;  $P < 0,001$ ; OR = 5,7; ДИ 95% [2,2–14,5]. Таким образом, катетеризация статистически значительно повышает шансы развития ИМП.

За исследуемый период катетеризация мочевого пузыря в урологическом отделении КГБУЗ «АКГВВ» была проведе-

на 63% ( $n = 100$ ) госпитализированных на стационарное лечение. Среди которых мужчины составляли 84,1% ( $n = 83$ ), женщины – 15,9% ( $n = 17$ ). Проведение инвазивной манипуляции в 97% ( $n = 97$ ) случаев осуществлено в плановом порядке и 3% ( $n = 3$ ) в экстренном порядке в виде однократного спуска мочи при поступлении с диагнозом R33 – задержка мочи. У 57,1% пациентов катетеризация длилась 0–7 дней, у 42,9% – более семи дней. В изучаемой группе пациентов 50,79% составили катетеризированные в возрасте от 70 до 92 лет.

При проведении углубленного ретроспективного анализа с использованием стандартного определения случая ИМП было выявлено 39 случаев КАИМП, среди которых на долю микробиологически подтвержденной симптоматической ИМП – 35,9% ( $n = 14$ ), микробиологически неподтвержденной симптоматической ИМП – 64,1% ( $n = 25$ ). От них было выделено 14 микроорганизмов. На первом месте по частоте встречаемости – представители семейства Enterobacteriaceae (*E. coli*, *S. plimitica*, *K. pneumoniae*) (78,4%), на втором – представители семейства Pseudomonadaceae (21,6%), что доказывает необходимость проведения микробиологического анализа мочи всем пациентам, которым проводится процедура катетеризации мочевого пузыря.

#### Выводы

Таким образом, проведя оценку эпидемического процесса катетер-ассоциированных ИМП у пациентов урологического отделения КГБУЗ «АКГВВ», сделаны следующие выводы:

**1.** Заболеваемость ИМП в КГБУЗ «АКГВВ» имеет связь с процедурой катетеризации мочевого пузыря и может быть интерпретирована как случаи инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, поскольку все наблюдаемые пациенты проходили процедуры катетеризации мочевого пузыря в условиях урологического отделения КГБУЗ «АКГВВ».

**2.** Необходимо проводить микробиологический анализ мочи выделенных возбудителей всем пациентам, которым проводится процедура катетеризации мочевого пузыря, поскольку высока доля микробиологически подтвержденной симптоматической ИМП (35,9%).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Костин А.А., Попов С.В. Катетер-ассоциированные инфекции мочевых путей. Справ. врача общ. Практика. 2016. (3). С. 34–38.  
*Kaprin A.D., Kostin A.A., Popov S.V. Kateter-associrovannye infekcii mochevykh putej. Sprav. vracha obssh. Praktika. 2016. (3). S. 34–38.*
- Кондратова Н.В. Контроль инфекционной безопасности при использовании мочевыводящих катетеров: требования международных стандартов качества. Упр. качеством в здравоохран. 2015. (4). С.17–23.  
*Kondratova N.V. Kontrol' infekcionnoj bezopasnosti pri ispol'zovanii mochevyvodyashhikh kateterov: trebovaniya mezhdunarodnykh standartov kachestva. Upr. kachestvom v zdravoohr. 2015. (4). S. 17–23.*
- Сергеев В.И., Ключарева Н.М. Факторы риска и профилактика внутрибольничных катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей. Зам. глав. врача. 2016. (4). С. 82–85.  
*Sergevin V.I., Klyuchareva N.M. Faktory riska i profilaktika vntribol'nichnykh kateter-associrovannykh infekcij mochevyvodyashhikh putej. Zam. glav. vracha. 2016. (4). S. 82–85.*

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ CLOSTRIDIUM DIFFICILE ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Я. Н. Ярушина<sup>1</sup>, Г. Б. Колотова<sup>1,2</sup>, В. А. Руднов<sup>1,2</sup>, В. А. Багин<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>МАУ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург

*Ярушина Ядвига Николаевна – e-mail: doctor.yarushina@gmail.com*

Дата поступления  
19.03.2019

**Цель исследования:** оценить распространенность и выявить факторы CD-инфекции у пациентов терапевтической клиники в многопрофильном стационаре. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 110 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического стационара в Муниципальном автономном учреждении «Городская клиническая больница № 40» города Екатеринбурга (МАУ ГКБ № 40) в 2014–2015 годах, у которых на фоне проведения антибактериальной терапии развилась диарея. По результатам данных, полученных при исследовании копрофильтрата на *Clostridium difficile* (CD), пациенты были разделены на две группы: 60 пациентов с положительным результатом и 50 пациентов с отрицательным результатом. **Результаты исследования.** Удельный вес больных с CD-инфекцией в структуре пациентов терапевтического профиля МАУ ГКБ № 40 за анализируемый период составил 0,42%. Предикторами риска развития CD-инфекции у пациентов являются: возраст старше 65 лет (ОШ 4,33, 95% ДИ [1,15–16,20],  $p = 0,028$ ), индекс коморбидности Charlson более 2 баллов (ОШ 3,05, 95% ДИ [1,29–7,23],  $p = 0,016$ ), наличие анемии (ОШ 2,32, 95% ДИ [1,07–5,02],  $p = 0,048$ ), проведение хронического диализа у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) (ОШ 8,64, 95% ДИ [1,05–70,81],  $p = 0,020$ ), пребывание пациентов в стационаре более пяти суток (ОШ 3,50, 95% ДИ [1,57–7,75],  $p = 0,003$ ) и госпитализация пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) длительностью более суток (ОШ 9,80, 95% ДИ [1,20–79,47],  $p = 0,011$ ), применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) (ОШ 2,82, 95% ДИ [1,12–7,11],  $p = 0,041$ ), проведение антибактериальной терапии более 10 суток (ОШ 39,62, 95% ДИ [10,85–144,71],  $p < 0,001$ ), проведение более чем одного курса антибактериальной терапии (АБТ) (ОШ 2,85, 95% ДИ [1,20–6,76],  $p = 0,026$ ). Логистический регрессионный анализ показал наличие связи использования цефалоспоринов 3-го поколения (ОШ 6,55, 95% ДИ [1,18–36,40],  $p = 0,032$ ) и длительности АБТ (ОШ 1,89, 95% ДИ [1,50–2,38],  $p < 0,001$ ) с риском развития CD-инфекции. **Заключение.** Независимыми факторами риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у пациентов терапевтической клиники многопрофильного стационара являются применение цефалоспоринов 3-го поколения и длительное проведение антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** факторы риска, *Clostridium difficile*, терапевтический стационар, распространенность.

## PREVALENCE AND PREDICTORS FOR THE DEVELOPMENT OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION IN PATIENTS OF THE THERAPEUTIC HOSPITAL

Y. N. Yarushina<sup>1</sup>, G. B. Kolotova<sup>1,2</sup>, V. A. Rudnov<sup>1,2</sup>, V. A. Bagin<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>MAI «City Clinical Hospital № 40», Yekaterinburg, Russian Federation,

<sup>2</sup>FSBEI HE «Ural state medical university», Yekaterinburg, Russian Federation

*Yarushina Yadviga Nikolaevna – e-mail: doctor.yarushina@gmail.com*

**Purpose of the study:** to assess the prevalence and risk factors for the development of *Clostridium difficile* infection in patients in of the therapeutic clinical in a multi-specialiry hospital. **Materials and methods.** A retrospective analysis was made of 110 patients, who were hospitalized in therapeutic department in Municipal Autonomus Institution «City Clinical Hospital № 40» in Yekaterinburg from 2014 to 2015 years, who had diarrhea developed on the background of antibacterial therapy. According to the results of the data obtained through studies of coprofiltrates on *Clostridium difficile*, the patients were divided into 2 groups: 60 patients with a positive result, and 50 patients with a negative result. **Results.** The proportion of patients with CD-infection in the department of therapy in MAI «City Clinical Hospital № 40», according to the data of the 2014–2015 years, amounted to 0,42%. The predictors of the risk of the development of CD-infection in patients are age of patients older than 65 years old (OR = 4,33, 95% CI 1,15 to 16,20,  $p = 0,028$ ), Charlson comorbidity index of 2 points or more (OR = 3,05, 95% CI 1,29 to 7,23,  $p = 0,016$ ), the presence of anemia (OR = 2,32, 95% CI 1,07 to 5,02,  $p = 0,048$ ), chronic dialyzing of patients with chronic renal failure (OR = 8,64, 95% CI 1,05 to 70,81,  $p = 0,020$ ), the stay of patients in hospital more than 5 days (OR = 3,50, 95% CI 1,57 to 7,75,  $p = 0,003$ ) and hospitalization in the ICU lasting more than 1 day (OR = 9,80, 95% CI 1,20 to 79,47,  $p = 0,011$ ), the use PPI (OR = 2,82, 95% CI 1,12 to 7,11,  $p = 0,041$ ), holding antibacterial therapy for more than 10 days (OR = 39,62, 95% CI 10,85 to 144, 71,  $p < 0,001$ ), holding more than 1 course of antibiotic therapy (OR = 2,85, 95% CI 1,20 to 6,76,  $p = 0,026$ ). The logistic regression analysis showed the connection between the use of cephalosporins of the third generation (OR = 6,55, 95% CI 1,18 to 36,40,  $p = 0,032$ ), the duration of the use of antibiotics (OR = 1,89, 95% CI 1,50 to 2,38,  $p < 0,001$ ) and the risk of CD-infection. **Conclusions.** The independent risk factors for the development of CD-associated diarrhea in patients in of the therapeutic clinical of a multi-speciality hospital in Russia are the use of the 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins and a long-term course of antibacterial therapy.

**Key words:** risk factors, *Clostridium difficile*, therapeutic hospital, the prevalence.

**Clostridium difficile** инфекция (CD-инфекция) является одним из самых частых осложнений, связанных с применением антибактериальных препаратов. С начала XXI века в Канаде, США, ряде европейских стран и странах Азиатского региона заболеваемость данной инфекцией увеличилась в 4 раза [1–5]. Кроме того, прослеживается тенденция к росту числа случаев тяжелого течения инфекции и летальных исходов, что служит обоснованием необходимости дальнейшего уточнения факторов риска ее развития [6, 7]. В настоящее время остаются недостаточно изученными частота CD-инфекции и роль различных факторов риска в ее развитии среди пациентов терапевтического профиля в многопрофильном стационаре в условиях отечественной системы здравоохранения. Между тем уточнение предикторов возникновения инфекции у данной категории пациентов позволит улучшить профилактику развития заболевания.

**Цель исследования:** оценить распространенность и выявить факторы CD-инфекции у пациентов терапевтической клиники в многопрофильном стационаре.

#### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 110 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического стационара в Муниципальном автономном учреждении «Городская клиническая больница № 40» города Екатеринбурга (МАУ ГКБ № 40) в 2014–2015 годах, у которых на фоне проведения антибактериальной терапии развилась диарея.

Критерии включения в исследование: нахождение на лечении в отделениях терапевтического профиля круглосуточного стационара МАУ ГКБ № 40, начало и проведение антибактериальной терапии (АБТ) в период госпитализации, развитие диареи на фоне АБТ. Критерии исключения: проведение АБТ на амбулаторном этапе в предшествующие восемь недель до госпитализации в стационар, применение ванкомицина или метронидазола на амбулаторном этапе в предшествующие восемь недель до госпитализации в стационар, проведение любого вида хирургического вмешательства в период госпитализации и в предшествующие восемь недель до госпитализации.

При развитии диарейного синдрома всем пациентам проводилось исследование копрофильтата методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на *Clostridium difficile* (CD) с помощью амплификатора «Терцик» (производство «ДНК-технология», Москва) с реактивами «АмплиСенс® *Clostridium difficile*-EPh» фирмы «АмплиСенс» и бесприборный одношаговый иммунохроматографический экспресс-анализ на токсины А и В *Clostridium difficile* One-step Assay (производство компания Novamed Ltd, Израиль). Кроме того, всем пациентам выполнено комплексное исследование на патогенные кишечные инфекции, а также бактериологический посев кала на условно-патогенную микрофлору и исследование на гельминты. Все пациенты, включенные в исследование, имели отрицательный результат анализа на острые кишечные инфекции, условно-патогенную микрофлору и гельминты.

В медицинской документации проанализированы клиническая картина, объективные данные, данные лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, экспресс-анализ на токсины А и В *Clostridium difficile*, ПЦР кала на *Clostridium difficile*), преморбидный фон, особенность течения основного заболевания, проводимая терапия.

Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 60 пациентов с положительным результатом на *Clostridium difficile* (CD). Мужчин было 20 (33,3%), женщин 40 (66,7%), медиана возраста пациентов в первой группе составила 42,0 (27,0; 63,5). Ко второй группе были отнесены 50 пациентов с отрицательным результатом на CD: 19 (38,0%) мужчин и 31 (62,0%) женщина, медиана возраста составила 34 (28,0; 50,0).

**Статистический анализ.** Для обработки данных использовалась статистическая программа EZR v. 3.2.2. При оценке качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ , в случае необходимости использовали поправку Yates' или точный критерий Fisher. Категориальные данные представлены в виде абсолютного количества и процентов. При анализе непрерывных данных для проверки наличия нормального распределения использовался тест Shapiro – Wilk. Непрерывные данные представлены в виде Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ), где Me – медиана,  $Q_1$  и  $Q_3$  – интерквартильный размах. Для сравнения непрерывных данных использовался Student's T-test или Mann – Whitney U-test. Для оценки факторов риска CD-инфекции проводилось определение отношения шансов (ОШ) и 95-процентного доверительного интервала (95% ДИ) при помощи однофакторного анализа. С целью выявления независимых факторов риска нами проведен многофакторный логистический регрессионный анализ по методу пошагового отбора переменных на основе критерия P (Stepwise). Для сравнений ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0,05.

#### Результаты исследования

За период с 1 января 2014 года по 31 декабря 2015 года в отделениях терапевтического профиля в стационаре МАУ ГКБ № 40 был пролечен 14 061 пациент, в том числе 7166 человек в 2014 г. и 6895 в 2015 г. У 110 пациентов на фоне антибактериальной терапии (АБТ) развилась антибиотико-ассоциированная диарея (инцидентность составила 7,8 случая на 1000 госпитализированных), из них у 60 пациентов (54,5%) выявлена *Clostridium difficile* как ее причина. Удельный вес больных с CD-инфекцией в структуре пациентов терапевтического профиля МАУ ГКБ № 40 за анализируемый период составил 0,42%.

На первом этапе мы проанализировали факторы риска развития CD-инфекции, связанные с преморбидным фоном пациентов (таблица 1).

Значимыми факторами риска развития CD-инфекции явились возраст старше 65 лет (ОШ 4,33; 95% ДИ [1,15–16,20]) и индекс коморбидности Charlson более 2 баллов (ОШ 3,05; 95% ДИ [1,29–7,23]).

Согласно представленным данным, анемия способствует развитию *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. (ОШ 2,32; 95% ДИ [1,07–5,02]). Это может быть обусловлено тем, что гипоксия, развивающаяся при анемии, приводит к дистрофии тканей и, в частности, к атрофическим изменениям слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Атрофия слизистой желудка способствует развитию ахлоргидрии и, как следствие, неспособности в достаточной степени уничтожать вегетативные формы *Clostridium difficile* [8].

Пациенты с хронической почечной недостаточностью, получающие заместительную терапию в виде хронического гемодиализа, подвержены наибольшему риску развития CD-инфекции (ОШ 8,64; 95% ДИ [1,05–70,81]). Повышенный риск CD-инфекции у пациентов с терминальной

стадией хронической болезни почек может быть вызван частым проведением антибиотикотерапии в связи с многочисленными инфекциями, что приводит к дисфункции кишечной микрофлоры [9, 10].

Пол пациентов, наличие сахарного диабета, болезней сердечно-сосудистой системы, ВИЧ-инфекции не продемонстрировали статистически значимого различия ( $p > 0,05$ ).

На следующем этапе было изучено влияние особенностей течения основного заболевания и особенностей терапии на риск развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Наибольший риск CD-инфекции был связан с госпитализацией пациентов в ОРИТ длительностью более 1 суток (ОШ 9,80; 95% ДИ [1,20–79,47]). Это можно объяснить тем, что данная группа пациентов подвергается одновременно нескольким факторам риска развития CD-инфекции: частое применение антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы, искусственного питания, частые инвазивные процедуры и прочее. Значимым негативным фактором риска CD-инфекции явилось пребывание пациентов в стационаре более пяти суток (ОШ 3,50; 95% ДИ [1,57–7,75]).

Не установлено статистически значимого различия риска CD-инфекции в зависимости от профиля терапевтического отделения (отделение общей терапии, отделение хронического диализа и детоксикации, нефрологическое отделение, гастроэнтерологическое, эндокринологическое и ревматологическое отделения) и от нозологической формы (хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, гастрит, ассоциированный с *Hp*-инфекцией, сепсис, обострение хронического холецистита, дивертикулит) ( $p > 0,05$ ).

Среди факторов риска развития CD-инфекции, связанных с особенностями терапии, важное место занимает применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) (ОШ 2,82, 95% ДИ [1,12–7,11]). Снижение кислотности желудочного сока при применении ИПП позволяет спорам *Clostridium difficile* проходить «транзитом» через желудок и проникать в толстую кишку, где происходит их превращение в вегетативные формы [11].

Анализ особенностей АБТ с рассмотрением классов антимикробных препаратов выявил увеличение риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, при длительности АБТ более 10 суток (ОШ 39,62; 95% ДИ 10,85 – 144,71) и при необходимости проведения более одного курса АБТ (ОШ 2,85; 95% ДИ [1,20–6,76]) (таблица 2).

Применение цефалоспоринов 3-го поколения способствовало повышению риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией (ОШ 2,81; 95% ДИ [1,15–6,85]), причем в этой группе лидирующее место занимал цефтриаксон (ОШ 3,33; 95% ДИ [1,45–7,63]). Возможно, отсутствие статистически значимых различий при применении антибиотиков других групп в настоящем исследовании связано с недостаточным числом наблюдений.

При проведении многофакторного анализа в уравнение логистической регрессии внесены все значимые факторы риска развития CD-инфекции, полученные нами, а именно применение цефалоспоринов 3-го поколения и ингибиторов протонной помпы, возраст старше 65 лет, потребность в применении более одного курса АБТ, длительное применение антибиотиков, наличие анемии, индекс

**ТАБЛИЦА 1.**
**Факторы риска развития CD-инфекции у пациентов терапевтического профиля, связанные с преморбидным фоном**

Факторы	Пациенты с CD+ (n = 60)	Пациенты с CD- (n = 50)	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст старше 65 лет, n (%)	13 (21,7%)	3 (6,0%)	4,33 (1,15–16,20)	0,028
Индекс Charlson > 2 баллов, n (%)	26 (43,3%)	10 (20,0%)	3,05 (1,29–7,23)	0,016
Анемия, n (%)	34 (56,7%)	18 (36,0%)	2,32 (1,07–5,02)	0,048
Проведение хронического диализа у пациентов с ХПН, n (%)	9 (15,0%)	1 (2,0%)	8,64 (1,05–70,81)	0,020

**ТАБЛИЦА 2.**
**Особенности антибактериальной терапии у пациентов терапевтического профиля, как фактор риска CD-инфекции**

Факторы	Пациенты с CD+ (n = 60)	Пациенты с CD- (n = 50)	ОШ (95% ДИ)	p
АБТ >10 суток, n (%)	43 (71,6%)	3 (6,0%)	39,62 (10,85–144,71)	<0,001
Проведение более одного курса АБТ, n (%)	25 (41,7%)	10 (20,0%)	2,85 (1,20–6,76)	0,026
Терапия цефалоспоринами 1-го поколения, n (%)	4 (6,7%)	2 (4,0%)	1,71 (0,30–9,77)	0,686
Терапия цефалоспоринами 2-го поколения, n (%)	1 (1,7%)	1 (2,0%)	0,83 (0,05–13,62)	1,000
Терапия цефалоспоринами 3-го поколения, n (%)	50 (83,3%)	32 (64,0%)	2,81 (1,15–6,85)	0,035
Терапия макролидами, n (%)	11 (18,3%)	6 (12,0%)	1,64 (0,56–4,82)	0,515
Терапия фторхинолонами, n (%)	10 (16,7%)	8 (16,0%)	1,05 (0,38–2,90)	0,869
Терапия пенициллинами, n (%)	1 (1,7%)	3 (6,0%)	0,26 (0,02–2,63)	0,328
Терапия ингибитор-защищенными пенициллинами, n (%)	3 (5,0%)	1 (2,0%)	2,57 (0,25–25,59)	0,624
Терапия аминогликозидами, n (%)	4 (6,7%)	5 (10,0%)	0,64 (0,16–2,53)	0,729

**ТАБЛИЦА 3.**
**Независимые факторы риска развития CD-инфекции, полученные в однофакторном и многофакторном анализе**

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P
Применение цефалоспоринов 3-го поколения	2,81 (1,15–6,86)	0,023	6,55 (1,18–36,40)	0,032
Длительность АБТ	1,80 (1,47–2,21)	<0,001	1,89 (1,50–2,38)	<0,001

**Примечания к табл. 1–3:** ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95-процентный доверительный интервал, ХПН – хроническая почечная недостаточность.

коморбидности Charlson > 2 баллов, проведение хронического диализа и госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. Логистический регрессионный анализ показал лишь наличие взаимосвязи между риском развития CD-ассоциированной диареи и применением цефалоспоринов 3-го поколения, а также длительностью АБТ (таблица 3).

С позиций установленных фактов назначение цефалоспоринов 3-й генерации должно быть ограничено, а каждый день проведения антибиотикотерапии иметь весомую аргументацию. Применение ИПП, использование более одного курса АБТ, возраст старше 65 лет, наличие коморбидных заболеваний и анемии, проведение хронического диализа у пациентов с ХПН, а также госпитализация в ОРИТ не являлись независимыми факторами риска CD-инфекции.

#### Заключение

Независимыми факторами риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у пациентов терапевтической клиники многопрофильного стационара являются применение цефалоспоринов 3 поколения и длительное проведение антибактериальной терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pepin J., Valiquette M.E., Alary P., Villemure P., Pelletier A., Forget K., Pépin K., Chouinard D. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ*. 2004. Vol. 171. № 5. P. 466-472.

2. Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., Beldavs Z.G., Dumyati G.K., Dunn J.R. et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 9. P. 825–834.

3. Lynen J.P., Stallmach A., Lohse A.W., Lerch M.M. Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012. *Z. Gastroenterol.* 2014. Vol. 52. № 6. P. 549–557.

4. Riley T.V., Kimura T. The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Japan: A Systematic Review. *Infect. Dis. Ther.* 2018. Vol. 7. P. 39–70.

5. Li Y., Huang Y., Li Y., Nie Y. Clinical characteristics of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among patients in a tertiary care in China. *Pak. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 32. № 3. P. 736–741.

6. Shivashankar R., Khanna S., Kammer P. P., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Baddour L. M., Pardi D. S. Clinical factors associated with development of severe-complicated *Clostridium difficile* infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 11, № 11. P. 1466–1471.

7. Gash K., Brown E., Pullyblank A. Emergency subtotal colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis-is a surgical solution considered for all patients? *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2010. Vol. 92. № 1. P. 56–60.

8. Othman F., Crooks C. J., Card T.R. The risk of *Clostridium difficile* infection in patients with pernicious anaemia: a retrospective cohort study using primary care database. *United European Gastroenterology Journal.* 2017. Vol. 5. № 7. P. 959–966.

9. Oh S.E., Lee S.M., Lee Y.-K., Choi S.R., Choi M.-J., Kim J.-K. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in dialysis patients. *Kidney. Res. Clin. Pract.* 2013. Vol. 32. № 1. P. 27–31.

10. Dudzicz S., Adamczak M., Więcek A. *Clostridium Difficile* Infection in the Nephrology Ward. *Kidney Blood Press Res.* 2017. Vol. 42. № 5. P. 844–852.

11. Oldfield IV E.C., Oldfield III E.C., Johnson D.A. Clinical update for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *World. J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 5. № 1. P. 1–26.



УДК: 616.94-022

DOI: <http://dx.doi.org/10.2145/2499-9954-2019-1-40-43>

## ЗНАЧИМОСТЬ МЕТИЦИЛЛИН-РЕЗИСТЕНТНЫХ СТАФИЛОКОККОВ В СЕПТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Д. В. Буга, В. И. Присакарь,

Государственный медицинский и фармацевтический университет им. Николае Тестемишану Республики Молдова, г. Кишинэу

*Присакарь Виорел Иванович – e-mail: viorel.prisacari@usmf.md*

Дата поступления  
19.03.2019

**Введение.** Стафилококковые инфекции являются актуальной проблемой практического здравоохранения из-за их широкой распространенности, вреда для здоровья и значительного социально-экономического ущерба. В последние годы наблюдается значительный рост внутрибольничных инфекций, в том числе септической патологии, вызванных метициллин-резистентными стафилококками (MRS). **Цель исследования:** определение эпидемиологической значимости метициллин-резистентных стафилококков в патологии септических нозокомиальных инфекций в условиях Республики Молдова. **Материалы и методы.** В исследование были включены результаты бактериологических исследований культур крови, собранных у больных с септической патологией в течение четырех лет, 2014–2017 гг. Выделение штаммов стафилококков и определение их чувствительности к антибиотикам проводились как с использованием классического метода, так и с помощью автоматизированной системы VITEK 2 Compact (bioMérieux). **Результаты.** Из общего числа изолированных штаммов микроорганизмов из крови доля бактерий рода стафилококков составляет 50,8%, из них 7,1% были MRS. Штаммы метициллин-устойчивых стафилококков в 96% случаев относятся к коагулазонегативным стафилококкам (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*) и только 4% – к коагулазоположительным (*S. aureus*). Штаммы метициллин-устойчивых стафилококков манифестировали высокую устойчивость, практически ко всем группам антибиотиков, а 96,3% были оценены как полирезистентные. **Заключение.** Частота выявления стафилококковых штаммов, резистентных к метициллину, изолированных из крови пациентов с септической патологией, составляет 7,1%.

**Ключевые слова:** сепсис, метициллин-резистентные стафилококки (MRS), метициллин-чувствительные стафилококки (MSS).

## ROLE OF METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS IN SEPTIC PATHOLOGY

D. V. Buga, V. I. Prisacari,

State Medical and Pharmaceutical University named after Nicolae Testemitanu of the Republic of Moldova, Chisinau

*Prisacari Viorel Ivanovich – e-mail: viorel.prisacari@usmf.md*

**Introduction.** Staphylococcal infections present an important issue of public health, because of their widespread prevalence, and significant health and socio-economic prejudice. During last years, was observed a significant increase of nosocomial infections, including septic pathologies, caused by methicillin-resistant Staphylococcus. **Purpose of the study.** Studying the situation in Republic of Moldova with methicillin resistant Staphylococcus isolated from the blood. **Materials and methods.** The study includes the results of bacteriological investigations of blood cultures, collected from patients with septic complications, performed during 2014–2017. The isolation of Staphylococcal strains and determination of their sensitivity to antibiotics were carried out by using of the classical method and the automated system VITEK 2 Compact (bioMérieux). **Results.** From the total number of bacteria isolated from blood, Staphylococcus were isolated in 50,8%, from which 7,11% were MRS. In 96% of cases, strain of methicillin-resistant Staphylococcus are coagulase-negative staphylococci (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*), and only 4% – are coagulase-positive staphylococci (*S. aureus*). The isolated strains of methicillin-resistant staphylococci manifested high resistance to almost all antibiotic groups, and 96,3% were considered to be multi-resistant. **Conclusion.** The rate of methicillin-resistant Staphylococcus strains, isolated from the blood of patients with septic complication, was 7,11%.

**Key words:** sepsis, metiicilin-resistant Staphylococcus (MRS), methicillin-sensitive Staphylococcus (MSS).

**Введение**

Стафилококковые инфекции являются актуальной проблемой практического здравоохранения из-за их широкой распространенности, вреда для здоровья и значительного социально-экономического ущерба. Значимость стафилококковых инфекций определяется высокой разнообразностью нозологических и клинических форм инфекции. Сепсис, пневмония, инфекционный эндокардит, артрит, остеомиелит и другие патологии являются теми инфекциями, в которых стафилококки являются частыми этиологическими агентами. Высокая устойчивость этого возбудителя к антибиотикам во многом осложняет процесс лечения [1–5].

Ежегодное увеличение числа резистентных штаммов и появление метициллин-устойчивых штаммов стафилококков к резервным антибиотикам представляют собой серьезную проблему для медицины [3, 6, 7].

В последние годы наблюдается значительный рост внутрибольничных инфекций, вызванных как коагулазоположительными, так и коагулазонегативными стафилококками [8].

От регистрации первых случаев MRSA (метициллин-резистентный золотистый стафилококк) до сегодняшнего дня масштабы этой проблемы резко возросли, достигая эндемичных пропорций в некоторых больницах. В докладе EARSS (Европейская система наблюдения за резистентностью к антибиотикам) в 2014 году отмечено, что доля штаммов MRSA, выделенных из крови больных, колеблется в пределах 0,9% (Нидерланды) и 56,0% (Румыния). Самый низкий уровень MRSA зарегистрирован в скандинавских странах – страны с традицией в реализации строгих мер по контролю инфекций [7].

**Цель исследования:** определение эпидемиологической значимости метициллин-резистентных стафилококков в патологии септических нозокомиальных инфекций в условиях Республики Молдова.

**Материалы и методы**

Исследование проводилось на базе многопрофильного медицинского учреждения. В исследование были включены результаты бактериологических исследований культур

крови, собранных у больных с гнойно-септическими инфекциями в течение четырех лет, 2014–2017 гг. Выделение штаммов стафилококков и определение их чувствительности к антибиотикам проводились как с использованием классического метода, так и с помощью автоматизированной системы VITEK 2 Compact (bioMérieux). Интерпретация результатов была произведена в соответствии с CLSI 2009 года.

**Результаты исследования**

За указанный период (2014–2017 гг.), были изолированы 927 культур крови. Из крови были выделены грамположительные (62,67%) и грамотрицательные бактерии (34,08%), грибы (1,94%) и анаэробные бактерии (1,29%). Из общего числа изолированных штаммов микроорганизмов из крови доля бактерий рода *Staphylococcus* составляет 50,8%. В результате тестирования штаммов стафилококков на чувствительность/устойчивость к оксациллину 71,11% был классифицирован как метициллин-устойчивые (рис. 1).

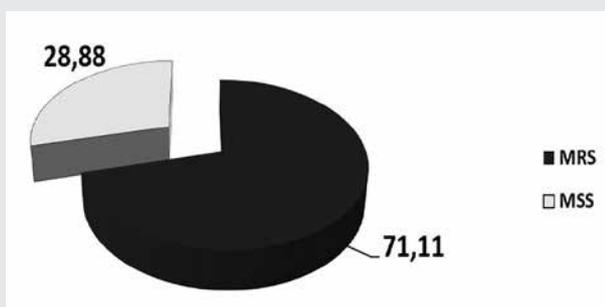
Следует отметить, что штаммы метициллин-устойчивых стафилококков, изолированных из культур крови, в 96% случаев относятся к коагулазонегативным стафилококкам (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*) и только в 4,0% случаев – к коагулазоположительным (*S. aureus*).

Наиболее высокая степень устойчивости к метициллину выявлена у *S. epidermidis* (80,79%), а наиболее низкая – у *S. aureus* (26,53%) (таблица, рис. 2).

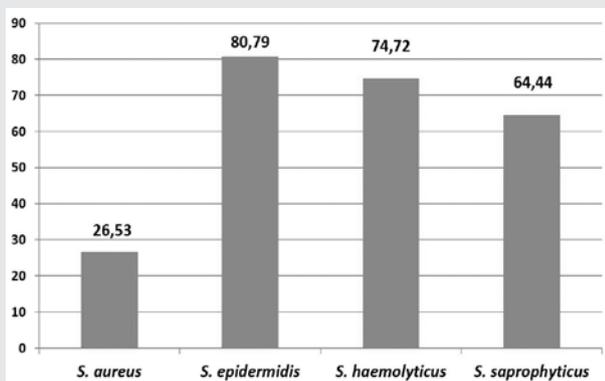
При распределении штаммов MRS по клиническому профилю выявлено, что наиболее высокая их доля падает на отделение реанимации и интенсивной терапии – 58,2%, отделение гепатологии – 17,02%, хирургии – 11,14%, гемодиализа и нефрологии – по 2,78%, ревматологии и артрологии – 2,48% (рис. 3).

Из общего числа штаммов MRS, выделенных у пациентов с септической патологией, 96,3% были оценены как полирезистентные и только 3,69% – чувствительные к антибиотикам (рис. 4).

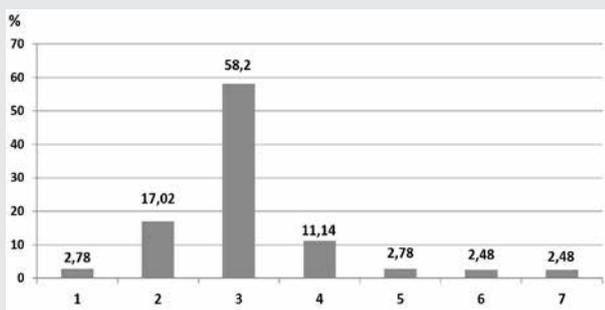
В результате сравнительного анализа чувствительности / резистентности штаммов стафилококков, устойчивых к



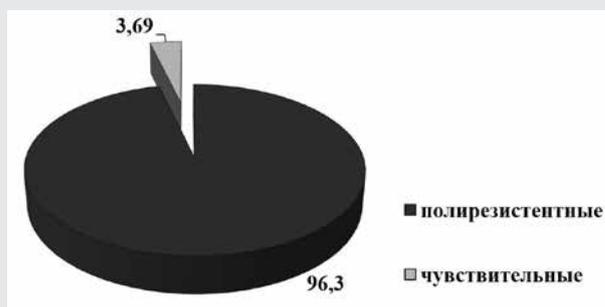
**РИС. 1.**  
Доля MRS из общего числа штаммов стафилококков изолированных из крови пациентов с септическими инфекциями.



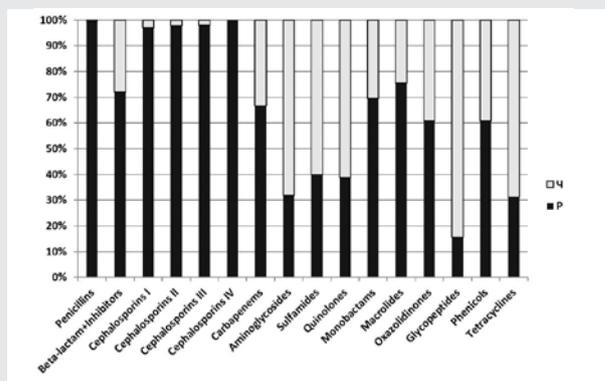
**РИС. 2.**  
Доля метициллин-резистентных штаммов по видам стафилококков.



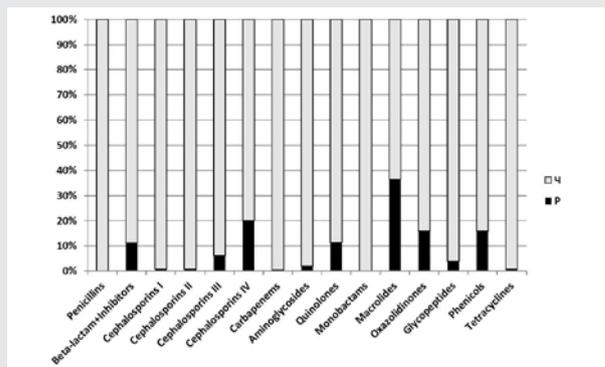
**РИС. 3.**  
Распределение штаммов MRS по клиническому профилю отделения: 1) гемодиализа; 2) гепатологии; 3) реанимации и интенсивной терапии; 4) хирургии; 5) нефрологии 6) ревматологии и артрологии 7) другие.



**РИС. 4.**  
Доля антибиотико-чувствительных и полнорезистентных штаммов MRS, выделенных из крови.



**РИС. 5.**  
Чувствительность / устойчивость штаммов MRS, выделенных из крови, к различным группам антибиотиков.



**РИС. 6.**  
Чувствительность / устойчивость штаммов MSS, выделенных из крови, к различным группам антибиотиков.

**ТАБЛИЦА.**

Характеристика стафилококковых штаммов, выделенных из крови от пациентов с септическими инфекциями

Виды изолированных стафилококков	Число изолятов	Тестируемые штаммы к оксациллину		Из них			
		abs	%	устойчивые (MRS)		чувствительные (MSS)	
		abs	%	abs	%	abs	%
<i>S. aureus</i>	50	49	98	13	26,53	36	73,46
<i>S. epidermidis</i>	181	177	97,79	143	80,79	34	19,20
<i>S. haemolyticus</i>	188	182	96,80	136	74,72	46	25,27
<i>S. saprophyticus</i>	48	45	93,75	29	64,44	16	35,55
<i>S. hominis</i>	4	4	100	4	100	0	0
Всего	471	457	97,02	325	71,11	132	28,88

метициллину (MRS), и штаммов стафилококков, чувствительных к метициллину (MSS), выделенных у пациентов с септической патологией, в зависимости от групп антибиотиков, уставлены высокая степень устойчивости штаммов MRS и, наоборот, высокая степень чувствительности штаммов MSS, практически ко всем группам антибиотиков (рис. 5 и 6).

#### Выводы

1. Доля метициллин-резистентных штаммов стафилококков, изолированных из крови у пациентов с септической инфекцией, в Республике Молдова составляет ~72%.

2. Более высокий уровень резистентности к метициллину обнаружен у коагулазонегативных стафилококков (64,44–80,79%) по сравнению с коагулазоположительными стафилококками (26,53%).

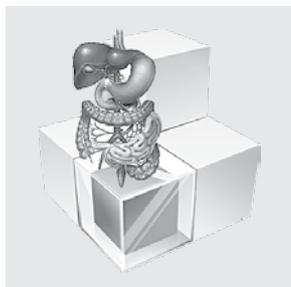
3. Частота выявления стафилококковых штаммов, резистентных к метициллину, изолированных из крови пациентов, превышает в отделении реанимации и интенсивной терапии (58,2%).

4. Установлена более высокая степень устойчивости MRS ко всем группам антибиотиков по сравнению с MSS.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stefani S., Varaldo P.E. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2003. № 9. P. 1179–1186.
2. Гончаров А.Е., Зуева Л.П., Суворов А.Н., Л.С. Глазовская Л.С., Брусина Е.Б., Азизов И.С. и др. Ведущие эпидемиологически значимые клоны золотистого стафилококка, циркулирующие в географически удаленных регионах евразии. *Медицинский альманах.* 2014. № 4 (34). С. 27–30.  
*Goncharov A.E., Zueva L.P., Suvorov A.N., L.S. Glazovskaya L.S., Brusina E.B., Azizov I.S. i dr. Bedushhie epidemiologicheski znachimye klony zolotistogo stafilokokka, cirkuliruyushhie v geograficheski udalennykh regionakh evrazii. Medicinskij Al'manakh.* 2014. № 4 (34). S. 27–30.
3. Priscari V., Buga D., Berdeu I. Nosocomial infections with methicillin resistant Staphylococcus: epidemiogenic situation at day, solutions. *AKADEMOS.* 2017. № 4 (47). P. 72–76.
4. Ефимова Т.В., Глазовская Л.С., Брусина Е.Б., Гончаров А.Е. Эпидемиологические особенности инфекций, вызванных метициллинрезистентными Staphylococcus aureus в Кемеровской области. *Медицинский Альманах.* 2011. № 5 (18). С. 205–206.  
*Efimova T.V., Glazovskaja L.S., Brusina E.B., Goncharov A.E. Epidemiologicheskie osobennosti infekcii, vyzvannykh metitcillinrezistentnymi Staphylococcus aureus v Kemerovskoi oblasti. . Meditsinskii Almanakh.* 2011. № 5 (18). S. 205–206.
5. Кряжев Д.В., Беляева Е.В., Борискина Е.В., Ермолина Г.Б., Никифоров В.А., Носова Т.В. и др. Чувствительность к антибиотикам, дезинфектантам и бактериофагам экovarов коагулазонегативных стафилококков, выделенных в детском стационаре. *Медицинский альманах.* 2017. № 4 (49). С. 66–69.  
*Kryazhev D.V., Belyaeva E.V., Boriskina E.V., Ermolina G.B., Nikiforov V.A., Nosova T.V. i dr. Chuvstvitel'nost' k antibiotikam, dezinfektantam i bakteriofagam ekovarov koagulazonegativnykh Stafilokokkov, vydelennykh v detskom stationare. Medicinskij al'manakh.* 2017. № 4 (49). S. 66–69.
6. Дехнич А.В. Эпидемиология резистентности штаммов S. aureus, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2008. Т. 10. № 4. С. 333–343.  
*Dekhnich A.V. Epidemiologiya rezistentnosti shtamov S. aureus, videlennykh ot pacientov v ORIT rossijskikh stacionarov: rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2008. T. 10. № 4. S. 333–343.
7. Balan G., Burduniuc O., Sinițina I., Iasâbaș O., Bunescu I.. Frecvența izolării tulpinilor de Staphylococcus aureus metilino-rezistente În Republica Moldova. *Buletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences.* 2017. № 1 (53). P. 22–23.
8. Banerjee S.N., Emori T.G., Culver D.H. et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980–89. *National Nosocomial Infections Surveillance System. The American journal of medicine.* 1991. № 91 (Suppl. 3B). P. 86–89.
9. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2014. № 3. P. 62–64.



# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

УДК: 616.34-008.87-053.7

DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2019-1-44-47>

## ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСБИОЗА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И БЕЗ НЕГО С ПОМОЩЬЮ ИНФОРМАЦИОННО-КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Е. А. Шевченко, Е. А. Загребин, А. С. Чилипёнок, А. В. Залетина, В. И. Успенский,  
Е. Ю. Иванченко, А. В. Кочеткова,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Шевченко Елена Александровна – e-mail: el.shevchenko2010@yandex.ru*

Дата поступления  
19.11.2018

**Цель исследования.** Определить степень риска и выявить ряд сопутствующих условий и факторов, характерных для развития дисбиоза кишечника на фоне метаболического синдрома и без него, у лиц молодого возраста на примере студентов Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ). **Материалы и методы.** Основой исследования послужило электронное анкетирование студентов ПИМУ, нацеленное на выявление ряда наиболее значимых факторов риска развития дисбиоза. **Результаты и обсуждение.** При наличии метаболического синдрома дисбиоз присутствовал в 100% случаев. Нерегулярность питания была выявлена у 140 студентов (50,4%), нерациональность питания – у 92 человек (33,1%). При этом 71 студент (25,5%) проживает в общежитии, что негативно сказывается на режиме питания. У опрошенных студентов выявлены такие проблемы, как нарушение стула: запор, диарея; метеоризм, боли в области кишечника. Также частому воздействию стрессовых факторов подвергаются 122 респондента (43,9%), 129 человек (46,4%) – умеренно часто и 27 (9,7%) – редко. 67,6% студентов регулярно переносят острые респираторные вирусные инфекции, у 26,3% возникают обострения герпетической инфекции, стрептококковую ангину перенесли 14% лиц. Употребление алкоголя подтвердили 14,7% студентов. Наличие факта курения отметили 11,9% лиц. **Выводы.** Более 90% лиц подвержены влиянию факторов риска развития дисбиоза, а при метаболическом синдроме – 100%. Выявлены наиболее часто встречающиеся факторы риска: наличие метаболического синдрома, нарушения в питании, воздействие стресса и снижение иммунного статуса (имеются в анамнезе более чем у 50% опрошенных).

**Ключевые слова:** дисбиоз, метаболический синдром, микрофлора кишечника, факторы риска дисбиоза, последствия дисбиоза.

## IDENTIFICATION OF RISK FACTORS OF DEVELOPMENT OF A DYSBIOSIS IN PERSONS OF YOUNG AGE WITH A METABOLIC SYNDROME AND WITHOUT IT BY MEANS OF INFORMATION AND COMPUTER TECHNOLOGIES

E. A. Shevchenko, E. A. Zagrebin, A. S. Chilipyonok, A. V. Zaletina, V. I. Uspenskij, E. Yu. Ivanchenko, A. V. Kochetkova,  
FSBEI HE «Privolzhsky Research Medical University», Nizhny Novgorod, Russian Federation

*Shevchenko Elena Aleksandrovna – e-mail: el.shevchenko2010@yandex.ru*

**Purpose of the study.** To determine the degree of risk and identify a number of associated conditions and factors characteristic of the development of intestinal dysbiosis with metabolic syndrome among students of the Privolzhsky Research Medical University (PIMU). **Materials and methods.** The basis of the study was the survey of PIMU students, aimed at identifying several of the most relevant risk factors for the development of dysbiosis. **Results and discussion.** In the presence of metabolic syndrome, dysbiosis was present in 100% of cases. Irregular nutrition was detected in 140 students (50,4%) and poor nutrition in 92 people (33,1%). At the same time, 71 students (25,5%) live in a dormitory, which negatively affects the diet. The surveyed students identified such problems as impaired stool: constipation, diarrhea; flatulence, pain in the intestines. Also, 122 respondents (43,9%) are exposed to frequent stress factors, 129 people (46,4%) are moderate and 27 (9,7%) are rare. From the survey, we see that 67,6% regularly suffer acute respiratory viral infections, in 26,3% of patients with acute herpes infections, 14% of those surveyed suffered from streptococcal sore throat. Excessive drinking was confirmed by 14,7% of students. The presence of smoking was noted by 11,9% of respondents. **Conclusions.** More than 90% of PIMU students are exposed to risk factors for intestinal dysbiosis, with metabolic syndrome – 100%. From the survey, the most common factors were identified: presence of metabolic syndrome, nutritional disturbances, the effects of stress and a decrease in immune status, since they are in history more than 50% of respondents.

**Key words:** dysbiosis, metabolic syndrome, intestinal microflora, risk factors for dysbiosis, consequences of dysbiosis.

## Введение

Микрофлора организма играет важную роль в его жизнедеятельности, так как только при нормальном микробиоценозе возможно оптимальное осуществление всех метаболических процессов. В результате различных патологических состояний могут происходить количественные и качественные изменения микрофлоры. Одним из наиболее уязвимых к таким изменениям органов является кишечник, отвечающий за поддержание иммунитета, синтез различных ферментов и аминокислот, также витаминов группы В, С, К. Нормофлора кишечника поддерживает его функционирование на оптимальном для организма уровне, участвует в активации ферментов, а также частично разрушает многие канцерогенные вещества и оказывает бактериостатическое действие [1]. Дисбиоз кишечника рассматривается как клинический синдром, характеризующийся количественными или качественными изменениями состава нормальной микрофлоры кишечника и возникающий при нарушениях питания, патологиях иммунной системы организма, хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, кишечных гельминтозах, также при применении антибиотиков и антисептиков [2–5]. К частным патологиям, приводящим к развитию дисбиоза кишечника, относятся метаболический синдром, сахарный диабет, хеликобактер-ассоциированная диспепсия желудка, язвенная болезнь, холецистит, болезнь Крона, цирроз печени и панкреатит. Согласно статистике, около 90% пациентов с патологией ЖКТ страдают дисбиозом кишечника. Что касается людей без нарушений ЖКТ, то, по последним данным, у 70% населения выявлен дисбиоз на фоне неправильного питания и метаболического синдрома. Если говорить о приеме антибактериальных препаратов, то в 40% случаев возникает острый дисбиоз на

фоне терапии антибиотиками. Таким образом, для большей части населения нашей страны актуальна проблема дисбиоза [6].

**Цель исследования:** определить степень риска и выявить ряд сопутствующих условий и факторов, характерных для развития дисбиоза у лиц молодого возраста на примере студентов Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ) при наличии и отсутствии метаболического синдрома.

## Материалы и методы

Данная работа выполнена на базе кафедры патологической физиологии Приволжского исследовательского медицинского университета.

Было проведено анонимное электронное анкетирование 278 студентов 1-го, 3-го и 5-го курсов ПИМУ, среди которых были студенты с вероятным метаболическим синдромом (90 человек) и без него (110 человек), а также имеющие дефицит массы тела (78 человек). Далее была проведена статистическая обработка полученных данных с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2007.

По данным консенсуса IDF по метаболическому синдрому (МС), основными факторами его развития являются абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность. Согласно этим рекомендациям, МС у пациента имеет место при сочетании абдоминального ожирения и двух из четырех факторов: 1) повышение уровня триглицеридов (ТГ) крови (более 1,7 ммоль/л), 2) снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (менее 1,3 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин), 3) повышение артериального давления более 130 и 85 мм рт. ст., 4) повышение уровня глюкозы плазмы натощак более 5,6 ммоль/л. Эти данные были использованы как критерии диагностики метаболического синдрома.

## Результаты и их обсуждение

При анализе полученных данных было выявлено, что у большинства студентов имеется один или более факторов, способствующих развитию дисбиоза кишечника. Причем, предположительное наличие метаболического синдрома сочеталось с признаками дисбиоза в 100% случаев.

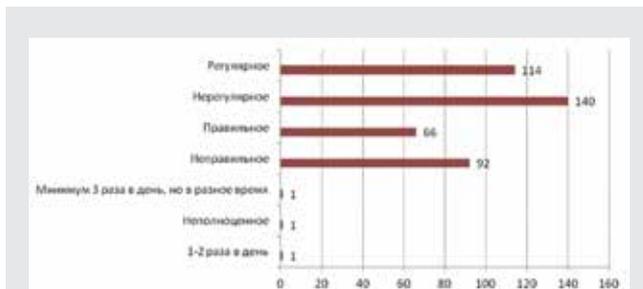
Среди наиболее значимых причин, способствующих развитию нарушений микробиоценоза, определены следующие:

1. Особенности питания (дефицит пищевых волокон; потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, консерванты, красители и другие ксенобиотики; несбалансированное по составу нутриентов и минорных компонентов питание; нерегулярное питание; резкая смена рациона и режима питания) [7].

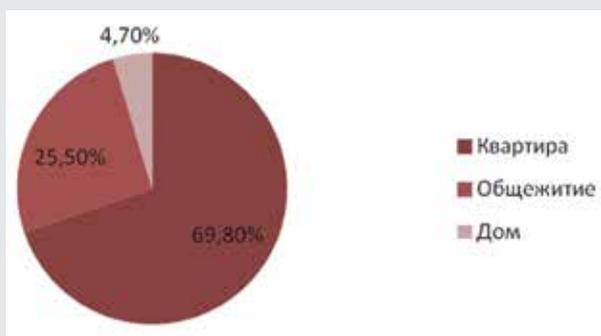
Нерегулярность питания была выявлена у 140 лиц (50,4%) и нерациональность питания у 92 человек (33,1%). При этом 71 человек (25,5%) проживает в общежитии, что негативно сказывается на режиме питания (рис. 1, 2).

2. Функциональные нарушения моторики кишечника.

Для лиц, имеющих вышеуказанные нарушения, был проведен отдельный опрос, в котором приняли участие 105 респондентов. Были выявлены такие проблемы, как нарушение стула: запор, диарея; метеоризм, боли в области кишечника. Все эти симптомы позволяют предположить наличие дисбиоза.



**РИС. 1.**  
Особенности питания.



**РИС. 2.**  
Проживание.

3. Стрессы различного генеза могут приводить к снижению оксигенации кишечника, ухудшению его кровоснабжения и, как следствие, снижению усвоения питательных веществ. Все эти факторы оказывают пагубное влияние на состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта [8, 9].

По полученным данным, частому воздействию стрессовых факторов подвергаются 122 респондента (43,9%), 129 человек (46,4%) – умеренно часто и 27 (9,7%) – редко (рис. 3).

4. Нарушение биоритмов, физическая активность: так как моторная функция желудочно-кишечного тракта более активна в утренние часы, то сдвиг физиологически адекватных биоритмов также приводил к нарушению пищеварения и развитию дисбиоза. Такая проблема актуальна для лиц молодого возраста, в частности и для студентов ПИМУ, так как проживание в общежитии и высокая загруженность зачастую не позволяют соблюдать адекватный режим. Кроме того, важной составляющей для моторики кишечника является физическая активность (рис. 4).

5. Если говорить об уже выявленных острых инфекционных заболеваниях ЖКТ, то энтеровирусная инфекция выявлена у 1 человека (0,4%), кишечная палочка – у 14 лиц (5%). К сожалению, эти данные не являются достоверными, так как большинство студентов не обследовались и, соответственно, могут не знать о наличии инфекций.

6. Снижение иммунного статуса можно рассматривать как один из главных факторов в нарушениях работы ЖКТ. 67,6% опрошенных регулярно переносят острые респираторные вирусные инфекции, у 26,3% возникают обострения герпетической инфекции, стрептококковую ангину перенесли 14% опрошенных. Кроме того, у 3,6% человек выявлен вирус папилломы человека, который также оказывает угнетающее влияние на иммунитет (рис. 5).

7. Ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, гормонотерапия, применение цитостатиков, лучевая терапия, оперативные вмешательства) являются прямыми предшественниками дисбиоза [10]. Без применения специальных препаратов, поддерживающих микрофлору кишечника в норме, дисбиоз возникает более чем в 80% случаев (рис. 5).

8. Нельзя не отметить влияние анатомо-физиологических особенностей кишечника (строение кишечника, его нервно-мышечного аппарата, наличие дивертикулов, спаек) на процессы пищеварения. Так, при сниженной мышечной активности кишечника возникает застой каловых масс и накопление токсинов, которые оказывают губительное воздействие на бифидо- и лактобактерии.

9. Хронические заболевания внутренних органов.

Так, у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) нарушения состава кишечной микрофлоры выявляются практически в 100% случаев, причем тяжесть клинических проявлений заболевания напрямую связана с выраженностью изменений микробиологии кишечника. Однако в данном опросе не было выявлено студентов с ХЗП [11].

10. Вредные привычки. Употребление алкоголя ведет к истончению стенок кишечника, следствием чего является нарушение выделения секрета. Также алкоголь провоцирует

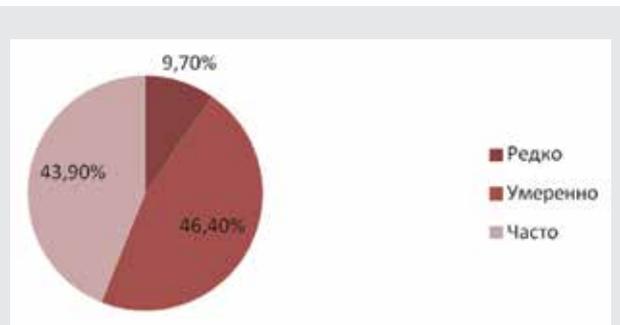


РИС. 3.  
Частота воздействия стрессовых факторов.

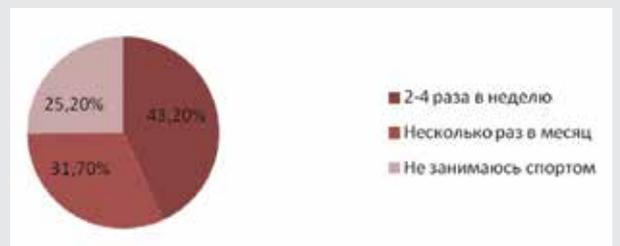


РИС. 4.  
Занятия спортом.

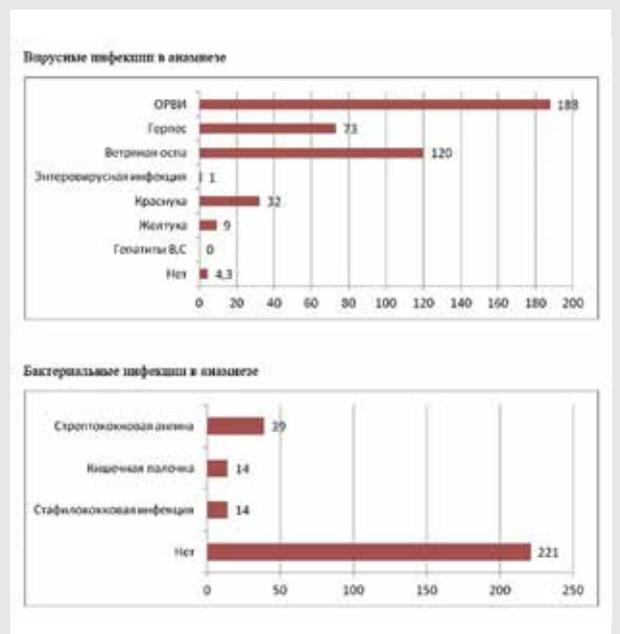


РИС. 5.  
Острые инфекционные заболевания.

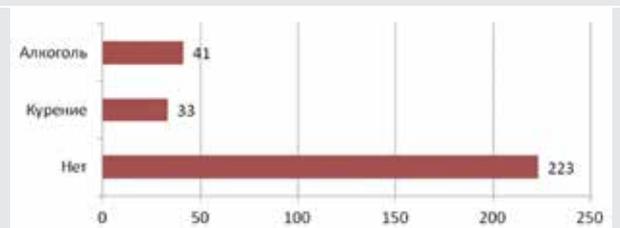


РИС. 6.  
Вредные привычки.

выделение соляной кислоты в желудке, в результате чего в кишечник попадает более кислое содержимое, чем в норме. Организму не хватает ресурсов для нейтрализации соляной кислоты, а попадание последней на истонченные участки может привести к развитию язвы или перфорации стенки [12, 13]. Таким нарушениям подвержены 14,7% студентов, так как они подтвердили употребление алкоголя. Что касается курения, то известно, что никотин замедляет моторику желудка, это приводит к застою пищи в последнем, образовавшиеся в результате застоя токсины попадают в кишечник и провоцируют развитие дисбиоза. Никотин также непосредственно влияет на регуляцию моторики кишечника, постоянное курение вызывает запоры, сменяющиеся диареей. Наличие данного фактора подтвердили 11,9% опрошенных лиц (рис. 6).

### Выводы

Более 90% из опрошенных лиц молодого возраста (на примере студентов ПИМУ) подвержены влиянию факторов риска развития дисбиоза. Причем наличие метаболического синдрома сочеталось с признаками дисбиоза в 100% случаев. Наиболее опасными факторами, по нашим данным, являются нарушения в питании, воздействие стресса и снижение иммунного статуса, так как они имеются в анамнезе более чем у 50% опрошенных. Дисбиоз кишечника опасен тем, что может повлечь за собой такие серьезные последствия, как язва кишечника, язвенный колит, энтероколит, различные неклассифицируемые колиты. Запущенный дисбиоз может привести к чрезмерному накоплению токсинов, которые оказывают влияние на другие органы и системы. Без лечения такой синдром может привести к развитию железодефицитной анемии (так как нарушается синтез витаминов в кишечнике), гиповитаминозу витаминов группы В, обострению аллергических заболеваний в виде дерматита и диатеза. При затяжном дисбиозе может развиваться перитонит, сепсис и увеличивается риск образования злокачественной опухоли (в первую очередь, аденокарциномы кишечника).

В данной работе была выявлена высокая степень риска развития дисбиоза у лиц молодого возраста (на примере студентов ПИМУ). Нарушение всасывания питательных веществ может вызвать снижение массы тела или развитие метаболического синдрома у тех лиц, которые его не имеют.

Таким образом, имеется порочный круг между наличием метаболического синдрома и дисбиоза, звенья которого взаимно влияют друг на друга, усугубляя положение. А известно, что при развитии метаболического синдрома возможны такие осложнения, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, инсульт. Поэтому необходима своевременная профилактика развития дисбиоза у лиц молодого возраста.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тетерина Л.А., Приходько Е.М., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Орешко Л.С. и др. Дисбиоз кишечника. Значение нормальной микрофлоры кишечника в организме человека. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016. № 1–2. С. 15–18.

Teterina L.A., Prikhod'ko E.M., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Oreshko L.S. i dr. *Disbioz kishchnika. Znachenie normal'noj mikrobioty kishchnika v organizme cheloveka. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2016. № 1–2. S. 15–18.

2. Ганичева О.В., Шевченко Е.А., Успенская О.А. Отбеливание зубов с последующей реминерализующей терапией: сравнительная характеристика отбеливающих систем и средств реминерализации. Современные технологии в медицине. 2018. Т. 10. № 2. С. 146–150.

Ganicheva O.V., SHEVCHENKO E.A., Uspenskaya O.A. *Otbelivanie zubov s posleduyushhej remineraliziruyushhej terapij: sravnitel'naya kharakteristika otbelivayushhikh sistem i sredstv remineralizatsii. Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2018. T. 10. № 2. S. 146–150.

3. Качесова Е.С., Шевченко Е.А., Успенская О.А. Новая схема комплексного лечения агрессивных форм пародонтита. Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9. № 4. С. 209–216.

Kachesova E.S., SHEVCHENKO E.A., Uspenskaya O.A. *Novaya skhema kompleksnogo lecheniya agressivnykh form parodontita. Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2017. T. 9. № 4. S. 209–216.

4. Weiss G.A., Hennem T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2017. Vol. 74. № 16. P. 2959–2977.

5. De Oliveira G.L.V., Leite A.Z., Higuchi B.S., Gonzaga M.I., Mariano V.S. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology.* 2017. Vol. 152. № 1. P. 1–12.

6. Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Современный взгляд на возможности коррекции кишечного микробиоценоза. Российский медицинский журнал. 2017. № 10. С. 726–729.

Gasilina T.V., Bel'mer S.V. *Sovremennyy vzglyad na vozmozhnosti korrektsii kishchnogo mikrobiotsenoza. Rossijskij meditsinskij zhurnal.* 2017. № 10. S. 726–729.

7. Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии. Клиническая медицина. 2013. № 91 (1). С. 4–11.

Tsimmerman YA.S. *EHubioz i disbioz zheludочно-kishchnogo trakta: mify i realii. Klinicheskaya meditsina.* 2013. № 91 (1). S. 4–11.

8. Продиус П.А. Нейрофизиологические маркеры точности переработки информации. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 1. С. 51–59.

Prodius P.A. *Nejrofiziologicheskie marker tochnosti pererabotki informatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie.* 2018. № 1. S. 51–59.

9. Продиус П.А., Нужина Н.С., Мухина И.В. Лексические и регулятивные особенности переработки зрительной вербальной информации в простом контексте. Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24. № 4. С. 157–162.

Prodius P.A., Nuzhina N.S., Mukhina I.V. *Leksicheskie i regulativnye osobennosti pererabotki zritel'noj verbal'noj informatsii. v prostom kontekste. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij.* 2017. T. 24. № 4. S. 157–162.

10. Элларян Л.К., Казарина Л.Н., Шевченко Е.А. Комплексный подход к лечению глоссагии с учетом современных данных об особенностях ее этиопатогенеза. Современные технологии в медицине. 2018. Т. 10. № 2. С. 135–139.

Ehllaryan L.K., Kazarina L.N., SHEVCHENKO E.A. *Kompleksnyj podkhod k lecheniyu glossalgii s uchetom sovremennykh dannykh ob osobennostyakh ee etiopatogeneza. Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2018. T. 10. № 2. S. 135–139.

11. Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Ердякова А.С., Погорельский И.П., Лундовских И.А. Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях in vitro. Кишечная микрофлора. 2012. № 1. С. 11–15.

Darmov I.V., CHicherin I.YU., Erdyakova A.S., Pogorelskij I.P., Lundovskikh I.A. *Sravnitel'naya otsenka vyzhivaemosti mikroorganizmov probiotikov v sostave kommercheskikh preparatov v usloviyakh in vitro. Kishchnaya mikroflora.* 2012. № 1. S. 11–15.

12. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 304.

Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. *Disbakterioz kishchnika kak kliniko-laboratornyj sindrom: sovremennoe sostoyanie problemy. M.: GEOTAR-Media,* 2007. S. 304.

13. Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Бакка Т.Е., Боровков Н.Н., Иванченко Е.Ю. Заболевания желудочно-кишечного тракта при длительном лечении ацетилсалициловой кислотой у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и возможности их коррекции. Doctor.Ru. 2018. № 8. С. 25–29.

Borovkova N.YU., Buyanova M.V., Bakka T.Ye., Borovkov N.N., Ivanchenko Ye.YU. *Zabolevaniya zheludочно-kishchnogo trakta pri dlitel'nom lechenii atsetilsalitsilovoy kislotoy u bol'nykh so stabil'noy ishemicheskoy boleznyu serdtsa i vozmozhnosti ikh korrektsii. Doctor.Ru.* 2018. № 8. S. 25–29.

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Е. А. Корниенко<sup>1</sup>, Н. И. Паролова<sup>1</sup>, С. В. Иванов<sup>2</sup>,  
Д. С. Полев<sup>3</sup>, П. А. Зыкин<sup>3</sup>, Ю. Д. Кондратенко<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»,

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

**К**линические исследования, а также исследования на животных показали, что колонизация желудка *Helicobacter pylori* (HP), особенно длительная, влияет на состав желудочного микробиома в целом. Измененная микрофлора и ее метаболиты, в свою очередь, оказывают влияние на состояние слизистой желудка, определяя течение его заболеваний и повышая риск канцерогенеза. Логично предположить, что, достигнув изменений микробиоты, например, с помощью пробиотиков, можно облегчить течение имеющихся заболеваний желудка и снизить риск возникновения новых.

Мы провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Lr) при HP-ассоциированном гастрите у детей как при монотерапии продолжительностью 28 и 56 дней, так и при дополнительной терапии на фоне применения традиционной эрадикационной схемы.

### Материалы и методы

Исследование проводилось в гастроэнтерологическом отделении Детской городской клинической больницы № 5 Санкт-Петербурга в 2015–2017 гг. у детей, направленных на эндоскопическое исследование в связи с симптомами диспепсии (рецидивирующие боли и дискомфорт в верхних отделах живота). После проведения верхней эндоскопии и уточнения *H. pylori* статуса 103 ребенка (55 мальчиков и 48 девочек) в возрасте от 9 до 17 лет с подтвержденным *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом были рандомизированы на три группы методом случайной выборки в зависимости от примененной схемы лечения.

1-я группа (n=37) – монотерапия *L. reuteri* DSMZ17648 по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день во время еды. Эта группа подразделена на две подгруппы – 1А и 1В; пациенты подгруппы 1А (n=17) получали лечение в течение 28 дней, пациенты подгруппы 1В (n=20) – 56 дней.

2-я группа (n=32) – схема омепразол + амоксициллин + метронидазол + трикалия дицитрат висмута (ОАМВ) продолжительностью 10 дней. Препараты назначались в средней возрастной дозировке в соответствии с рекомендациями ESPGHAN. С первого дня лечения пациенты получали также плацебо в виде капсул, не содержащих пробиотик, но внешне аналогичных ему, по 1 капсуле 2 раза в день во время еды. Эта группа также была подразделена на две подгруппы – 2А и 2В; пациенты подгруппы 2А (n=16) получали плацебо в течение 28 дней, пациенты подгруппы 2В (n=16) – 56 дней.

3-я группа (n=34) – схема омепразол + амоксициллин + метронидазол + трикалия дицитрат висмута (ОАМВ) продолжительностью 10 дней в средних возрастных дозах, на фоне которой с первого дня лечения параллельно схеме пациенты получали *L. reuteri* DSMZ17648 по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день во время еды. Эта группа также

была подразделена на две подгруппы – 3А и 3В; пациенты подгруппы 3А (n=16) получали пробиотик *L. reuteri* DSMZ17648 в течение 28 дней, пациенты подгруппы 3В (n=16) – 56 дней.

Перед проведением терапии и после завершения (через 56 дней) всем детям была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) (upper endoscopy) по общепринятой методике со взятием биоптатов слизистой оболочки антрального отдела, тела желудка с последующим проведением быстрого уреазного теста ХЕЛПИЛ (Rapid urease test RUT Helpil®).

При гистологической оценке определялась степень (легкая, умеренная, выраженная) мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации, атрофии желез, кишечной метаплазии. На основании полученных данных у всех обследованных производилась балльная оценка воспалительных изменений с подсчетом Inflammatory Index (II), Atrophy Index (AI), а также проводилась количественная оценка обсемененности слизистой оболочки *H. pylori*.

Для динамической интегративной оценки уреазной активности в желудке, которая соответствует обсемененности *H. pylori*, трижды: перед лечением, на 28-й и на 56-й день от начала терапии, выполнялся Ammonia Breath Test (ABT) Helic® (ООО «АМА», Санкт-Петербург, Россия). Тест позволяет в течение 15 минут по изменению цвета индикаторной трубки с желтого цвета на синий получить оценку общей уреазной активности в желудке, выраженную в нарастании длины окрашенного столбика в трубке (в мм) после приема мочевины обычного изотопного состава.

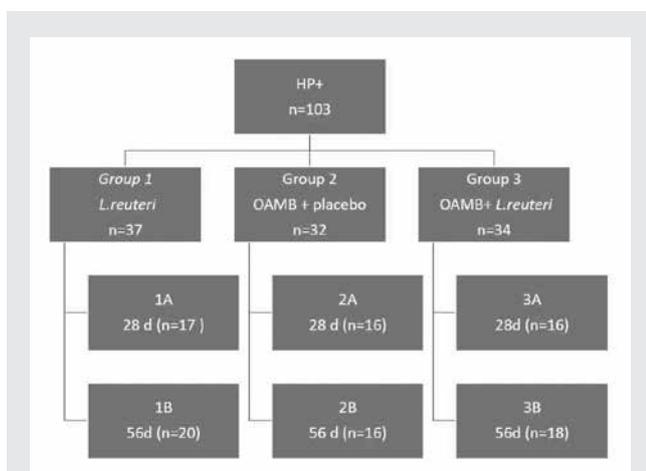
Использование нескольких валидных методов оценки обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* позволило более объективно оценить эффективность терапии.

### Результаты исследования

Согласно результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного нами, наиболее высокий процент эрадикации *H. pylori* был достигнут у больных, получавших схему эрадикации (ОАМВ) продолжительностью 10 дней в комбинации с пробиотиком *L. reuteri* DSMZ17648 курсом 56 дней. Эрадикация *H. pylori* была достигнута у детей этой подгруппы в 77,8% случаев. Эффективность сочетания классической схемы эрадикации с плацебо, независимо от продолжительности приема последнего (28 или 56 дней), составила 68,8%.

Монотерапия *L. reuteri* DSMZ17648 продолжительностью 28 дней была эффективна в 50% случаев, увеличение продолжительности монотерапии *L. reuteri* DSMZ17648 до 56 дней увеличило процент эрадикации *H. pylori* до 60%.

Таким образом, пролонгированный курс пробиотика *L. reuteri* DSMZ17648 оказался более эффективным как при монотерапии (60%), так и в случае адьювантной терапии на фоне стандартной эрадикационной схемы (77,8%).



**РИС.**  
**Дизайн исследования. Распределение пациентов на группы.**

Оценка характера и тяжести патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка показала, что воспалительный индекс (Inflammatory Index) в обоих отделах желудка снизился во всех трех группах, причем динамика его между группами статистически не различалась. Парное сравнение между исходным и конечным индексом в каждой группе показало статистически значимое снижение данного показателя. Снижение Atrophy Index также наблюдалось во всех группах.

С клинической точки зрения существенное значение имеет быстрота исчезновения симптомов заболевания. Результаты оценки быстроты купирования абдоминальных болей у участников исследования показали, что у пациентов групп 3В и 1В медиана времени, в течение которого наступало купирование абдоминального болевого синдрома, была ниже, чем у пациентов группы 2В. Анализ времени наступления эффекта, как с помощью метода Каплана – Майера, так и критерия Манна – Уитни, показал близкие к статистически значимым различия между группой 3В и группой 2В.

В течение периода наблюдения зафиксированы случаи возникновения диареи, которая наблюдалась только в группах, где пациенты получали антибиотики: у трех пациентов группы 2В и одного пациента группы 3В, в то время как в группе 1В диареи не было ни у одного из детей. Статистическое сравнение частоты развития диареи между группой 2В и группой 3В показало отсутствие статистически значимых различий ( $p = 0,323$ ), в то время как различия между группой 2В и 1В были близки к статистически значимым ( $p = 0,078$ ).

### Обсуждение

Последние данные о значении не только *H. pylori*, но и окружающей его нехеликобактерной микробиоты в прогрессировании патологического процесса в желудке побуждают к поиску альтернативных методов лечения, направленных на коррекцию микробиоценоза в целом.

Пробиотики могут быть перспективным и многообещающим направлением терапии, учитывая их возможности безопасного и комплексного воздействия на состав микробиоты желудка, на защитный слизистый барьер, на иммунную систему.

Мы провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности терапии инфицированных *H. pylori* детей с хроническим гастритом высушенными *L. reuteri* DSMZ17648, которые назначались как на фоне стандартной эрадикационной схемы, так и в виде монотерапии. Исследование показало, что длительная пробиотическая терапия *L. reuteri* DSMZ17648 (в течение 56 дней) имеет результативность, приближающуюся к традиционной квадротерапии с двумя антибиотиками и висмутом (соответственно 60% и 68,8% эрадикации *H. pylori*), а назначение *L. reuteri* DSMZ17648 на фоне традиционной схемы повышает ее эффективность на 9% (с 68,8 до 77,8%). Процент эрадикации *H. pylori* повышается по мере увеличения длительности монотерапии пробиотиком: 50% после 28 дней и 60% после 56 дней лечения.

Наше исследование показало, что назначение *L. reuteri* DSMZ17648 позволило достичь стойкого снижения показателей дыхательного теста, которые снизились к 28-му дню и сохранялись таковыми к 56-му, в то время как в плацебо-группе показатели, снизившиеся к 28-му дню, к 56-му дню снова возросли, достигнув значений, статистически не отличающихся от исходных. Это свидетельствует об устойчивом уменьшении количества или полной эрадикации *H. pylori* при назначении пробиотика, а возможно отражает и метаболическую активность микробиома желудка в целом.

При назначении *L. reuteri* DSMZ17648, как в качестве адьювантной терапии, так и монотерапии, снизилась вероятность развития диареи на фоне приема антибактериальных препаратов, отмечена более высокая скорость купирования абдоминального болевого синдрома.

Еще более важно, с нашей точки зрения, что назначение пробиотика сопровождается значительным снижением воспаления в слизистой оболочке желудка. Это отмечено как на фоне монотерапии, так и при адьювантном назначении *L. reuteri* DSMZ17648. Даже у больных, у которых на фоне назначения *L. reuteri* DSMZ17648 эрадикация *H. pylori* не была достигнута, отмечено клиническое, эндоскопическое и гистологическое улучшение. Это косвенно свидетельствует о том, что пробиотик, влияя на микробиологический состав обитателей желудка в целом, создает более благоприятные условия для восстановления нарушенных иммунологических, метаболических и защитных процессов.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на поиск более эффективных штаммов и микробных метаболитов, оценку более длительного и регулярного приема пробиотических продуктов, что, в конечном итоге, может принципиально поменять концепцию антихеликобактерной терапии и снизить риск развития более тяжелых форм *H. pylori*-ассоциированной патологии. 

## СЕЛЕКТИВНЫЕ СПАЗМОЛИТИКИ (СПАРЕКС®) ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА И СРК-ПОДОБНЫХ НАРУШЕНИЯХ

Р. Г. Сайфутдинов,

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Спазм органов желудочно-кишечного тракта может встречаться на всем его протяжении. Он обуславливается как органической, так и функциональной патологией (синдром раздраженной кишки, желчная колика и др.) [2].

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – комплекс функциональных расстройств, основными клиническими симптомами которого являются боль в животе и/или абдоминальный дискомфорт не реже трех дней в месяц общей продолжительностью не менее 12 недель, на протяжении последних 6 месяцев, которые имеют не менее двух из трех следующих признаков: уменьшение симптомов после дефекации, изменение частоты и формы стула. Одним из проявлений СРК является боль в животе, обусловленная спазмом [4].

Одним из основных средств для купирования болевого синдрома служат спазмолитики (spasmolytica; греч. *spasmos* – судорога, спазм + *lytikos* – освобождающий, избавляющий) – лекарства, понижающие тонус и двигательную активность гладких мышц и применяемые для предупреждения или устранения спазмов гладкомышечных органов. По механизму действия они делятся на нейротропные и миотропные. Нейротропные спазмолитические средства вызывают спазмолитический эффект путем угнетения нервной импульсации, вызывающей спазм гладкой мускулатуры (холинолитические средства). Миотропные – воздействуют непосредственно на гладкомышечные клетки (блокаторы натриевых каналов; блокаторы кальциевых каналов; донаторы оксида азота (нитраты); ингибиторы фосфодиэстеразы (производные изохинолина) [3].

Мебеверин – представитель миотропных препаратов, а именно, блокатор натриевых каналов. Механизм его действия обусловлен двумя эффектами [7]:

1. блокирует клеточные мембраны, в связи с чем поступление в клетку ионов натрия, а следовательно, и кальция становится невозможным, при этом значительно уменьшается сила мышечного сокращения;

2. блокирует восполнение депо кальция из внеклеточного пространства, ограничивая тем самым выход калия из клетки и предотвращая развитие гипотонии. Этот эффект мебеверина выгодно отличает его от действия других миотропных спазмолитиков, вызывающих длительную гипотонию.

**Клиническая фармакология мебеверина.** При приеме внутрь более 90% дозы мебеверина всасывается в кишечнике, однако в неизменном виде препарат в плазме крови не определяется, т. к. он метаболизируется до неактивных метаболитов в стенке тонкой кишки и печени и, соответственно, действует только на желудочно-кишечный тракт. Все метаболиты быстро выводятся с мочой. Таким образом, кумуляция мебеверина в организме человека не происходит, поэтому изменения его дозы у детей старше 12 лет и пожилых людей не требуется.

**Безопасность и переносимость мебеверина.** Безопасность мебеверина подтверждается 35-летним опытом

применения в широкой практике, а также результатами клинических исследований более чем у 3500 пациентов. За этот период времени какие-либо серьезные нежелательные реакции зарегистрированы не были.

После приема капсулы мебеверина постепенное высвобождение происходит на всем протяжении желудочно-кишечного тракта в течение 16 ч [8]. В клинических исследованиях достоверных различий частоты нежелательных эффектов при лечении мебеверинем (в т. ч. в высокой дозе) и плацебо не выявлено. При повышении дозы препарата его переносимость не ухудшалась.

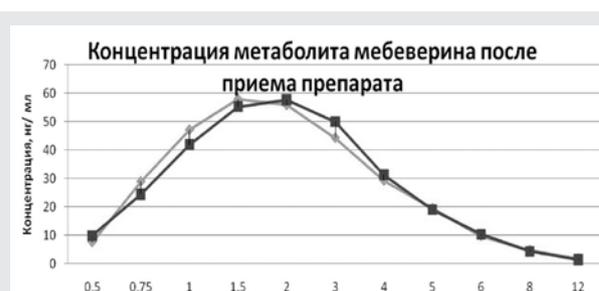
Спарекс® (МНН: мебеверина гидрохлорид 200 мг) – российский препарат с уникальной технологией матричного высвобождения лекарственного вещества. Он устраняет боль и спазм, действует селективно на гладкую мускулатуру ЖКТ и билиарного тракта, предотвращает развитие атонии. Обладает быстрым и продолжительным эффектом [1]. Изготовлен из субстанции Бенехим (Бельгия).

Спарекс® – селективный миотропный спазмолитик, блокатор Na<sup>+</sup> каналов, при приеме внутрь подвергается пресистемному гидролизу и не обнаруживается в плазме – снимает спазм, не оказывая влияния на перистальтику (экспериментальные данные).

**Матричное высвобождение обеспечивает** необходимую концентрацию активного вещества в разных отделах ЖКТ в течение не менее 12 часов, уменьшает частоту приема до 2 раз в сутки, устраняет раздражающее действие лекарственного вещества на ЖКТ, уменьшает вероятность проявления побочных эффектов.

Капсулы Спарекс® пролонгированного действия содержат полимерную матрицу, в которой равномерно распределено лекарственное вещество. После приема капсулы на поверхности матрицы образуется гелевый слой, который регулирует высвобождение мебеверина с заданной скоростью.

Открытое, перекрестное исследование, проведенное на базе ГУ НЦ биомедицинских технологий РАМН, филиала Клиническая фармакология (Москва), показало, что препарат СПАРЕКС® производства ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия) является биоэквивалентным препарату сравнения



**РИС. 1.**  
Концентрация метаболита мебеверина после приема препарата (время после приема, час): ◆ – Спарекс®; ■ – Дюспаталин®.

ДЮСПАТАЛИН производства «Солвей Фармасьютикалз Б.В.» (Нидерланды) (рис. 1).

**Основные отличительные черты препарата Спарекс®:**

1. Действует селективно на гладкую мускулатуру ЖКТ.
2. Спазмолитический эффект наступает через 15 минут и сохраняется на протяжении 12 часов за счет матричного высвобождения ЛВ.
3. Нормализует моторику кишечника – обладает эукинетическим действием [5].
4. Имеет отличную переносимость без системных побочных эффектов [5].
5. Удобен для приема – по 1 капсуле (200 мг) утром и вечером 2 раза в день утром и вечером, до еды. Продолжительность лечения – 4–8 недель [8].
6. Отсутствие гипотонии гладкой мускулатуры даже при длительном приеме препарата.

Самый доступный по цене среди аналогов, особенно в форме выпуска на 30 дней лечения – Спарекс® 200 мг № 60 [9].

**Показания к применению.**

Взрослые:

- спазм органов ЖКТ (в т. ч. обусловленный органическим заболеванием);
- кишечная колика;
- желчная колика;
- синдром раздраженной толстой кишки.

Дети старше 12 лет:

- функциональные расстройства ЖКТ, сопровождающиеся болью в животе.

**Способ применения и дозы:**

Внутри взрослым и детям старше 12 лет по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки за 20 мин до еды (утром и вечером). Проглатывать целиком, запивая водой.

**Противопоказания:**

Головокружение, головная боль, диарея, запор. Аллергические реакции: крапивница, отек Квинке, отек лица и экзантема.

**Преимущества СПАРЕКС®:**

- Двойное действие: 1) устранение спазма и боли; 2) предотвращение развития атонии.
- Селективное действие на гладкую мускулатуру ЖКТ.
- Отсутствие антихолинергического действия.
- Быстрое наступление эффекта (20–30 мин.).
- Пролонгированное действие.
- Доказанная эффективность и безопасность.
- Отсутствие серьезных побочных эффектов (в сравнении с другими спазмолитиками, в частности дротаверином и папаверином).
- Конкурентоспособная цена.

Э. П. Яковенко с соавт. (2016) в клинике была оценена эффективность препарата Спарекс® в коррекции моторных нарушений кишечника при СРК и СРК-подобных нарушениях [6].

**Дизайн исследования.** После подписания информированного согласия в исследование было включено 48 больных (33 женщины и 15 мужчин) в возрасте от 18 до 57 лет, имеющих СРК и СРК-подобные заболевания кишечника.

Все больные принимали Спарекс® по 200 мг 2 раза в сутки за 20 минут до еды на протяжении 4 недель. Больным с диареей дополнительно назначали кишечные адсорбенты (смекту в общепринятых дозах) через 1 час после еды до

нормализации стула. Больные с запорами дополнительно получали псилиум или лактулозу или макрогол 4000 в индивидуально подобранных дозах до восстановления стула.

**Выводы, сделанные авторами**

Проведенное исследование показало высокую эффективность четырехнедельного курса приема препарата Спарекс® в дозе 200 мг 2 раза в сутки по купированию болевого синдрома, метеоризма и нормализации стула как при СРК, так и СРК-подобных нарушениях.

Хороший и удовлетворительный результаты, оцениваемые по трехбалльной шкале, получены у 87,5% больных.

Спарекс® высокоэффективен в коррекции моторных нарушений кишечника при СРК и СРК-подобных нарушениях.

На основании проведенного исследования авторы предлагают различные схемы терапии.

**Примерная схема терапии больных СРК с диареей:**

1. Диета. Пища в теплом виде, малошлаковая, не раздражающая, с мягкими составными компонентами, возможно добавление пищевых волокон отрубей.

2. Спазмолитики – Спарекс® № 60 200 мг 2 раза в день, 4 недели.

3. Кишечный антисептик – нифуроксазид (Адисорд® по 200 мг x 4 раза в день с едой 7 дней (или другой кишечный антисептик), с 8-го дня бифидумсодержащий пробиотик в стандартных дозах 2–4 недели.

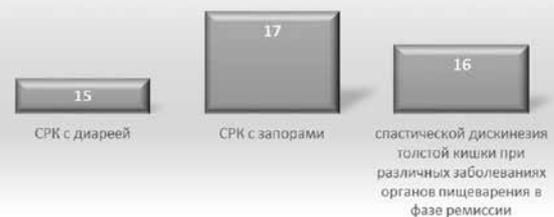
4. Кишечные адсорбенты (один из препаратов: смекта, бактистатин, мукофальк, фосфалюгель, маалокс и др.) 1 раз в день перед сном 7–14 дней.

5. При необходимости – прием психотропных препаратов (просульпин 50 мг/сут.), проведение физиолечения.

**Примерная схема терапии больных СРК с запором:**

1. Диета. Пища в теплом виде, малошлаковая, не раздражающая, с мягкими составными компонентами, возможно добавление пищевых волокон отрубей.

**Распределение пациентов по нозологиям**



**РИС. 2.**

Распределение пациентов по нозологиям.



**РИС. 3.**

Динамика клинических симптомов при СРК и СРК-подобных нарушениях после курсового лечения препаратом Спарекс®.

2. Спазмолитики. Спарекс® № 60 200 мг 2 раза в день 4 недели и более.

3. Препараты, разжижающие консистенцию кала (лактолоза – 15–30 мл ежедневно или мукофальк 2–4 пакета в день и др.), или сочетание мукофалька с лактулозой, или форлак с лактулозой до нормализации стула, затем по требованию.

4. Семидневные курсы кишечных антисептиков при наличии метеоризма, условно-патогенной микрофлоры при посевах кала на дисбактериоз (метронидазол 250 мг 3 раза в день во время еды, нифуроксазид, интетрикс и др.).

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Агафонова Н.А., Назарбекова Р.С., Яковенко А.В., Яковенко Э.П. Эффективность мебеверина гидрохлорида в коррекции моторных нарушений кишечника. РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2005. Т. 7. № 2. С. 101–104.

2. Васильев Ю.В., Морозов И.А. Избранные главы клинической гастроэнтерологии (под ред. Л.Б.Лазебника). М.: Аназарсис. 2005. 464 с.

3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР Медиа. 2012. 480 с.

4. Плотнокова Е.Ю., Краснова М.В., Баранова Е.Н., Краснов К.А. Патогенетические и клинические аспекты синдрома раздраженного кишечника. Дневник Казанской медицинской школы. 2013. № 1. С. 52–58.

5. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Яковенко А.В. Эффективность препарата Спарекс в коррекции моторных нарушений кишечника. Медицинский совет. 2016. 4. № 2. С. 110–111.

6. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Яковенко А.В. Эффективность препарата Спарекс® в коррекции моторных нарушений кишечника. Медицинский совет. 2016. № 4. Р. 110–115.

7. Den Hertog A., Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. Eur J Pharmacol. 1987. 139. P. 353–355.

8. Инструкция по применению препарата.

9. По данным IMS 2018.



УДК: 616-006.441

DOI: <http://dx.doi.org/10.2145/2499-9954-2019-1-52-55>

## КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А. В. Соловьева<sup>1</sup>, Е. М. Шурпо<sup>1</sup>, И. В. Васин<sup>1,2</sup>, О. В. Кодякова<sup>2</sup>, Д. Р. Ракита<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань,

<sup>3</sup>Группа компаний «Развитие», г. Рязань

*Соловьева Александра Викторовна – e-mail: savva2005@bk.ru*

Дата поступления  
18.01.2019

Клинический полиморфизм неходжкинской лимфомы обуславливает трудности своевременной диагностики. Особые сложности возникают при наличии у пациента с лимфомой специфических органных поражений. В статье представлен клинический случай неходжкинской лимфомы у женщины 66 лет, госпитализированной в гастроэнтерологическое отделение с симптомами печеночно-клеточной недостаточности, цитолиза, холестаза, с гепатоспленомегалией. В анамнезе обращает на себя внимание тромбоцитопения в течение четырех лет. В момент настоящей госпитализации вирусная, токсическая и аутоиммунная причины поражения печени были исключены. Наличие тромбоцитопении, лимфоаденопатии внутригрудных лимфоузлов, гепатоспленомегалии позволило заподозрить наличие лимфопролиферативного заболевания. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию наступила смерть пациентки. Патологоанатомическое исследование подтвердило наличие неходжкинской лимфомы со специфической инфильтрацией множественных внутренних органов: печени, селезенки, почек, надпочечников, миокарда и клапанного аппарата сердца. Поражение сердца, как редкое проявление неходжкинской лимфомы, имитировало в нашем клиническом случае эхографическую картину миксомы.

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, дифференциальный диагноз.

## CLINICAL MASKS OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA (CLINICAL CASE)

A. V. Solovyova<sup>1</sup>, E. M. Shurpo<sup>1</sup>, I. V. Vasin<sup>1,2</sup>, O. V. Kodyakova<sup>2</sup>, D. R. Rakita<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Ryazan state medical University, Ryazan,

<sup>2</sup>Regional clinical hospital, Ryazan,

<sup>3</sup>Group of companies «Razvitie», Ryazan

*Solovyova Aleksandra Viktorovna – e-mail: savva2005@bk.ru*

Clinical polymorphism of non-Hodgkin's lymphoma causes difficulties in early diagnosis. Particular difficulties arise when a patient with lymphoma has specific organ lesions. The article presents a clinical case of non-Hodgkin's lymphoma in a 66-year-old woman hospitalized in the gastroenterology department with symptoms of hepatocellular insufficiency, cytopenia, cholestasis, and hepatosplenomegaly. Patient had a history of thrombocytopenia during 4 years. At the time of this hospitalization viral, toxic and autoimmune causes of liver damage were excluded. The presence of thrombocytopenia, lymphadenopathy of intrathoracic lymph nodes, hepatosplenomegaly allowed to suspect the presence of lymphoproliferative disease. Despite ongoing symptomatic therapy, the patient died. Autopsy confirmed the presence of non-Hodgkin's lymphoma with specific infiltration of multiple internal organs: liver, spleen, kidneys, adrenal glands, myocardium, and valvular apparatus of the heart. Affection of the heart, as a rare manifestation of non-Hodgkin's lymphoma, imitated in our clinical case the sonographic picture of myxoma.

**Key words:** non-Hodgkin lymphoma, differential diagnosis.

Лимфомы являются редкими заболеваниями, составляя 4–6% всех онкологических заболеваний. В экономически развитых странах за последние 20 лет отмечено увеличение заболеваемости лимфомами приблизительно в 2 раза [1]. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) в структуре всех лимфом составляют до 90% [2]. Разнообразие морфологических вариантов НХЛ обусловлено популяционными, генетическими различиями и особенностями факторов окружающей среды [3]. Так, для Рязанского региона выявлена корреляционная связь между первичной заболеваемостью населения лимфомами и радиоактивностью воды [4]. В целом в возникновении НХЛ основная роль принадлежит длительной антигенной стимуляции и нарушениям генома клетки, возникающим на разных этапах дифференцировки лимфоцита.

Наибольшую диагностическую сложность представляют больные с экстранодальными формами НХЛ, а также с множественным поражением висцеральных органов при первичной нодальной локализации опухоли. Чаще всего поражаются желудочно-кишечный тракт, кости и нервная система [5, 6].

Представляем описание клинического случая неходжкинской лимфомы с множественными поражениями внутренних органов.

Пациентка Б., 66 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение 26.04.2018 с жалобами на общую слабость, одышку в покое, усиливающуюся в вертикальном положении, ощущение сердцебиений, желтушность кожных покровов, сухость во рту. Считает себя больной с 2014 года, когда при плановом обследовании впервые выявлена тромбоцитопения (колебания в пределах  $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ ), клинически значимых кровотечений не

отмечалось. Наблюдалась гематологом по поводу тромбоцитопении неясного генеза. Ухудшение с марта 2018 г.: повышение температуры тела до  $39^\circ\text{C}$ , выраженная слабость, одышка, сухой кашель. Госпитализирована в терапевтическое отделение по месту жительства, при обследовании выявлены гипербилирубинемия, повышение уровня трансаминаз крови в 10 раз, гепатоспленомегалия. Консультирована инфекционистом – данных за острый вирусный гепатит не выявлено. Направлена в ГБУ РО ОКБ (г. Рязань) для консультации гематолога, гастроэнтеролога. Учитывая тяжесть состояния, выраженные синдромы цитолиза, холестаза, пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ОКБ с предварительным диагнозом: Цирроз печени криптогенный с синдромом холестаза, печеночно-клеточной недостаточностью, спленомегалией, тромбоцитопенией. Из анамнеза жизни следует указать гипертоническую болезнь у пациентки, предшествующие трансфузии препаратов крови и вредные привычки отрицает.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледно-желтушные, влажные, единичные телеангиоэктазии, периферических отеков нет, множественные кровоподтеки различной степени давности в области плеч, предплечий, спины, живота. Доступные пальпации периферические лимфатические узлы не увеличены в размере, плотно-эластичной консистенции, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст., пульс 92 удара в минуту. Печень выступает из-под реберной дуги на 8 см, при пальпации плотная, безболезненная. Пальпируется нижний полюс селезенки. Живот симметричный, не увеличен в объеме, мягкий, безболезненный, симптомов раздражения брюшины нет. Мочевыделение не нарушено, диурез сохранен. Стул регулярный, 1 раз в день, кал оформленный, без патологических примесей.

Проведенные дополнительные исследования показали изменения в общем анализе крови: эритроциты –  $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 134 г/л, гематокрит – 0,42, ретикулоциты – 32%, тромбоциты –  $51 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты –  $8,5 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилы – 1%, юные – 2%, палочкоядерные – 10%, сегментоядерные – 66%, лимфоциты – 12%, моноциты – 9%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 12 мм/час.

В биохимическом анализе крови: общий белок – 48 г/л, альбумины – 26 г/л, билирубин общий – 235,8 мкмоль/л; прямой – 118,8 мкмоль/л; не прямой – 116,0 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) – 236 Ед/л; аланинаминотрансфераза (АлАТ) – 204 Ед/л;  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 810 Ед/л; щелочная фосфатаза (ЩФ) – 627 Ед/л; креатинин – 0,123 мкмоль/л, холестерин – 11,06 ммоль/л, глюкоза – 3,8 ммоль/л, амилаза – 19,4 г\*ч/л, кальций общий – 3,17 ммоль/л, калий – 3,79 ммоль/л, натрий – 142,0 ммоль/л, железо – 10,2 мкмоль/л, СРБ (-) отр., сиаловые кислоты – 2,34 ммоль/л, ревматоидный фактор – 2,5 МЕ/мл. Протромбиновый индекс – 0,7. Тропонин < 50 мг/л. КФК – 69 ед, КФК-МВ – 14 ед., антитела к ВИЧ – не обнаружены, реакция Вассермана отрицательная, маркеры вирусных гепатитов не обнаружены. Маркеры аутоиммунных гепатитов отрицательные.



**РИС. 1.**  
Инфильтрация опухолевой тканью створок трикуспидального клапана.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости: гепатомегалия (косовертикальный размер (КВР) правой доли печени 220 мм), структура печени уплотнена, контур ровный, сосудистый рисунок подчеркнут, в воротах лимфоузел размером 28 x 11 мм, спленомегалия (192 x 63 мм). Воротная и селезеночная вены не расширены, свободной жидкости в брюшной полости нет. Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) грудной клетки: двусторонний диффузный пневмосклероз. Лимфаденопатия внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ). Экссудативный перикардит. Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Признаки увеличения левого желудочка (ЛЖ). Признаки ишемии и повреждения боковой стенки ЛЖ (подъем сегмента ST в I, aVL отведениях). На контрольной ЭКГ: синусовый ритм, уменьшение подъема сегмента ST. УЗИ сердца: гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки 13 мм, задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) 13 мм, фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 65%. Увеличение левого предсердия (ЛП) (4,1 x 5,2 см). Расхождение листков перикарда в области ЗСЛЖ – 13 мм, в области правого желудочка – 10 мм с фибринозными наложениями (около 350 мл жидкости). В полости правого предсердия (ПП) визуализируется объемное образование однородной эхогенности, крепящееся к боковой стенке ПП, размерами 2,4 x 2,6 мм (миксома?). Консультирована онкологом и гематологом – не исключается наличие у больной лимфопролиферативного заболевания, рекомендовано проведение трепанбиопсии костного мозга, МРТ брюшной полости с контрастированием. Биопсия лимфатических узлов не проводилась ввиду отсутствия измененных периферических групп лимфатических узлов и тяжести состояния пациентки, МРТ брюшной полости с контрастированием не проведено по техническим причинам. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию: инфузии альбумина, глюкокортикостероиды, дезинтоксикационную терапию, нарастали признаки энцефалопатии, холестаза. Пациентка умерла на 7-й день пребывания в клинике.

**Заключительный клинический диагноз:**

Основное комбинированное заболевание. Сочетанные заболевания:

- 1) Цирроз печени неуточненной этиологии, декомпенсация. Класс С по Чайлду – Пью.
- 2) Лимфопролиферативное заболевание.

Осложнения: печеночно-клеточная недостаточность; тромбоцитопения; холестаз; спленомегалия, асцит, энцефалопатия 2–3-й ст.

Сопутствующие заболевания: Миксома правого предсердия. Гипертоническая болезнь II ст., 3-й ст., риск 3.

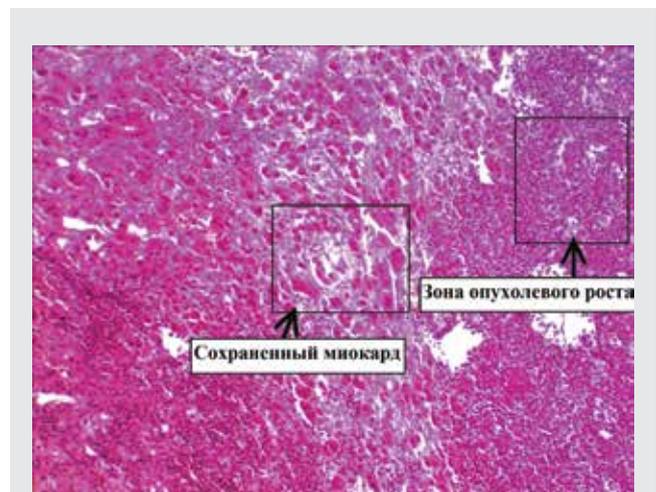
При патолого-анатомическом исследовании выявлено: в правом предсердии на створках трикуспидального клапана опухолевидное образование размерами 1,5 x 1,0 см, желтоватого цвета с гладкой поверхностью (рис. 1). Прикорневые лимфатические узлы легких и паратрахеальные лимфоузлы увеличены до 1,5 см, уплотнены. Печень массой 2300 г, поверхность гладкая, на разрезе желтовато-коричневого цвета. Почки с мелкозернистой поверхностью, на разрезе пирамиды полнокровны, кора бледно-коричневая, лоханки не расширены. Правый надпочечник пред-

ставлен опухолевидным образованием 2,0 x 2,5 x 1,5 см, мягко-эластичной консистенции, на разрезе желтого цвета. Левый надпочечник представлен опухолевидным образованием 3,0 x 3,0 x 2,0 см, мягко-эластичной консистенции, на разрезе желтовато-коричневого цвета с желтыми вкраплениями. Селезенка массой 650 г, капсула гладкая, на разрезе темно-красного цвета. Костный мозг грудины красный, сочный.

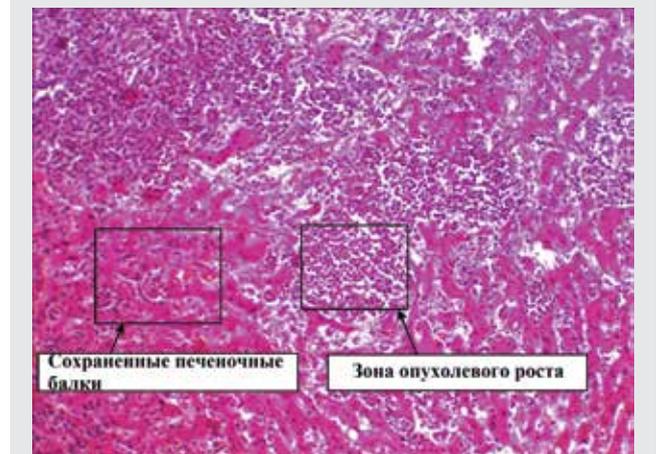
Результаты гистологических исследований: в костном мозге выраженная инфильтрация опухолевыми клетками лимфоидного ряда. Лимфоузел: замещение опухолевой тканью строения неходжкинской лимфомы. Аналогичная инфильтрация опухолевой тканью строения неходжкинской лимфомы выявлена в миокарде (рис. 2), на створках клапанов (при ЭхоКГ данное образование было расценено как миксома), в печени (рис. 3), в селезенке, в почках, в надпочечниках.

**Патолого-анатомический диагноз**

Основное заболевание: Неходжкинская лимфома с преимущественным поражением лимфатических узлов, костного мозга, печени, селезенки, почек, миокарда с клапанным аппаратом, надпочечников.



**РИС. 2.**  
Инфильтрация миокарда опухолевой тканью.



**РИС. 3.**  
Инфильтрация печени опухолевой тканью.

Осложнения: выраженные дистрофические изменения паренхиматозных органов. Геморрагический синдром. Желтуха смешанного генеза.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь.

Таким образом, особенностями клинического случая являются множественные поражения внутренних органов при неходжкинской лимфоме с преобладанием в клинической картине синдромов поражения печени. Анализ данного клинического случая и литературных данных [7] рекомендует врачам быть настороженными относительно вероятности наличия неходжкинской лимфомы у пациента с поражением печени неясной этиологии. Другой клинической особенностью описанного случая явилось редкое поражение сердца при НХЛ, включающее поражение миокарда, клапанного аппарата. Литературный обзор 94 случаев НХЛ с поражением сердца (подтверждено биопсией миокарда) показывает, что в 34% случаев у пациентов отмечаются симптомы сердечной недостаточности, а в 20% случаев симптомов со стороны сердца не было обнаружено [8]. Другие клинические случаи, представленные зарубежными авторами, касаются экссудативного перикардита в качестве первого симптома НХЛ [9], манифестации НХЛ синкопами и нарушением ритма [10]. В доступной литературе не описано поражение клапанного аппарата при НХЛ, которое в представленном случае имитировало эхокардиографическую картину миксомы. Клинический полиморфизм неходжкинских лимфом затрудняет своевременную диагностику и, следовательно, отодвигает начало специфической терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arai A. et al. A case of CNS metastasis from gastric MALT lymphoma. *No Shinkei Geka*. 2009. 37. P. 1235–1240.
2. Armitage J.O. et al. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017. № 390 (10091). P. 298–310. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.
3. Perry A.M. et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016. № 101 (10). P. 1244–1250.
4. Кучумов В.В., Ляпкало А.А., Медведева О.В. Актуальность проблемы профилактики злокачественных новообразований для Рязанской области. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова*. 2014. № 1. С. 72–76.  
*Kuchumov V.V., Lyapkalo A.A., Medvedeva O.V. Aktual'nost' problemy profilaktiki zlokachestvennykh novoobrazovaniy dlya Ryazanskoj oblasti. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I. P. Pavlova*. 2014. № 1. S. 72–76.
5. Магжанов Р.В. и др. Неврологический дебют неходжкинской лимфомы: сложности диагностики. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014. № 2. С. 37–40.  
*Magzhanov R.V. i dr. Nevrologicheskij debyut nekhodzhkinskoj limfomy: slozhnosti diagnostiki. Annaly klinicheskoy i ehksperimental'noj nevrologii*. 2014. № 2. S. 37–40.
6. Gowda L., Foss F. Hepatosplenic T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Res*. 2019. 176. P. 185–193. doi: 10.1007/978-3-319-99716-2\_9.
7. Ahmadi B., Shafieipour S., Akhavan Rezayat K. Fulminate hepatic failure as an initial presentation of non-hodgkin lymphoma: a case report. *Middle East J Dig Dis*. 2014. № 6 (2). P. 104–108.
8. Gordon M.J., Danilova O., Spurgeon S., Danilov A.V. Cardiac non-Hodgkin's lymphoma: clinical characteristics and trends in survival. *Eur J Haematol*. 2016. № 97 (5). P. 445–452. doi: 10.1111/ejh.12751.
9. Giudicatti L.C., Cirillo M., King B. Pericardial effusion as first presentation of disseminated non-Hodgkin's lymphoma. *BMJ Case Reports*. 2018. 10.1136/bcr-2018-225926, (bcr-2018-225926).
10. Kaiafa G. et al. Heart and lymphoma: An unusual case of secondary cardiac lymphoma manifested through presyncope and syncope episodes and atrial flutter. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2017. 10.1016/j.hjc.2017.09.006.



## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ ПЕЧЕНЬ: НЕЗАПОЛНЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ НИШИ

**О. Л. Соболевская,**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

### Эпидемиология

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени в западных странах. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности [1] его частота среди взрослого населения составляет от 17 до 46%. Это соответствует распространенности метаболического синдрома (МС) и его компонентов, которые также увеличивают риск развития тяжелой формы заболевания у взрослых и детей. НАЖБП встречается и у 7% лиц с нормальной массой тела [2], в основном у женщин молодого возраста с нормальным уровнем печеночных ферментов, у которых тем не менее болезнь печени может прогрессировать [3].

По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации (Описательное эпидемиологическое наблюдательное многоцентровое исследование DIREG-2, проведенное в 2013–2014 гг.), выявлено, что в Российской Федерации НАЖБП выявляется у 37,3% взрослых пациентов [4].

### Диагностика

Высококалорийное питание, избыточное потребление (насыщенных) жиров, рафинированных углеводов, подслащенных сахаром напитков, высокое потребление фруктозы и западная диета [5] коррелируют с увеличением массы тела и ожирением, а в последнее время выявлена их связь с НАЖБП. Активное потребление фруктозы повышает риск развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и выраженного фиброза, эта связь может быть неочевидной при избыточной калорийности пищи или при нездоровом и малоподвижном образе жизни [6], типичных для больных НАЖБП [7].

Важным критерием, отличающим НАЖБП от алкогольной болезни печени, служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т. е. более 30 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 граммов – для женщин [8].

Для формулировки диагноза НАЖБП в клинической практике используются следующие коды МКБ-10 [9]:

- К 73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках.

- К 73.9 – хронический гепатит неуточненный.
- К 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках.
- К 74.6 – другой и неуточненный цирроз печени.

#### Этиология и патогенез

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах, что служит следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул [10]. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы:

- повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот;
- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени;
- нарушение высвобождения триглицеридов из клеток печени в форме липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [9, 10].

#### Роль адеметионина в патогенезе НАЖБП

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) – активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени в количестве до 8 г/сут. и содержащийся во всех тканях и жидкостях организма, более всего – в местах образования и потребления, то есть в печени и мозге [11]. Изучение химической структуры адеметионина было начато еще в 1952 г. и продолжается до настоящего времени.

Установлено, что снижение биосинтеза печеночного адеметионина характерно для всех форм хронического повреждения печени [12]. Исследования на экспериментальных животных показали, что при хронической недостаточности адеметионина печень предрасположена к дальнейшему повреждению, развитию спонтанного стеатогепатита и гепатоцеллюлярной карциномы. Существует мнение, что уровень печеночного адеметионина следует поддерживать в определенных пределах, поскольку его недостаток может приводить к патологии печени. Это соединение играет важнейшую роль в биохимических реакциях трансметилирования, транссульфатирования и аминопропилирования, участвует в биосинтезе фосфолипидов, глутатиона, таурина и других биологически активных соединений. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов, стимулируются процессы регенерации [13, 14].

Адеметионин является основным донатором метильной группы в ряде биохимических реакций, в том числе при синтезе фосфатидилхолина, участвующего в формировании липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и выведении избытка триглицеридов из печени. Также существуют данные, что адеметионин оказывает благоприятное воздействие на соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами при патологии печени, индуцируя синтез противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) и ослабляя действие фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), играющего важную роль в формировании воспаления при НАСГ [16, 17]. При этом повышение уровня глутатиона под действием адеметионина также способствует снижению выраженности ФНО- $\alpha$ -индуцированного некроза [15]. В экспериментальных исследованиях было показано, что адеметионин может ингибировать апоптоз и показана антифибротическая активность [13, 14, 18].

В клинических исследованиях доказана эффективность и безопасность терапии адеметионином. Во всех клинических исследованиях использовался референтный лекарственный препарат Гептрал®. Были достигнуты значимые клинические эффекты в снижении лабораторных показателей (АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ), липидограммы (ТГ, холестерин) и неспецифических симптомов (таких как повышенная утомляемость, астения, снижение настроения).

В исследовании по эффективности 4-месячной терапии адеметионином (Гептрал®) при НАСГ в сочетании с диетой были достигнуты дозозависимые положительные клинико-лабораторные эффекты. В этом исследовании 90 пациентов с клинико-лабораторными и ультразвуковыми признаками НАСГ были рандомизированы на три группы: получавшие только диетические рекомендации; получавшие дополнительно к диетотерапии 800 мг и 1200 мг Гептрала® перорально. Во всех группах наблюдалось снижение массы тела. Но при приеме 1200 мг/сут. Гептрала® были получены достоверные отличия в сравнении с контролем выраженности потери веса, а также значений индекса массы тела и объема талии. При этом в подгруппе, получавшей 1200 мг/сут. Гептрала®, у 86,2% пациентов положительный биохимический ответ был достигнут уже через 10 дней от начала лечения. При использовании дозы 800 мг/сут. подобная динамика наблюдалась лишь спустя месяц лечения. Полученный эффект отмечался на протяжении всего курса терапии и сохранялся через два месяца после ее окончания. Кроме того, к концу курса у пациентов, получавших 1200 мг/сут. адеметионина, наблюдались достоверное снижение уровня сывороточного холестерина и тенденция к снижению уровня триглицеридов. Также при приеме адеметионина было отмечено достоверное снижение частоты диспептического и астенического синдромов и тенденция к уменьшению выраженности ультразвуковых признаков стеатоза. Таким образом, были получены данные об эффективности Гептрала®, при этом более быстрый и лучший результат достигался назначением его в более высокой дозе – 1200 мг/сут. [19, 23].

В двух постмаркетинговых исследованиях по изучению эффективности терапии препаратом адеметионин (Гептрал®), назначаемом перорально в дозах 800–1200 мг в сутки в течение шести недель [20] или в виде степ-терапии [21] у пациентов с НАЖБП и холестазом (в том числе со стадией цирроза печени) в рамках рутинной клинической практики, результатом терапии явилось достоверное уменьшение клинических симптомов, уровней общего и конъюгированного билирубина, активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, начиная с 14-го дня терапии [21]. Кроме того, лечение привело к статистически значимому снижению таких экономически значимых параметров, как количество дней нетрудоспособности и число визитов к врачу [20].

Следует обратить внимание на нейропротективный эффект препарата Гептрал®, позволяющий купировать неспецифические симптомы у пациентов с НАЖБП, что выгодно отличает его от других классов гепатопротекторов [22].

Неоспоримым преимуществом является широкая линейка лекарственных форм препарата Гептрал® (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 400 мг/500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного

и внутримышечного введения), позволяющая подобрать схему терапии в зависимости от тяжести заболевания и веса пациента.

#### Заключение

Адеметионин является плеiotропной молекулой, обеспечивающей патогенетический подход в терапии неалкогольной жировой болезни печени. Клиническим преимуществом препарата является быстрый терапевтический эффект в купировании лабораторной и клинической симптоматики у пациентов с НАЖБП.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011. № 34. P. 274–285.
- Younossi Z.M., Stepanova M., Negro F., Hallaji S., Younossi Y., Lam B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine.* 2012. № 91. P. 319–327.
- Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E., Andreoletti M., Colli A., Vanni E. et al. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology.* 2008. № 48. P. 792–798.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в российской федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 31–41.
- Barrera F., George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis.* 2014. № 18. P. 91–112.
- Chiu S., Sievenpiper J.L., de Souza R.J., Cozma A.I., Mirrahimi A., Carleton A.J., et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014. № 68. P. 416–423.
- Gerber L., Otgonsuren M., Mishra A., Escheik C., Binerdinc A., Stepanova M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012. № 36. P. 772–781.
- Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита обоснование, эффективность, безопасность. *Тер. арх.* 2007. № 8. С. 88–92.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. 2015. 29 с.

- Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: М-Вести, 2005. С. 205.
- Mato J.M., Lu S.C. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. *Hepatology.* 2007. Vol. 45 (5). P. 1306–1312.
- Finkelstein J.D. Metabolic regulatory properties of S-adenosyl-methionine and S-adenosylhomocysteine. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007. Vol. 45 (12). P. 1694–1699.
- Lieber C.S. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76 (suppl.). P. 1183–1187.
- Martinez-Chantar M.L., Garcia-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76 (5). P. 1177–1182.
- Colell A., Garcia-Ruiz C., Miranda M. et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. *Gastroenterology.* 1998. Vol. 115. № 6. P. 1541–1551.
- Song Z., Zhou Z., Chen T. et al. S-adenosylmethionine (S-AdoMet) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2003. Vol. 14. № 10. P. 591–597.
- Martinez-Chantar M.L., Corrales F. J., Martinez-Cruz L.A. et al. Spontaneous oxidative stress and liver tumors in mice lacking methionine adenosyltransferase 1A. *The FASEB Journal.* 2002. Vol. 16. № 10. P. 1292–1294.
- Webster C.R., Boria P., Usechak P., Anwer M.S. S-adenosylmethionine and cAMP confer differential cytoprotection against bile acid-induced apoptosis in canine renal tubular cells and primary rat hepatocytes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 2002. Vol. 3. № 4. P. 474–484.
- Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Марченко Н. В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010. Т. 9. № 1. С. 3–10, 44.
- Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. Heptral (ademetionin) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases due to non-alcoholic liver disease: results of a multicenter observational study in India. *Journal of the Indian Medical Association.* 2013. Vol. 111. № 12. P. 856–859.
- Prospective multicenter observational program to characterize the patient population with cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease (hepatic steatosis) receiving Heptral in the Russian Federation / Abbott Laboratories (Abbott) / Program Report R&D/13/766 / Protocol P12–715 (информация предоставляется по запросу компании Abbott LLC).
- Anup Sharma et al. S-Adenosylmethionine (S-AdoMet) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. *J Clin Psychiatry.* 2017. № 78 (6). P. 656–667.
- Райхельсон К.Л. и др. НАЖБП: перспективы лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 138 (2). P. 97–102.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРАММОНИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ НА ДОЦИРРОТИЧЕСКОЙ СТАДИИ

С. А. Алексеенко<sup>1</sup>, Е. А. Агеева<sup>2</sup>, О. П. Полковникова<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск,

<sup>2</sup>КГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 3», г. Хабаровск,

#### Введение

Аммиак является токсичным соединением, находящимся в крови в норме в относительно небольших концентрациях (11,0–35,0 мкмоль/л). Основной диагностический признак гипераммониемии – повышение уровня аммиака в крови. Существуют различные методы определения аммиака: титриметрические, ионометрические, ферментативные (уреазные), микродиффузия. Недостатками наиболее широко используемого в лабораторной диагностике энзиматического метода определения аммиака в крови являются: трудоемкость, необходимость в нахождении пробы крови в режиме охлаждения, проведение измерения уровня аммиака в крови в кратчайшие сроки после забора крови, так как концентрация аммиака в пробирке

увеличивается прямо пропорционально времени хранения пробы [1].

Центральная роль в метаболизме аммиака принадлежит печени. Снижение способности печени к образованию мочевины, а также шунтирование аммиака из портального кровотока по коллатералям у больных с циррозом печени приводит к выраженной гипераммониемии. Вариациями прохождения аммиака через гематоэнцефалический барьер можно объяснить отсутствие строгой взаимосвязи между уровнем аммиака в артериальной крови и степенью тяжести печеночной энцефалопатии, которая, однако, наблюдается при сравнении больших групп пациентов [2, 3]. К повышению уровня аммиака в крови могут приводить инфекции, обусловленные уреазо-продуцирующими бактериями

(*Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii* и др.), онкогематологические заболевания (множественная миелома), трансплантация органов, лекарственные препараты (5-фторурацил, вальпроевая кислота, салицилаты, глюкокортикоиды и др.), желудочно-кишечные кровотечения, тотальное парентеральное питание, тяжелые физические нагрузки, наследственные заболевания [4].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени нередко отмечается гипераммониемия при отсутствии клинических признаков печеночной энцефалопатии [5]. Гипераммониемия может развиваться у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии [6]. Раннее выявление гипераммониемии имеет важное клиническое значение. Гипераммониемия является причиной не только развития печеночной энцефалопатии. Получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии гипераммониемии на звездчатые клетки печени человека, что может способствовать прогрессированию портальной гипертензии и фиброза печени [7].

В связи с этим представляет интерес использование препаратов, снижающих уровень аммиака в крови, с целью предупреждения прогрессирования фиброза в печени, обусловленного гипераммониемией. Пероральная форма L-орнитина-L-аспартата (LOLA) снижает уровень аммиака в крови и имеет перспективы антифибротического действия в печени [8–13].

**Целью настоящей работы** являлись оценка частоты выявления гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени, проведение сравнительного исследования уровня аммиака в крови человека двумя различными методами – энзиматическим методом (Biolabo, Франция) на биохимическом анализаторе SAT-450 (Италия) и методом микродиффузии на аппарате PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY, Япония), оценка эффективности пероральной формы LOLA (Гепа-Мерц) при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

#### **Материалы и методы**

Для установления частоты выявления гипераммониемии нами проанализированы методом сплошной выборки показатели аммиака в крови у 120 пациентов с хроническими заболеваниями печени в возрасте от 18 до 70 лет (38 мужчин, 82 женщины), впервые сдавших кровь на этот анализ в поликлинике № 3 г. Хабаровска. Стадию фиброза определяли методом эластографии на аппарате «Фиброскан».

В 95 случаях (10 здоровых добровольцев – двое мужчин и восемь женщин; 85 пациентов с хроническими заболеваниями печени – 21 мужчина и 64 женщины в возрасте от 25 до 70 лет) проведены одновременные параллельные исследования уровня аммиака в крови двумя различными методами – энзиматическим методом (Biolabo, Франция) на биохимическом анализаторе SAT-450 (Италия) и методом микродиффузии на аппарате PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY, Япония). Для исследования уровня аммиака в плазме крови на биохимическом анализаторе SAT-450 (Италия) энзиматическим методом (Biolabo, Франция) забор крови проводился из вен без стаза в пробирку через дренажную трубку, затем закупоренная пробирка помещалась на лед и центрифугировалась в течение 15 минут. В полученной плазме немедленно выполнялось определение уровня аммиака. При энзиматическом методе обязательно ежедневно проводилась калибровка при-

бора. Для измерения уровня аммиака в крови с помощью портативного прибора PocketChem BA PA-4140 (Arkray, Япония) бралась капля капиллярной крови из пальца, время получения результата составляло 3 мин 20 сек. Работа прибора основана на методе микродиффузии. Метод измерения изменения окраски тест-полоски – фотометрический. В анализаторе выполнялась автоматическая калибровка.

Также нами были обследованы 37 пациентов (11 мужчин и 26 женщин, средний возраст  $42,5 \pm 6,8$  года) с хроническими заболеваниями печени (16 – с хроническим вирусным гепатитом «С», 21 – с жировой болезнью печени) с гипераммониемией, минимальной степенью активности, стадией фиброза 1–2 (по данным эластометрии), находившихся на лечении в поликлинике № 3 г. Хабаровска. Длительность первого курса лечения LOLA в дозе 3 г per os 3 раза в сутки составила 4 недели. Концентрация ионов аммиака в венозной крови определяли энзиматическим методом (BIOLABO REAGENTS, Франция) (норма = 11–35 мкмоль/л) до и после первого курса лечения. Группу сравнения составили 17 практически здоровых добровольцев, у которых определяли уровень аммиака в крови.

Через шесть месяцев после первого курса лечения LOLA у всех 37 пациентов исследовали уровень аммиака в крови. У больных с вновь выявленной гипераммониемией провели второй курс лечения LOLA в дозе 3 г per os 3 раза в сутки по 10 дней каждого месяца в течение трех месяцев. Контрольное определение уровня аммиака в крови проводили через три месяца от начала второго курса лечения LOLA.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ Microsoft Office 2013 (Excel) и Biostat-2000. Достоверность разности двух средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента, в случае повторных измерений использован парный критерий. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения ( $\bar{x} \pm m$ ).

#### **Результаты и их обсуждение**

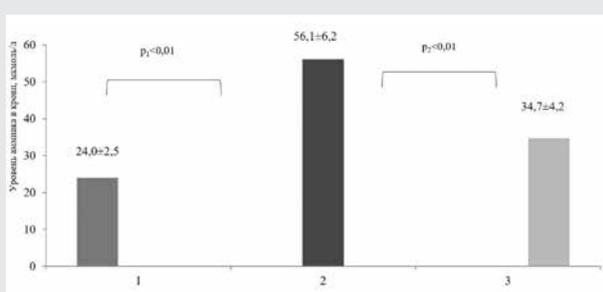
У 63 (52,5%) из 120 пациентов с хроническими заболеваниями печени, впервые сдавших кровь на этот анализ, была выявлена гипераммониемия. Стадия фиброза 0–2 выявлена у 79 (65,8%) из 120 пациентов. Из них у 33 пациентов (41,8%) выявлена гипераммониемия. Стадия фиброза 3–4 установлена у 41 пациента (34,2%) из 120. Из них у 30 пациентов (73,2%) выявлена гипераммониемия. Большой интерес представляет группа пациентов со стадией фиброза 0. Из 57 пациентов со стадией фиброза 0 у 20 (35,1%) выявлена гипераммониемия. Полученные нами результаты подтверждают возможность развития гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии, что согласуется с данными других авторов [5, 14].

Таким образом, мы видим, что гипераммониемия встречается достаточно часто, более чем у половины обследованных больных, служит фактором риска развития осложнений и прогрессирования заболевания. Эта категория больных нуждается в более глубоком обследовании с целью выявления причин гипераммониемии и проведения обоснованного лечения.

В связи с высокой частотой выявления гипераммониемии возникал вопрос о возможной лабораторной ошибке в проведении исследования уровня аммиака в крови

энзиматическим методом. Для исключения этого фактора нами в 95 случаях (10 здоровых добровольцев и 85 пациентов с хроническими заболеваниями печени) были проведены одновременные параллельные исследования уровня аммиака в крови двумя различными методами – энзиматическим методом (Biolabo, Франция) на биохимическом анализаторе SAT-450 (Италия) и методом микродиффузии на аппарате PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY, Япония). У здоровых добровольцев уровень аммиака при определении двумя методами был в пределах нормы. Сравнительный анализ полученных результатов определения уровня аммиака в крови у 85 пациентов при использовании двух разных методов (энзиматический и микродиффузии) показал высокую степень корреляции (коэффициент корреляции 0,97), что свидетельствует о сопоставимости и достоверности этих методов.

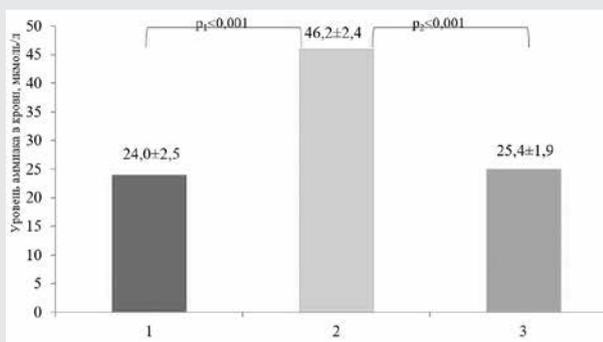
Для изучения возможностей коррекции гипераммониемии нами было проведено исследование с оценкой эффективности LOLA у 37 пациентов с хроническими заболеваниями печени. У 17 практически здоровых лиц уровень аммиака в крови составил  $24,0 \pm 2,5$  мкмоль/л (в пределах нормы), у 37 пациентов с гипераммониемией уровень исходно был повышен до  $56,1 \pm 6,2$  мкмоль/л (различия показателей аммониемии между этими группами статистически достоверны –  $p_1 < 0,01$ ). После проведенного в течение че-



**РИС. 1.**

**Уровень аммиака в крови: первый курс лечения LOLA.**

1 – практически здоровые лица ( $n = 17$ ); 2 – пациенты с гипераммониемией до 1-го курса лечения LOLA ( $n = 37$ ); 3 – пациенты с гипераммониемией после 1-го курса лечения LOLA ( $n = 37$ ).



**РИС. 2.**

**Уровень аммиака в крови: определение в динамике.**

1 – практически здоровые лица ( $n = 17$ ); 2 – пациенты с гипераммониемией через шесть месяцев после окончания 1-го курса лечения LOLA ( $n = 12$ ); 3 – пациенты с гипераммониемией через три месяца от начала 2-го курса лечения LOLA ( $n = 12$ ).

тырех недель первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови у 37 пациентов с гипераммониемией достоверно снизился до  $34,7 \pm 4,2$  мкмоль/л ( $p_2 < 0,01$ ) (рис. 1).

Пероральная форма LOLA показала свою эффективность при проведении курса лечения в дозе 3 г 3 раза в сутки в течение четырех недель.

Через шесть месяцев после проведенного первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови сохранился в пределах нормы у 25 пациентов. У 12 пациентов (32,4%) выявлена гипераммониемия –  $46,2 \pm 2,4$  мкмоль/л. Гипераммониемия является ведущим фактором развития и прогрессирования печеночной энцефалопатии и, возможно, основываясь на полученных экспериментальных данных британских ученых, существенным фактором прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени [3, 4, 7, 13, 15].

У 12 больных с вновь выявленной гипераммониемией был проведен второй курс лечения LOLA в дозе 3 г per os 3 раза в сутки по 10 дней каждого месяца в течение трех месяцев.

При контрольном определении через три месяца от начала второго курса лечения LOLA уровень аммиака в крови снизился до  $25,4 \pm 1,9$  мкмоль/л ( $p_4 < 0,001$ ) (рис. 2). Наши результаты согласуются с данными других авторов [6, 8].

В связи с этим применение гипоаммониемических средств (LOLA) при хронических заболеваниях печени получает новое обоснование. Необходимо дальнейшее изучение клинического значения раннего выявления гипераммониемии, контроля уровня аммиака в крови в динамике и коррекции гипераммониемии повторными курсами лечения LOLA с целью предупреждения прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени.

#### Выводы

1. Гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

2. Сравнительный анализ полученных результатов определения уровня аммиака в крови при использовании двух разных методов (энзиматического и микродиффузного) показал высокую степень корреляции (коэффициент корреляции 0,97), что свидетельствует о сопоставимости и достоверности этих методов.

3. Определение уровня аммиака в крови методом микродиффузии с помощью экспресс-анализатора PocketChem BA PA-4140 имеет важные преимущества в сравнении с энзиматическим методом (быстрота, достоверность, ценовая доступность, возможность диагностики у постели больного).

4. Пероральная форма LOLA в разных вариантах курсового лечения (в течение четырех недель и по 10 дней каждого месяца в течение трех месяцев) эффективно снижает уровень аммиака в крови.

5. У 32,4% пациентов наблюдалось рецидивирующее течение гипераммониемии.

6. Раннее выявление гипераммониемии, контроль уровня аммиака в крови в динамике и коррекция гипераммониемии повторными курсами лечения LOLA представляет интерес для дальнейшего изучения возможности предупреждения прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени у больных с диффузными заболеваниями печени на доцирротической стадии.

Список библиографических ссылок можно получить по запросу в редакции.



## ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

А. А. Янышев, А. В. Базаев, А. И. Абелевич, Е. Э. Бабушкина,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Янышев Алексей Анатольевич – e-mail: lex565@yandex.ru*

Дата поступления  
05.03.2019

**Введение.** Язвенный колит (ЯК) – идиопатическое аутоиммунное заболевание толстой кишки неизвестной этиологии, которое характеризуется рецидивирующим и перемежающимся воспалением с изъязвлением слизистой оболочки. При тяжелом течении часто возникает жизнеугрожающее состояние, требующее мультидисциплинарного подхода с участием гастроэнтеролога и хирурга. Приблизительно у 25–30% пациентов с ЯК именно хирургическое лечение играет ключевую роль. Сроки операции зависят от эффективности консервативной терапии и определенно влияют на общий исход лечения. Отсрочка хирургического вмешательства, особенно у тяжелых, «критических» пациентов, ассоциируется с повышенным риском послеоперационных осложнений и летальности. **Цель работы:** анализ результатов хирургического лечения пациентов с язвенным колитом и недифференцируемым колитом тяжелого течения. **Материалы и методы.** Ретроспективно были проанализированы данные 15 пациентов в возрасте от 19 до 83 лет, оперированных в клинике им. А. И. Коженикова в период с января 2013 по май 2017 г. по поводу тяжелого язвенного колита. **Результаты.** Большинству пациентов (11 больных) операция была выполнена в плановом и срочном порядке, и основными показаниями были неэффективность консервативного лечения. Преимущественно выполнялись радикальные операции большого объема, как правило, с наложением илеостомы. В раннем послеоперационном периоде умерло два пациента, экстренно оперированных по поводу токсической дилатации и перфорации кишки. **Выводы.** Своевременное выполнение радикальной операции по поводу тяжелого язвенного колита может позволить избежать грозных кишечных осложнений. Соблюдение оптимального объема и техники вмешательств способно улучшить непосредственные результаты, снизить частоту развития периоперационных осложнений у пациентов высокого риска.

**Ключевые слова:** язвенные колит, колпроктэктомия, колэктомия, воспалительные заболевания кишечника.

## SURGICAL TREATMENT OF HIGH-RISK PATIENTS WITH SEVERE ULCERATIVE COLITIS

A. A. Yanishev, A. V. Bazaev, A. I. Abelevich, E. A. Babushkina,

FSBEI HE «Pryvolzhsky Research Medical University», Nizhny Novgorod, Russian Federation

*Yanishev Alexey Anatolievich – e-mail: lex565@yandex.ru*

**Introduction.** Ulcerative colitis (UC) is an idiopathic autoimmune disease of the colon of unknown etiology, which is characterized by recurrent and intermittent inflammation with ulceration of the mucous membrane. In severe course often, a life-threatening condition requires a multidisciplinary approach with the participation of a gastroenterologist and surgeon. In approximately 25–30% of patients with UC, surgical treatment plays a key role. The timing of the operation depends on the effectiveness of conservative therapy and definitely affect the overall outcome of treatment. Postponing surgery, especially in severe, «critical» patients, is associated with an increased risk of postoperative complications and mortality. **Purpose of the study** is to analyze the results of surgical treatment of patients with ulcerative colitis and undifferentiated severe colitis. **Materials and methods.** The data of 15 patients aged from 19 to 83 operated in the period from January 2013 to May 2017 about severe ulcerative colitis. **Results.** The majority of patients (11 patients) underwent surgery on a planned and urgent basis, and the main indications were the ineffectiveness of conservative treatment. Mainly performed radical operations of large volume, usually with the imposition of ileostomy. In the early postoperative period, two patients died, urgently operated for toxic dilation and perforation of the intestine. **Conclusions.** Timely implementation of radical surgery for severe ulcerative colitis can avoid severe intestinal complications. Compliance with the optimal volume and technique of interventions can improve immediate results; reduce the incidence of perioperative complications in high-risk patients.

**Key words:** ulcerative colitis, colproctectomy, colectomy, inflammatory bowel disease.

Язвенный колит (ЯК) – идиопатическое аутоиммунное заболевание толстой кишки неизвестной этиологии, которое характеризуется рецидивирующим и перемежающимся воспалением с изъязвлением слизистой оболочки. Отсутствие специфической причины заболевания обуславливает неспецифический характер лечения. Данная патология чаще всего манифестирует во втором или третьем десятилетии жизни, проявляясь болью в животе, диареей, гематошизией и потерей веса [1].

При тяжелом течении часто возникает жизнеугрожающее состояние, требующее мультидисциплинарного подхода с участием гастроэнтеролога и хирурга. Несмотря на то, что в большинстве случаев лечением первой линии является медикаментозная терапия, приблизительно у 25–30% пациентов с ЯК именно хирургическое лечение играет ключевую роль [2]. В случае неэффективности консервативного лечения, тяжелой дисплазии кишечного эпителия или малигнизации псевдополипов обсуждаются показания к колэктомии

или колпроктэктомии с формированием постоянной илеостомы, илеоанального или илеоанально-резервуарного анастомоза. При возникновении кишечных осложнений, например токсической дилатации, перфорации ободочной кишки или кишечного кровотечения, операцией выбора может являться колэктомия с сохранением прямой кишки и ректосигмоидного перехода.

Сроки операции зависят от эффективности консервативной терапии и определенно влияют на общий исход лечения. Отсрочка хирургического вмешательства, особенно у тяжелых, «критических» пациентов, ассоциируется с повышенным риском послеоперационных осложнений и летальности [3].

**Цель работы:** ретроспективный анализ результатов хирургического лечения пациентов с язвенным колитом и недифференцируемым колитом тяжелого течения.

#### Материалы и методы

За период с 2013 по 2017 г. в ГБУЗ НО НОКБ им. Н. А. Семашко получили лечение 337 пациентов со среднетяжелой или тяжелой формой язвенного колита хронически рецидивирующего или непрерывного течения. Основными внекишечными проявлениями заболевания явились железодефицитная анемия, периферический артрит и анкилозирующий сакроилеит.

В ходе обследования и лечения, а также при анализе данных каждый случай язвенного колита классифицировался по характеру течения, наличию осложнений, а также по протяженности течения согласно Монреальской классификации. При наличии обострения тяжесть атаки определялась согласно критериям Truelove – Witts.

Помимо сбора жалоб, анамнеза и клинического осмотра все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее ультразвуковое исследование органов брюшной полости и рентгенологическое исследование. Фиброколоноскопия как золотой стандарт определения распространенности и активности заболевания выполнялась всем поступившим, за исключением больных с выраженными кишечными осложнениями. Для выявления особенностей метаболических изменений всем пациентам выполнено лабораторное биохимическое исследование. Проводимая терапия включала месалазин, топические или системные глюкокортикостероиды, по показаниям – биологическую терапию.

Всего оперативное лечение было выполнено 15 пациентам (4,5%). В группе оперированных больных было 10 мужчин и 5 женщин в возрасте от 19 до 74 лет, средний возраст составил 45,7 года. По данным фиброколоноскопии и гистологического исследования послеоперационного материала, у 13 пациентов имело место тотальное поражение ободочной кишки, или панколит, у двух – левосторонний колит. Диагноз был гистологически верифицирован у 12 больных, у трех пациентов морфологическая картина совпадала с болезнью Крона и заболевание определялось нами как недетерминированный или недифференцируемый колит.

#### Результаты исследования

Большинству пациентов (11 больных) операция была выполнена в плановом и срочном порядке, и основными показаниями были неэффективность консервативного лечения, гормональная резистентность и неэффективность биологической терапии инфликсимабом или адалимумабом.

В экстренном порядке прооперировано четверо пациентов с кишечными осложнениями тяжелого язвенного колита, возникшего в процессе длительного лечения системны-

ми стероидными препаратами, иммуносупрессорами в сочетании с биологической терапией. Поводами для ургентного лечения послужили токсическая дилатация, перфорация ободочной кишки и кишечное кровотечение.

Общее количество оперированных пациентов и характер операций представлены в таблице. Из таблицы следует, что в большинстве случаев выполнялись радикальные операции большого объема, преимущественно с наложением илеостомы.

#### Обсуждение

В зависимости от тяжести состояния пациентов, наличия осложнений и показаний к операции выполнялись различные хирургические вмешательства. Так как стандартом лечения ЯК является удаление ободочной кишки, при элективном оперативном лечении предпочтительным объемом операции была колпроктэктомия. Данная операция с формированием концевой илеостомы по Brooke выполнена пяти пациентам.

В одном наблюдении колпроктэктомия произведена с использованием лапароскопического доступа. Все увеличивающаяся доказательная база свидетельствует, что при наличии достаточной квалификации хирурга проведение лапароскопической операции по поводу язвенного колита безопасно даже в экстренных ситуациях [5, 6]. Одна колпроктэктомия с формированием постоянной илеостомы выполнена по поводу токсической дилатации толстой кишки в экстренном порядке. Полное удаление толстой кишки, хоть и является одним из общепризнанных вариантов лечения, однако его выполнение даже при плановом оперативном лечении не всегда целесообразно ввиду особенностей клинической ситуации и тяжести состояния. Так, одному пациенту, которому изначально планировалось выполнение КПЭ, ввиду выраженной интраоперационной кровоточивости тканей выполнена колэктомия с резекцией прямой кишки по типу Гартмана. Двум другим пациентам с недетерминированным левосторонним колитом и псевдополипозом выполнена левосторонняя гемиколэктомия: одному открытым, а другому – лапароскопическим доступом.

При операциях с сохранением прямой кишки культя ее формировалась на уровне мыса с сохранением нижней мезентериальной артерии.

Колэктомия, выполненная восьми пациентам, в семи случаях завершилась созданием концевой илеостомы. У трех пациентов, оперированных данным способом, вмешательство выполнено в экстренном порядке по поводу токсической дилатации, перфорации толстой кишки и кишечного кровотечения соответственно. Данное вмешательство считается обоснованным не только при экстренной ситуации, но и у пациентов группы риска, получающих высокие дозы стероидов и иммуносупрессоров, а также у молодых пациенток, планирующих беременность [7]. Купировав обусловленную колитом нагрузку на организм и устранив метаболические нарушения, данный вид вмешательства позволил улучшить

#### ТАБЛИЦА.

##### Виды оперативных вмешательств

Наименование операции	Число пациентов
Колпроктэктомия, илеостомия	5
Колэктомия, илеостомия	7
Колэктомия, илеоректоанастомоз	1
Левосторонняя гемиколэктомия	2
Всего:	15

общее состояние пациентов, тем самым предоставив время для принятия взвешенного решения о последующем проведении реконструктивной операции или сохранении постоянной илеостомы. Данная тактика также позволяет в последующем уточнить диагноз и исключить болезнь Крона. В нашей группе пациентов второй этап лечения выполнен у троих больных. При этом у двух пациентов была выполнена экстирпация культи прямой кишки по поводу тяжелой дисплазии и продолжающегося воспаления.

Удаление культи прямой кишки является сложной операцией с потенциальным риском хирургических осложнений, включая медленное заживление промежностной раны и риск половой дисфункции как у женщин, так и у мужчин [8]. В нашей выборке у одной пациентки при экстирпации культи прямой кишки, у которой произошло интраоперационное повреждение влагалища, в раннем послеоперационном периоде возникло влагалищное кровотечение, для останова которого потребовалось выполнить тампонаду. В то же время сохраняемая прямая кишка может вызывать существенное снижение качества жизни в сочетании с повышенным риском развития онкологического процесса [9, 10]. Учитывая вышеописанные факторы, а также принимая во внимание предпочтение самих больных, у трех пациентов принято решение отказаться от второго этапа лечения с рекомендацией проходить стандартные контрольные исследования сохраненной прямой кишки.

У двух молодых женщин после колэктомии выполнено формирование илеоректального анастомоза (ИРА) в ходе одно- и двухэтапного лечения. В ходе трех когортных исследований было убедительно показано, что у женщин как с илеоанальным резервуарным анастомозом, так и после колопроктэктомии с концевой илеостомой снижается способность к зачатию и вынашиванию беременности [11]. Причиной, по-видимому, является выраженный спаечный процесс в малом тазу с вовлечением маточных труб. Степень этого снижения может достигать 70% [12]. В то же время имеются надежные данные, указывающие на отсутствие снижения способности к зачатию после создания илеоректального анастомоза [13]. Кроме того, преимуществом ИРА является то обстоятельство, что данный вид операций не нарушает функцию анального сфинктера, обеспечивая удовлетворительные функциональные результаты [14]. После операции пациенткам было рекомендовано выполнять мероприятия по скринингу рака прямой кишки согласно национальным клиническим рекомендациям.

Послеоперационные осложнения имели место у двух пациентов, среди них уже указанное выше интраоперационное повреждение влагалища и отсроченное влагалищное кровотечение а также, в одном случае имела место фиксированная эвентрация.

В раннем послеоперационном периоде умерло два пациента. Одна из умерших – женщина 29 лет – была экстренно оперирована в день поступления по поводу токсической дилатации ободочной кишки вследствие язвенного колита тяжелого течения. Ей была выполнена колпроктэктомия, илеостомия. В течение предшествующих шести лет пациентка получала полный спектр специфической терапии, включая гормональную и биологическую, периоды ремиссии не превышали 2–3 месяцев, от плановой операции отказывалась. Смерть наступила на 7-е сутки после колпроктэктомии, причина – острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Вторая умершая, женщина 26 лет, была оперирована в плановом порядке по поводу тяжелого гормонально резистентного язвенного колита хронического непрерывного течения на фоне тяжелой анемии, лихорадки и гипопропротеинемии. Ей была выполнена лапароскопическая колэктомия, илеостомия. На 24-е сутки после операции произошла перфорация подвздошной кишки, перитонит, в связи с чем была выполнена лапаротомия, резекция подвздошной кишки с реконструкцией илеостомы. Смерть наступила на 13-е сутки в связи с нарастающими явлениями полиорганной недостаточности на фоне продолжающегося перитонита, несмотря на полный спектр мероприятий по интенсивной терапии и реанимации.

#### Выводы

При ведении пациентов с тяжелыми формами ВЗК, а также для своевременной оценки показаний к оперативному вмешательству необходим мультидисциплинарный подход, стандартизация консервативного и хирургического лечения. Соблюдение оптимального объема и техники операций способно улучшить непосредственные результаты, снизить частоту развития периоперационных осложнений у пациентов высокого риска. Неблагоприятные результаты операций чаще всего связаны с развитием полиорганной недостаточности у больных, оперированных по поводу токсической дилатации ободочной кишки и распространенного перитонита. Своевременное выполнение радикальной операции в случаях неэффективности консервативного лечения может позволить избежать грозных кишечных осложнений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaiser A. McGraw-Hill Manual Colorectal Surgery Paperback. McGraw-Hill Professional. 2008.
2. Andersson P., Johan D. Söderholm. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Digestive diseases*. 2009. № 27 (3). P. 335–340.
3. Randall J. et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *British Journal of Surgery: Incorporating European Journal of Surgery and Swiss Surgery*. 2010. № 97 (3). P. 404–409.
4. Справочник по колопроктологии / под ред. проф. Ю.А. Шельгиной, проф. Л.А. Благодарного. «Литтерра», 2012. С. 460–522.
5. *Spravochnik po koloproktologii / pod red. prof. YU.A. Shelygina, prof. L.A. Blagodarnogo. «Litterra», 2012. S. 460–522.*
5. Holubar S.D. et al. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach?. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009. № 52 (2). P. 187–192.
6. Marceau C. et al. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery*. 2007. № 141 (5 (2)). P. 640–644.
7. Dignass A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012. № 6 (10). P. 991–1030.
8. May R.E. Sexual dysfunction following rectal excision for ulcerative colitis. *British Journal of Surgery*. 1966. № 53 (1). P. 29–30.
9. Böhm G., Sarah T. O'Dwyer. The fate of the rectal stump after subtotal colectomy for ulcerative colitis. *International journal of colorectal disease*. 2007. № 22 (3). P. 277–282.
10. Johnson W.R. et al. The risk of rectal carcinoma following colectomy in ulcerative colitis. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1983. № 26 (1). P. 44–46.
11. Olsen K.Ø. et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology*. 2002. № 122 (1). P. 15–19.
12. Johnson P. et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Diseases of the colon & rectum*. 2004. № 47 (7). P. 1119–1126.
13. Mortier P.-E. et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2006. № 30 (4). P. 594–597.
14. Elton C. et al. Mortality, morbidity and functional outcome after ileorectal anastomosis. *British journal of surgery*. 2003. № 90 (1). P. 59–65.

## ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКЦИИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ У ТРУДНОГО ПАЦИЕНТА С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГРЫЖЕЙ (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

В. В. Паршиков<sup>1,2</sup>, В. П. Градусов<sup>2</sup>, В. П. Козлова<sup>2</sup>, В. Г. Фирсова<sup>2</sup>, М. А. Сечкина<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская больница № 35», г. Н. Новгород

*Паршиков Владимир Вячеславович – e-mail: pv1610@mail.ru*

Дата поступления  
19.01.2019

**Введение.** Среди пациентов с послеоперационными грыжами наиболее сложную категорию больных представляют лица с большими, множественными дефектами и редукцией объема брюшной полости. Реконструкция брюшной стенки у таких пациентов базируется на использовании техники разделения компонентов, в ряде ситуаций выполняются резекционные вмешательства на кишечнике. Частота осложнений в этих случаях значительна, а проблема их прогнозирования, лечения и профилактики далека от разрешения. **Цель работы:** на клиническом примере изучить осложнения послеоперационного периода у трудного больного герниологического профиля, рассмотреть механизмы их развития, оценить эффективность методов лечения и наметить пути профилактики. **Материалы и методы.** Проведен анализ лечения пациента с гигантской грыжей, оперированного с использованием разделения компонентов и резекции кишечника. В послеоперационном периоде наблюдали внутрибрюшную гипертензию, острую дыхательную недостаточность, несостоятельность кишечного шва, флегмону брюшной стенки и деструктивный холецистит. Все витальные нарушения удалось купировать. Дана клиническая оценка перечисленным жизнеугрожающим осложнениям, мероприятиям дифференциальной диагностики и лечебному алгоритму. **Обсуждение.** Проведен критический анализ клинического случая, данные сопоставлены с современными литературными источниками с учетом возможных ошибок и полярных точек зрения. Приведены сведения клиник, обладающих максимальным накопленным в мире опытом таких операций, представлены результаты мета-анализов с высшими уровнями доказательности. Намечен план дальнейшего ведения пациента. **Заключение.** При планировании операции необходимо учитывать объективный статус грыженосителя, его анамнез, данные КТ и спектр нестандартных ситуаций, которые могут возникнуть во время вмешательства и в последующем. Следует рассмотреть альтернативные варианты хирургической тактики, детально планировать респираторную поддержку и ведение больного в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** грыжа, осложнения, протезирующая пластика, сепарация.

## LIFE-THREATENING COMPLICATIONS AFTER ABDOMINAL WALL RECONSTRUCTION IN A DIFFICULT PATIENT WITH GIANT INCISIONAL HERNIA (CLINICAL CASE ANALYSIS)

V. V. Parshikov<sup>1,2</sup>, V. P. Gradusov<sup>2</sup>, V. P. Kozlova<sup>2</sup>, V. G. Firsova<sup>2</sup>, M. A. Sechkina<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>FSBEI HE «Privolzhsky Research Medical University», Nizhny Novgorod, Russian Federation,

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod City Hospital № 35, Russian Federation

*Parshikov Vladimir Vyacheslavovich – e-mail: pv1610@mail.ru*

**Background.** Among patients with incisional hernia, the most difficult category is represented by persons with large, multiple defects and loss domain. The abdominal wall reconstruction based on components separation technique use, in some situations intestinal resection procedures are required. The frequency of complications in these cases is significant, and the problem of their prediction, treatment and prevention is far from being resolved. **Purpose of the study** is the analysis of clinical example of difficult hernia patient with postoperative complications, to consider the mechanisms of their development, to evaluate the effectiveness of treatment methods and to identify ways of prevention. **Materials and methods.** The treatment of a patient with a giant hernia operated on using components separation and bowel resection was analysed. In the postoperative period, intra-abdominal hypertension, acute respiratory failure, intestinal suture failure, abdominal wall suppuration and destructive cholecystitis were observed. All vital disturbances managed to stop. A clinical assessment of the listed life-threatening complications, measures of differential diagnosis and treatment algorithm is given. **Discussion.** A critical analysis of the clinical case was carried out, the data were compared with current literature sources taking into account possible errors and points of view. The data of clinics with the maximum accumulated experience of such operations in the world are presented, the results of meta-analyses with the highest levels of evidence are presented. **Conclusion.** For planning an operation, it is necessary the objective status of the hernia, its history, CT data. The range of possible surgical site events, respiratory failure and compartment syndrome during and after the surgery should be taken into account. Alternative surgical tactics, respiratory support and patient management in the postoperative period in detail should be consider.

**Key words:** hernia, complication, prosthetic repair, components separation.

### Введение

Послеоперационные грыжи относятся к заболеваниям, занимающим одно из первых мест в работе отделений общехирургического профиля. По разным данным, от 10 до 20% открытых абдоминальных вмешательств приводят к их образованию [1, 2]. Общепринятым методом закрытия дефектов брюшной стенки является протезирующая пластика, наиболее эффективным и распространенным ее вариантом – ретромускулярная имплантация сетки [3]. Особого внимания заслуживают пациенты с большими и сложными грыжами, лечение которых в ряде случаев выходит далеко за рамки руководств и Национальных рекомендаций. Последние не содержат однозначных указаний относительно методик операций у больных с большими дефектами брюшной стенки, редуцией истинного объема брюшной полости и ситуацией loss domain. Выбор варианта операции осуществляется индивидуально, в зависимости от ситуации. Единого подхода к лечению таких пациентов ведущими клиниками мира до настоящего времени не продемонстрировано. Одним из решений является сепарационная пластика. Описан целый ряд ее вариантов. Из способов передней сепарации (ACST – anterior components separation) наиболее эффективным решением является техника Ramirez [4], из методик задней сепарации (PCST – posterior components separation) – операция Новицкого (TAR – transversus abdominis release) [5–7]. В целом ряде публикаций подчеркнута сложность оказания помощи в рассматриваемой категории лиц, обращено внимание на высокий риск инфекционных, кардиоваскулярных, респираторных осложнений, возможность повышения внутрибрюшного давления (ВБД) и даже развития абдоминального компартмент-синдрома (АКС) [1, 4, 6–9].

**Цель работы:** на клиническом примере изучить осложнения послеоперационного периода у трудного больного герниологического профиля, рассмотреть возможные пути их развития, оценить эффективность методов лечения и наметить пути профилактики.

### Клинический случай

Пациент В., 56 лет, с послеоперационной грыжей больших размеров находился под наблюдением в хирургическом отделении больницы № 35 Нижнего Новгорода в 2018 г. В анамнезе закрытая тупая травма живота, разрыв сигмовидной кишки. 15 лет назад перенес лапаротомию, колостомию, санации брюшной полости, затем отсроченную колопластику. В послеоперационном периоде имела место несостоятельность толстокишечного анастомоза, сформировался каловый свищ, который существовал длительное время, закрылся спонтанно. Через год по поводу перфорации язвы желудка больному была выполнена лапаротомия, ушивание перфорации, о каких-либо осложнениях послеоперационного периода сведений нет. Сопутствующая патология: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, подагра, язвенная болезнь желудка, варикозная болезнь вен нижних конечностей. ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup>, курит. Имеются многокамерные послеоперационные грыжи. Внешний вид брюшной стенки пациента представлен на рис. 1 и 2.

По данным компьютерной томографии (КТ), более 50% объема органов брюшной полости расположены в грыжевых мешках. Данные КТ представлены на рис. 3 и 4. Площадь дефекта в медиальном сегменте брюшной стенки – 600 см<sup>2</sup>, в латеральном – 144 см<sup>2</sup>. В левой подвздошной области – небольшой абсцесс брюшной стенки, свищ сигмовидной кишки 2-го типа. Клинический случай НЗР1W1, Stage 4 [9]. Неоднократно осмотрен ведущими специалистами различных стационаров Нижнего Новгорода, однако от оперативного лечения консультировавшие пациента хирурги воздержались по вполне понятным объективным причинам. В хирургическом отделении больницы № 35 выполнены герниолапаротомия, адгезиолизис, правосторонняя гемиколэктомия, резекция подвздошной кишки, илеотрансверзостомия. Слева выявлен небольшой абсцесс брюшной стенки, в который дренировался свищ сигмовидной кишки, что потребовало иссечения участка брюшной стенки в левой подвздошной области с абсцессом и свищом, ушивание стенки сигмовидной кишки. Произведена сепарационная (Ramirez I) протезирующая пластика с ретромускулярным размещением эндопротеза, полная реконструкция медиального сегмента, абдоминопластика. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) – эртапенем, как рекомендовано [10].

Справа прием Ramirez удалось выполнить через тоннели в подкожной клетчатке (техника PUPS – paraumbilical perforator sparing), слева это осуществить не удалось из-за наличия большого количества рубцов и грубых изменений анатомического строения брюшной стенки, присутствия свища и абсцесса. Гемодинамические расстройства, а также нарушения вентиляции и оксигенации во время операции не наблюдались. Этапы вмешательства отражены



**РИС. 1.**  
Брюшная стенка больного,  
вид спереди.



**РИС. 2.**  
Брюшная стенка пациента,  
вид слева.



**РИС. 3.**  
Компьютерная томография,  
грыжа в медиальном сегменте  
брюшной стенки.



**РИС. 4.**  
Компьютерная томография,  
грыжа в латеральном  
сегменте брюшной стенки.



**РИС. 5.**  
*Вид дефекта брюшной  
стенки после завершения  
адгезиолиза, правосторонней  
гемиколэктомии,  
резекции подвздошной  
кишки и наложения  
илеотрансверзоанастомоза.*



**РИС. 6.**  
*Прием Ramirez справа выполнен  
через тоннель в подкожной  
клетчатке (вариант PUPS).*



**РИС. 7.**  
*Размещение эндопротеза  
ретромукулярно.*



**РИС. 8.**  
*Ушивание передних листов  
влагалищ прямых мышц  
живота.*



**РИС. 9.**  
*Реконструкция брюшной  
стенки завершена.*



**РИС. 10.**  
*Рентгенограмма легких,  
1-е сутки после операции.*



**РИС. 11.**  
*Рентгенограмма легких,  
6-е сутки после операции.*

на рис. 5–8. Сетка расположена ретромукулярно, прямые мышцы перемещены в физиологическую позицию, выполнена полная аппроксимация передних листков их влагилиц.

В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) реализован обычный для обширного шестичасового вмешательства протокол отлучения от респиратора сменой режимов PC-SIMV...PSV...CPAP на аппарате Bellavista с поэтапным снижением PEEP под контролем SaO<sub>2</sub> и EtCO<sub>2</sub>, успешным с первой попытки SBT-тестом и экстубацией через 8 часов после завершения вмешательства. В послеоперационном периоде через сутки манифестировала острая дыхательная недостаточность (ОДН), основными проявлениями которой были умеренная артериальная гипоксемия (PaO<sub>2</sub> 60 мм рт. ст.) и тахипноэ (24 в минуту) на фоне нормального pH (7,439), нормокапнии (PvCO<sub>2</sub> 43,1 мм рт. ст.) и отсутствия лабораторных признаков гипоперфузии (лактат – 0,86 ммоль/л). Динамика рентгенологической картины легких представлена на рис. 9 и 10, данные внутрибрюшного давления, измеренного методом I. Krop, – на рис. 11.

Явления ОДН расценены как следствие внутрибрюшной гипертензии, которая должна постепенно разрешиться, тем более, что функция кишечника восстановилась после 2-х суток. Однако клинично-лабораторная картина ОДН сохранялась, пациент оставался зависимым от ингалируемого потока кислорода. Рентгенологическое заключение по второму снимку – двусторонняя полисегментарная пневмония. Назначен курс респираторных фторхинолонов. С учетом альтернативных точек зрения на патогенез ОДН в данном случае, ex juvantibus больному начата CPAP-терапия, в результате которой уже через сутки все проявления дыхательной недостаточности полностью купированы, пациент переведен в палату хирургического отделения, стал вставать, ходить, самостоятельно питаться, а диагноз пневмонии был снят.

На 8-й день у пациента развилось другое жизнеугрожающее осложнение. Выявлен некроз участка кожного-подкожного лоскута слева, несостоятельность шва стенки сигмовидной кишки. Выполнены некрэктомия и пристеночная сигмостомия, проводились антибиотикотерапия, перевязки и санации раны. На 20-е сутки развилась флегмона брюшной стенки (рис. 13). Осуществлено ее дренирование, некрэктомия, двустольная десцендостомия. Проводилась целенаправленная терапия ИОХВ, актуальная флора была представлена Escherichia coli (чувствительна только к амоксиклаву и карбапенемам), двумя штаммами Pseudomonas aeruginosa (первый чувствителен только к цефепиму и полимиксину, второй – только к амикацину) и полирезистентным Acinetobacter lwoffii, другие компоненты интенсивной терапии – в соответствии с актуальными руководствами и рекомендациями. К 24-м суткам состояние больного удалось стабилизировать, пациент стал питаться и ходить. Ситуация и тактика ведения пациента обсуждена с проф. В. И. Белоконовым. В перспективе (отсроченно) рекомендовано закрытие свища 4-го типа с реконструкцией латерального сегмента, а позднее – операция по поводу свища 5-го типа.

Лечение дополнено NPWT (negative pressure wound therapy) в непрерывном режиме с давлением 125 мм рт. ст.,

исключая область кишечного свища. Динамика состояния раны представлена на рис. 14–16. Кишечный свищ закрылся, сетчатый эндопротез удалось полностью сохранить *in situ*. При выполнении контрольного ультразвукового исследования его положение расценено как корректное, каких-либо парапротезных жидкостных скоплений нет.

На 62-е сутки послеоперационного периода у больного развился острый обтурационный бескаменный холецистит с типичной ультрасонографической картиной (дилатация пузыря, утолщение и слоистая структура его стенки, перипузырный выпот), интоксикацией и гипертермией до 39,50. Консервативное лечение, в том числе с применением карбапенема 2-й группы без эффекта. С учетом особенностей текущего статуса пациента, недавно перенесенных операций и жизнеугрожающих осложнений принято решение о минимальном по объему и травматичности вмешательстве. Выполнена чрескожная чреспеченочная пункционная холецистостомия (ЧЧХС) под контролем УЗИ. Актуальная флора желчи – MDR патоген, *Streptococcus* группы G, резистентный ко всем бета-лактамам, фторхинолонам, аминогликозидам, макролидам, чувствительный к гликопептидам и тетрациклинам. Воспалительный процесс купирован, на контрольной фистулохолангиографии конкрементов нет, холедох не расширен, контраст свободно поступает в двенадцатиперстную кишку. Дренаж перекрыт, после периода наблюдения свободно удален. Через неделю у больного вновь развилась картина острого обтурационного холецистита. Вновь предпринята ЧЧХС, антибиотикотерапию решено не проводить из-за резистентности флоры. Удалось успешно купировать воспалительный процесс, пациент выписан в удовлетворительном состоянии с дренажом. Вопрос о дальнейшей тактике представляется неоднозначным. Предположительно больному предстоит выполнить холецистэктомия, далее рассмотреть вопрос о протезирующей пластике латерального сегмента брюшной стенки слева, затем осуществить закрытие десцендостомы.

### Обсуждение

Послеоперационный период у таких пациентов связан с крайне высоким риском осложнений. Попытки прогнозирования последних неоднократно предпринимались в хирургическом сообществе, в том числе и на самых высоких уровнях. По классификации С. С. Petro, Y. W. Novitsky (2016), частота ИОХВ у таких больных в крупных когортных исследованиях составляет 38,9% [9]. По данным американских и российских исследователей, у части больных, перенесших протезирующую пластику брюшной стенки по поводу больших грыж, даже оперированных с использованием техники разделения компонентов, наблюдается АКС [11]. Внутрибрюшная гипертензия у пациентов с сепарированной брюшной стенкой носит транзиторный характер, обычно купируется комплексом консервативных мероприятий и естественным растяжением брюшной стенки, так как последняя становится намного более эластичной и податливой после разделения ее компонентов во время операции. Исследователи совершенно оправданно считают данный вариант гипертензии перmissивным [11]. Тем не менее, авторы сообщают об особом риске и бо-

лее тяжелом течении АКС у лиц с потребностью в prolonged ИВЛ и существенной доле респираторных осложнений в таких случаях [11]. Значение уровней ВБД и критерии указанных состояний подробно описаны в литературе [12]. Следует обратить внимание, что в рассматриваемом случае возможно признать наличие у больного внутрибрюшной гипертензии в раннем послеоперационном периоде, что отражено на рис. 12, но сложно согласиться с диагнозом АКС (уровни ВБД не соответствуют международным определениям). Известно, что многие пациенты с большими грыжами имеют повышенное ВБД и адаптированы к этому. Однако в рассматриваемом случае пациент впервые за 15 лет оказался в позиции *supine* на операционном столе и далее в ОРИТ. Ранее он не мог лежать на спине по понятным причинам, следовательно, о какой-либо адаптации говорить нельзя. Безусловно, повышение ВБД имело клиническое значение. С другой стороны, в настоящем



**РИС. 12.**  
Динамика внутрибрюшного давления.



**РИС. 13.**  
Флегмона брюшной стенки.



**РИС. 14.**  
Состояние раны после флегмоны брюшной стенки.



**РИС. 15.**  
Система NPWT на брюшной стенке.



**РИС. 16.**  
Вид раны после курса лечения NPWT.

случае патогенез ОДН связан не только с перемещением внутренних органов и повышением ВБД, но и с распространенным ателектазированием. Оксигенотерапия без СРАР купировала гипоксемию и позволила стабилизировать состояние пациента, но не устранила причин ОДН, а использование СРАР позволило надежно купировать ОДН. При ретроспективном анализе складывается впечатление, что проведение ИВЛ во время операции и последующая респираторная терапия у таких пациентов требуют нестандартного подхода, более детального планирования и динамической коррекции. Диагностика варианта ОДН (пневмония, АКС, острый респираторный дистресс-синдром или ателектазирование) крайне важна, поскольку методики лечения носят взаимоисключающий характер [13]. Для верификации варианта ОДН здесь однозначно необходимы тщательный клинический анализ ситуации и КТ легких [13]. Стойкая гипоксемия на фоне ОДН и повышения ВБД – неблагоприятный фактор для пациента, перенесшего резекционный этап с вмешательством на тонкой и толстой кишке, кроме того, увеличивает риск ИОХВ. Осуществление вмешательства и наложение шва на двух участках толстой кишки являются существенным фактором риска и предиктором развития ИОХВ в варианте 3 (organ) и 4 (space) по классификации CDC [14, 15].

Отсутствие разгрузочной кишечной стомы следует также рассматривать как критерий риска. Вопрос о ее наложении может быть обсужден во время вмешательства, когда становится ясным объем операции на кишечнике и связанные с этим возможные проблемы послеоперационного периода. Длительное лечение в ОРИТ было необходимо, но такая ситуация ассоциирована с риском контаминации MDR-патогенами. Инфекция, вызванная *E. coli* в сочетании с нозокомиальной флорой, протекает особенно бурно при наличии девитализированных тканей (нарушение кровоснабжения кожно-подкожного лоскута). ACST в такой ситуации однозначно является фактором риска. Описанная в литературе частота осложнений после передней сепарации составляет от 9 до 82% [8]. Применение PUPS сокращает данный показатель соответственно до 3–27%, а технике TAR соответствует диапазон 5,4–45% [8]. Таким образом, операционной бригадой был выбран оптимальный вариант, однако намерение хирурга сохранить кровоснабжение за счет параумбиликальной группы перфорирующих сосудов иногда не может быть реализовано, либо эффект техники PUPS окажется недостаточным. В данном случае мероприятия по сохранению перфузии тканей справа были успешными, а слева их осуществить не удалось по объективным причинам. Увеличение продолжительности операции за счет предпочтения PCST рискованно в отношении ОДН, но в этом случае жизнеспособность кожно-подкожных лоскутов будет выше. Диссекция тканей в ходе PCST при наличии больших латеральных дефектов может быть крайне затруднена, при этом преимуществе задней сепарации перестают быть очевидными. В мета-анализах убедительных и достоверных различий по частоте осложнений между ACST и PCST не выявлено [7, 8]. Развитие острого бескаменного холецистита прогнозировать

было невозможно, предпочтение ЧХС необходимо оценить как верное, однако следует понимать, что данное вмешательство не всегда представляет собой окончательный вариант лечения.

#### Заключение

Пациенты с большими и множественными дефектами брюшной стенки и ситуацией loss domain, необходимостью выполнения обширного резекционного или реконструктивно-восстановительного этапа на кишечнике представляют собой проблемную категорию. Оказание помощи таким больным следует осуществлять мультидисциплинарной бригадой с максимальным уровнем подготовки в данном разделе хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии. При планировании операции и ведении послеоперационного периода необходимо учитывать объективный статус грыженосителя, его анамнез, данные КТ и весь спектр нестандартных ситуаций, которые могут возникать во время вмешательства и в последующем. Рассматривая альтернативные варианты хирургической тактики, следует учитывать возможность принятия следующих решений: коррекция объема операции на кишечнике, превентивная колостомия, разделение вмешательства на ряд этапов (отказ от одномоментной протезирующей пластики, выполнение реконструкции только одного сегмента брюшной стенки). Респираторная поддержка требует детального планирования, использования всего комплекса средств объективного контроля и динамической коррекции.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Deerenberg E.B., Timmermans L., Hogerzeil D.P., Sliker J.C., Eilers P.H., Jeekel J., Lange J.F. A systematic review of the surgical treatment of large incisional hernia. *Hernia*. 2015. № 19 (1). P. 89–101. doi: 10.1007/s10029-014-1321-x.
2. Vorst A.L., Kaoutzanis C., Carbonell A.M., Franz M.G. Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. *World J Gastrointest Surg*. 2015. № 7 (11). P. 293–305. doi: 10.4240/wjgs.v7.i11.293.
3. Köckerling F., Schug-Pass C., Scheuerlein H. What is the current knowledge about sublay/retro-rectus repair of incisional hernias? *Front Surg*. 2018. № 5. P. 47. doi: 10.3389/fsurg.2018.00047.
4. Naran S., Shakir S., Shestak K.C., Russavage J.M., Nguyen V.T. Components separation for abdominal wall reconstruction in the recalcitrant, high-comorbidity patient: a review of 311 single-surgeon cases. *Ann Plast Surg*. 2018. № 80 (3). P. 262–267. doi: 10.1097/SAP.0000000000001275.
5. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Паршаков А.А., Кузнецова М.В. Задняя сепарационная гермиопластика TAR при послеоперационных грыжах W3. *Пермский медицинский журнал*. 2017. № 1. P. 35–42.  
*Samartsev V.A., Gavrilov V.A., Parshakov A.A., Kuznetsova M.V. Zadnyaya separatsionnaya germioplastika TAR pri posleoperatsionnykh gryzhakh W3. Perm'skij meditsinskij zhurnal*. 2017. № 1. P. 35–42.
6. Novitsky Y.W., Fayeizadeh M., Majumder A., Neupane R., Elliott H.L., Orenstein S.B. Outcomes of posterior component separation with transversus abdominis muscle release and synthetic mesh sublay reinforcement. *Ann Surg*. 2016. № 264 (2). P. 226–232. doi: 10.1097/SLA.0000000000001673.
7. Scheuerlein H., Thiessen A., Schug-Pass C., Köckerling F. What Do We Know About Component Separation Techniques for Abdominal Wall Hernia Repair? *Front Surg*. 2018. № 5. P. 24. doi: 10.3389/fsurg.2018.00024

8. Cornette B., De Bacquer D., Berrevoet F. Component separation technique for giant incisional hernia: A systematic review. *Am J Surg.* 2018. № 215. P. 719–726. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.07.032.
9. Petro C.C., Novitsky Y.W. Classification of hernias. *Hernia surgery* / ed. Y.W. Novitsky). 2016. P. 15–21. DOI 10.1007/978-3-319-27470-6\_2.
10. Яковлев С.Я., Журавлева М.В., Проценко Д.Н. и др. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. *Consilium Medicum.* 2017. № 19 (7.1. Хирургия). С. 15–51.  
*Yakovlev S.YA., Zhuravleva M.V., Protsenko D.N. i dr. Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoj Terapii) pri okazanii stacionarnoj meditsinskoj pomoshhi. Metodicheskie rekomendatsii dlya lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij Moskvy. Consilium Medicum. 2017. № 19 (7.1. Khirurgiya). S. 15–51.*
11. Petro C.C., Raigani S., Favezizadeh M., Rowbottom J.R., Klick J.C. et al. Permissible Intraabdominal Hypertension following Complex Abdominal Wall Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2015. № 136 (4). P. 868–881. doi: 10.1097/PRS.0000000000001621.
12. Туктамышев В.С., Кучумов А.Г., Няшин Ю.И., Самарцев В.А., Касатова Е.Ю. Внутривентральное давление человека. *Российский журнал биомеханики.* 2013. № 1 (59). С. 22–31.  
*Tuktamyshev V.S., Kuchumov A.G., Nyashin YU.I., Samartsev V.A., Kasatova E.YU. Vnutribryushnoe davlenie cheloveka. Rossijskij zhurnal biomekhaniki. 2013. № 1 (59). S. 22–31.*
13. Гельфанд Б.Р., Ярощевский А.И., Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., Лапшина И.Ю., Гельфанд Е.Б. Паренхиматозная дыхательная недостаточность у больных в критических состояниях: всегда ли это острый респираторный дистресс-синдром? *Вестник интенсивной терапии.* 2014. № 4. С. 3–9.  
*Gel'fand B.R., Yaroshetskij A.I., Protsenko D.N., Ignatenko O.V., Lapshina I.YU., Gel'fand E.B. Parenkhimatoznaya dykhatel'naya nedostatochnost' u bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh: vsegda li ehto ostryy respiratornyj distress-sindrom? Vestnik intensivnoj terapii. 2014. № 4. S. 3–9.*
14. Bueno-Lledó J., Torregrosa-Gallud A., Sala-Hernandez A., Carbonell-Tatay F., Pastor P.G. et al. Predictors of mesh infection and explantation after abdominal wall hernia repair. *Am J Surg.* 2017. Vol. 213. № 1. P. 50–57. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.03.007.
15. El-Gazzaz G.H., Farag S.H., El-Sayd M.A., Mohamed H.H. The use of synthetic mesh in patients undergoing ventral hernia repair during colorectal resection: risk of infection and recurrence. *Asian J Surg.* 2012. Oct. № 35 (4). P. 149–153. doi: 10.1016/j.asjsur.2012.06.003.



УДК: 616.36-005.1-08:616.831-001

DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2019-1-68-75>

## НАРУШЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ СИНУСОИДНЫХ ГЕМОКАПИЛЛЯРОВ ПЕЧЕНИ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Л. В. Бояринова<sup>1</sup>, О. Д. Соловьева<sup>1</sup>, Г. А. Бояринов<sup>1</sup>, А. В. Дерюгина<sup>2</sup>, А. Д. Рыбинский<sup>1</sup>,  
Е. И. Яковлева<sup>1</sup>, О. В. Военнов<sup>1</sup>, Е. В. Мошина<sup>1</sup>, А. В. Полозова<sup>1,2</sup>, Н. А. Азов<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Грибоволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

**Бояринов Геннадий Андреевич** – e-mail: [boyarin46@mail.ru](mailto:boyarin46@mail.ru)

Дата поступления  
07.02.2019

**Цель:** оценить роль эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени в патогенезе сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза в остром периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ). **Материалы и методы.** Работа является клинико-экспериментальным исследованием. ЧМТ моделировали у животных и определяли количество тромбоцитов крови на 1-, 3-, 7-, 12-е сутки после альтерации. На 3-, 7- и 12-е сутки с момента нанесения ЧМТ в ультратонких срезах печени изучали структурные изменения синусоидных гемокapилляров (СК). У пациентов с тяжелой сочетанной ЧМТ исследовали систему гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое и тромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген, антитромбин-III (АТ-III), растворимые фибрин-мономерные комплексы, фибринолитическую активность плазмы и количество тромбоцитов в 1-е (при поступлении) и через 3, 7 и 10 суток после травмы. **Результаты.** Результаты электронно-микроскопического исследования СК печени показали, что на 3-и сутки посттравматического периода определяются выраженные повреждения эндотелиоцитов и внутрисинусоидальные нарушения микроциркуляции, которые усугубляются на 7-е сутки после травмы. Неполное восстановление кровотока и сохранение участков набухания и отека эндотелия отмечаются и через 12 суток после травмы. Количество тромбоцитов у крыс значительно снижается через сутки после ЧМТ, достигает максимума на 7-е и восстанавливается до значений интактных крыс на 12-е сутки посттравматического периода. Исследование системы гемостаза у пациентов с тяжелой сочетанной ЧМТ при поступлении в ОРИТ показало снижение активности антитромбина-III, фибринолитической активности плазмы, фибриногена и количества тромбоцитов, повышение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов в сочетании с гипокоагуляцией по данным коагуляционных тестов. На 3-и и 7-е сутки после травмы наблюдается активация коагуляционного каскада, которая сопровождается развитием гипокоагуляции, повышением концентрации РФМК, фибриногена, снижением АТ-III и тромбоцитов. На 10-е сутки течения травматической болезни у пациентов отмечается нормализация величин АЧТВ, ПТИ, антитромбина-III плазмы и количества тромбоцитов, а значения ПВ и ТВ остаются увеличенными. Сохраняется высокая концентрация РФМК и повышенный уровень фибриногена. **Заключение.** В острый период тяжелой ЧМТ наблюдается сочетание неспецифического системного нарушения структурно-функциональной целостности сосудистого эндотелия и активации свертывающей системы крови, что диктует необходимость целенаправленной профилактики и коррекции нарушений вышеуказанных звеньев системы регуляции агрегатного состояния крови в комплексном лечении травматической болезни.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, эндотелиоциты печени, гемостаз.

## DISTURBANCES OF THE ULTRASTRUCTURE OF ENDOTHELIOCYTES OF SINUSOID HEMOCAPILLARIES OF THE LIVER AND THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ACUTE PERIOD OF CRANIAL INJURY

L. V. Boyarinova<sup>1</sup>, O. D. Solov'eva<sup>1</sup>, G. A. Boyarinov<sup>1</sup>, A. V. Deryugina<sup>2</sup>, A. D. Rybinsky<sup>1</sup>,  
 E. I. Yakovleva<sup>1</sup>, O. V. Voennov<sup>1</sup>, E. V. Moshnina<sup>1</sup>, A. V. Polozova<sup>1,2</sup>, N. A. Azov<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>FSBEI HE «Pryvolzhsky Research Medical University», Nizhny Novgorod, Russian Federation,

<sup>2</sup>Lobachevsky University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

*Boyarinov Gennadij Andreevich – e-mail: boyarin46@mail.ru*

**Purpose of the study:** the role of endothelial cells of the sinusoidal capillaries of the liver in the pathogenesis of the vascular-platelet and coagulation units of the hemostasis system to assess the acute period of traumatic brain injury. **Materials and methods.** Work is a clinical experimental study. TBI was simulated in animals and the number of blood thrombocytes was determined at 1, 3, 7, 12 days after the alteration. Also on the 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> day after the application of TBI, structural changes in sinusoidal hemocapillaries (SH) were studied in ultrathin sections of the liver. The study of patients was conducted at the Semashko Hospital. Hemostasis systems were evaluated in patients by the indicators: activated partial thromboplastin time, prothrombin and thrombin time, prothrombin index, fibrinogen, antithrombin III, soluble fibrin-monomer complexes, plasma fibrinolytic activity, platelet count in 1-e (on admission) and 3, 7 and 10 days of treating patients. **Results.** The results of electron microscopic examination of the liver SH and intravascular changes revealed that pronounced damage to endotheliocytes and microcirculation disorders were determined in animals on the 3<sup>rd</sup> day of the post-traumatic period. These changes were aggravated on the 7<sup>th</sup> day after the injury. Partial restoration of blood flow and endothelium with the preservation of areas of its swelling and edema occurred 12 days after TBI. The number of platelets significantly decreased with a maximum change in the index by day 7 and recovered to the values of intact rats on the 12<sup>th</sup> day after TBI. The number of platelets decreased and coagulation hemostasis increased in patients with severe concurrent TBI on the 3<sup>rd</sup> and 7<sup>th</sup> day after injury compared to the reference intervals of the studied hemostasis parameters. **Conclusion.** In this way, a combination of non-specific systemic disorders of the structural and functional integrity of the vascular endothelium and activation of the blood coagulation system is observed in the acute period of severe TBI, which dictates the need for targeted prevention and correction of the above disorders in the complex treatment of patients.

**Key words:** traumatic brain injury, liver endotheliocytes, hemostasis.

### Введение

Острая черепно-мозговая травма (ЧМТ) часто связана с возникновением нарушений системы гемостаза [1–3]. Однако, патофизиологические механизмы коагулопатии при ЧМТ изучены не до конца и могут характеризоваться сочетанием гипо- и гиперкоагуляции. Ряд авторов [4–6] указывают на связь коагулопатии и формирования вторичных повреждений головного мозга при ЧМТ в виде появления геморрагических очагов. Другие исследователи демонстрируют связь между ЧМТ и повышением риска развития ишемического инсульта [7], что объясняют формированием микротромбов в артериолах и венах [2, 8]. В экспериментальных моделях ЧМТ показано, что в сосудах микроциркуляторного русла образуются тромбоцитарные микротромбы [9], которые, нарушая проходимость сосудов и снижая в них скорость тока крови, ведут к формированию ишемических очагов и вторичным повреждениям головного мозга [1]. Отдельные работы подтверждают, что острый период тяжелой ЧМТ характеризуется активацией сосудистотромбоцитарного звена гемостаза и при этом указывают, что сосудистый эндотелий заслуживает особого внимания в развитии внутрисосудистого свертывания крови [2, 10]. Однако, следует заметить, что в этих исследованиях характеристика поврежденного эндотелия микрососудов представлена в основном в очаге первичного поражения и в перифокальной зоне головного мозга. Принимая во внимание тот факт, что повреждение эндотелия при критических состояниях носит неспецифический характер [11–15], логично предположить, что аналогичные нарушения эндотелиоцитов могут формироваться при травме головного мозга в микроциркуляторном русле и других органов.

Многообразие уникальных свойств, присущих сосудистой стенке, определяет ее ведущую роль в функционировании системы регуляции агрегатного состояния крови. В нормальных условиях эндотелий кровеносных сосудов обладает высокой тромборезистентностью и играет важную роль в поддержании жидкого состояния крови и предотвращении тромбозов. Вместе с тем эндотелий обладает уникальной способностью менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный. Такая трансформация происходит при воздействии на эндотелиоциты вторичных факторов повреждения мозга: гипоксия, ацидоз, увеличение содержания активных форм кислорода, недостаточность кровообращения, повреждение эндотелиального слоя бактериальным эндотоксином, тромбином, активацией комплемента и др., которые в то же время являются неспецифическими стимулами эндотелиоцитов кровеносных сосудов и тромбоцитов [2, 3]. У стимулированных эндотелиальных клеток появляются прокоагулянтные свойства: экспонирование на поверхности тканевого фактора (ТФ), снижение количества тромбомодулина, синтез ингибитора плазминогена PAI-1, высвобождение фактора Виллебранда, изменение фосфолипидного состава наружной поверхности эндотелиоцитов с появлением рецепторов для ферментных комплексов коагуляционного каскада [16–22].

Важнейшую роль в активации свертывания играет и субэндотелий, содержащий разные типы коллагена, фибронектин, витронектин, ламинин, протеогликаны, глюкозаминогликаны, тромбоспондин, фактор Виллебранда. При слушивании эндотелиоцитов субэндотелий является стимулятором адгезии и активации тромбоцитов и активатором

каскадной системы свертывания. Прокоагулянтные свойства клеток субэндотелия (макрофагов, фибробластов, лейкоцитов, гладких мышечных клеток) обусловлены наличием на их поверхности ТФ.

Анализ литературного материала свидетельствует, что несмотря на столь значительную роль эндотелия микрососудов в патогенезе травматической болезни мозга, до настоящего времени не показан вклад этих уникальных клеток микрососудов других органов в дисфункцию системы гемостаза в остром периоде ЧМТ. Понимание же патофизиологических механизмов коагулопатии может помочь осуществлению своевременной адекватной профилактики и коррекции системной эндотелиальной дисфункции и нарушений системы гемостаза при ЧМТ.

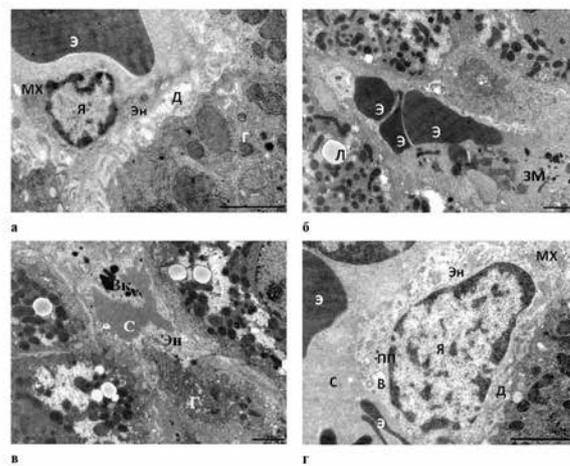
**Цель исследования:** оценить роль эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени в патогенезе сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза в остром периоде черепно-мозговой травмы.

#### Материалы и методы

Исследование было выполнено на 23 белых аутбредных крысах-самках массой 180–200 г. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции выполняли в соответствии с нормативными документами, представленными в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press», и требованиями Приказа Минздрава России от 19.06.03 № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации». Животных фиксировали на планшете. ЧМТ моделировали путем свободного падения груза с высоты 80 см массой 100 г на теменно-затылочную область головы. Приложение механической энергии обеспечивает моделирование сотрясения головного мозга, очаговые повреждения, в том числе ушиб мозга, который сопровождается формированием эпидуральных и субдуральных гематом [23]. Забор крови у животных производили из подъязычной вены перед нанесением ЧМТ (интактная группа крыс) и на 1-, 3-, 7-, 12-е сутки после альтакции и определяли количество тромбоцитов на гематологическом анализаторе Abacus (Австрия). Тромбоциты отражают основное звено первичного гемостаза. Они принимают участие в формировании гемостатической тромбоцитарной пробки и являются источником прокоагулянтных поверхностей, на которых происходит активация свертывания крови [24]. На 3-, 7- и 12-е сутки с момента нанесения ЧМТ на фоне внутрибрюшинного наркоза тиопенталом натрия (100 мг/кг) осуществляли декапитацию крыс и через срединный лапаротомный доступ иссекали печень (по шесть животных из каждой группы в отмеченные временные интервалы). Аналогичные анестезиологические и хирургические манипуляции были выполнены у 5-и интактных крыс. Биоптаты печени помещали в 2,5%-й раствор глutarового альдегида с последующей дофиксацией 1%-м раствором осмиевой кислоты, дегидратацией в спиртах возрастающей крепости и заключали в смесь эпоксидных смол (аралдит и эпон 812). Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме фирмы Leica Microsystems (Австрия), просматривали на электронном микроскопе Morgagni 268D, фотографировали с помощью видеокамеры Mega View III и изучали структурные изменения синусоидных гемокапилляров (СК). Анализ

микроциркуляции в синусоидах проводили в десяти случайно выбранных полях зрения у каждого животного, площадь одного поля зрения составляла 78 мкм<sup>2</sup>. Подсчитывались все СК и принимались за 100%. Из этого количества микрососудов определяли процент капилляров, в просвете которых выявлялись тонкодисперсный аморфный осмофильный материал и свободно лежащие эритроциты; агрегаты эритроцитов, тромбоцитов и мембранные структуры; сниженное содержание аморфного осмофильного материала и синусоиды, не содержащие аморфный осмофильный материал и форменные элементы крови.

На базе НРЦ ОКБ им. Н. А. Семашко г. Нижнего Новгорода обследовано 30 пострадавших (средний возраст 57±8,0 лет) с сочетанной ЧМТ, госпитализированных в ОРИТ в состоянии травматического шока II–III ст. При поступлении тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II составляла 22±4,0 балла). Пациентам проводили стандартное лечение, включающее в себя обезболивание и седацию, респираторную поддержку по показаниям, антибактериальную, инфузионно-трансфузионную терапию с целью коррекции водно-электролитного баланса, кислородной емкости крови, онкотического давления и профилактики ДВС-синдрома, энтеральное и парентеральное питание, профилактику стресс-язв. Для оценки системы гемостаза забирали кровь из v. Subclavia и определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ отражает состояние внутреннего пути коагуляционного каскада свертывания крови), протромбиновое (ПВ отражает состояние внешнего и общего путей коагуляционного каскада свертывания крови) и тромбиновое время (ТВ отражает состояние общего пути коагуляционного



**РИС. 1.**

**Ультраструктура СК печени: а – интактных крыс (эндотелиоциты содержали ядро, в цитоплазме находились митохондрии, рибосомы, элементы гранулярного эндоплазматического ретикулума, лизосомы, немногочисленные микровезикулы, окаймленные везикулы); б, в, г – через трое суток посттравматического периода.**

Масштабный отрезок – 2 мкм.

Условные обозначения: С – просвет синусоида, Э – эритроцит, Д – пространство Диссе, Эн – эндотелий, Я – ядро, МХ – митохондрия, Г – гепатоцит, ПП – пиноцитозные пузырьки, В – вакуоль, Вк – включения, Л – липидная капля, ЗМ – звездчатый макрофаг.

каскада свертывания крови), протромбиновый индекс (ПТИ отражает состояние внешнего, внутреннего и общего путей коагуляционного каскада свертывания крови) и фибриноген (ФГ отражает общий путь свертывания крови, белок острой фазы воспалительных процессов [25, 26]) на автоматическом коагулометре Sysmex CA-500 (Япония), антитромбин-III (АТ-III – основной компонент противосвертывающей системы, универсальный ингибитор ферментных факторов свертывания, на долю которого приходится 75–80% всей антикоагулянтной активности плазмы крови [24, 26]) на анализаторе Acotop 700 (США), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК отражает наличие тромбинемии, количество фибрин-мономеров, образующихся в результате трансформации фибриногена в фибрин под воздействием тромбина, и содержание растворимого фибрина [25, 28, 29]), используя паракоагуляционный фенантролиновый тест [28], и фибринолитическую активность плазмы (ФА отражает способность крови растворять образовавшиеся тромбы) или XIIa-зависимый фибринолиз методом XIIa-зависимого зуглобулинового лизиса [30]. Вышеперечисленный комплекс исследований проводили в 1-е (при поступлении) и через 3, 7, и 10 суток лечения больных. Количество тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе Mindray BC 2300 (Китай) при поступлении и через 3, 5, 7, и 10 суток после травмы. В таблице представлены величины референсных интервалов исследуемых показателей гемостаза, принятые в экстренной лаборатории больницы.

Обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. Различия средних величин признавались достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Через трое суток после ЧМТ цитоплазма эндотелиоцитов СК была электронно-прозрачной, наблюдались участки её набухания и отека (рис. 1б). Эндотелиоциты содержали множество пиноцитозных пузырьков, микровезикулы, отдельные вакуоли и включения (рис. 1в). Ядра эндотелия содержали гетерохроматин, отмечалось небольшое набухание нуклеоплазмы (рис. 1г). Митохондрии были в основном набухшие или вакуолизированные. В звездчатых макрофагах выявлен клеточный детрит (рис. 1б). В некоторых участках пространство Диссе было расширено, микроворсинки частью редуцированы.

В просвете 32% СК обнаруживались свободно лежащие эритроциты и тонкодисперсный осмиофильный аморфный материал, а в 36% микрососудов – макро- и микроагрегаты эритроцитов (рис. 1б, 3). В отдельных СК определялись мембранные структуры, микроагрегаты эритроцитов с нейтрофилами и ретикулоцитами. В ряде СК отмечалась тёмная плазма (рис. 1в). В 24% СК выявлялось уменьшение осмиофильного аморфного материала, а в 8% случаев просветы микрососудов не содержали осмиофильный материал, что указывает на отсутствие в них циркуляции (феномен no-reflow).

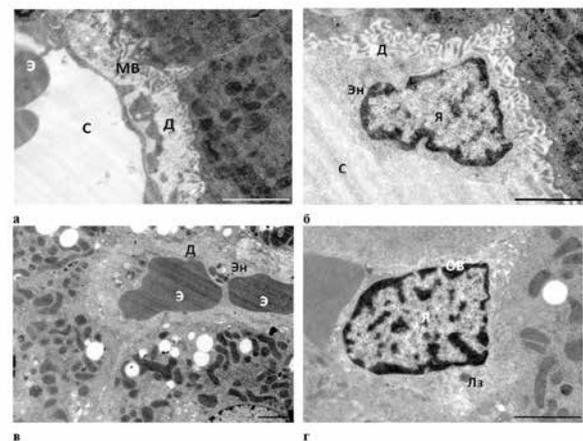
На 7-е сутки посттравматического периода повреждения эндотелиальных клеток синусоидов усилились: наряду с эндотелиоцитами со светлой цитоплазмой чаще выявлялись клетки с темной цитоплазмой (рис. 2а); в ней увеличилось количество пиноцитозных пузырьков, появлялись

липидные капли. В некоторых случаях выявлен отек эндотелиальной выстилки. Ядра были с небольшими инвагинациями и просветлением нуклеоплазмы (рис. 2б). Цитоплазма 3М была наполнена клеточным детритом. Пространство Диссе расширено, отмечалась редукция микроворсинок.

В просвете 36% синусоидных капилляров определялись агрегация эритроцитов, микроагрегаты эритроцитов с нейтрофилами, тромбоцитами и мембранные структуры, и только 24% гемокапилляров содержали свободно лежащие эритроциты и тонкодисперсный осмиофильный аморфный материал. Наряду с эритроцитами в синусоидах обнаруживались ретикулоциты, лимфоциты, моноциты, тромбоциты. Снижение содержания осмиофильного аморфного материала выявлялось в 28% СК (рис. 2а, 3). В некоторых синусоидах определялась тёмная плазма. Число микрососудов, не содержащих осмиофильного материала и форменных элементов крови, увеличилось на 4% по отношению к 3-м суткам посттравматического периода и составляло 12%.

Через 12 суток после ЧМТ эндотелий синусоидов был как обычного вида, также обнаружены участки его набухания и отека (рис. 2в). Ядро содержит гетерохроматин, поверхность его практически ровная, нуклеоплазма плотная. Цитоплазма эндотелиоцитов светлая, в ней определялись МХ, лизосомы, окаймленные микровезикулы (рис. 2г). В 79% синусоидных гемокапилляров отмечалось восстановление кровотока, в 21% определялись макро- и микроагрегаты эритроцитов, пузыри, клеточный детрит и тромбоциты (рис. 3).

Оценивая результаты электронно-микроскопического исследования СК печени и внутрисосудистые изменения в них, можно заключить, что при локальной травме мозга на 3-и сутки посттравматического периода определяются выраженные нарушения микроциркуляции, которые



**РИС. 2.**  
**Ультраструктура СК печени крыс на 7-е (а, б) и 12-е (в, г) сутки посттравматического периода.**

Масштабный отрезок – 2 мкм. С – просвет синусоида, Э – эритроцит, Эн – эндотелий, Д – пространство Диссе, МВ – микроворсинки, Я – ядро, Лз – лизосома, ОВ – окаймленная микровезикула.

усугубляются на 7-е сутки после травмы. Это, вероятно, связано с тем, что нарастающие по интенсивности вторичные факторы повреждения мозга постоянно воздействуют на поверхность эндотелиальных клеток синусоидных капилляров и приводят к возникновению их дисфункции [3, 31]. Известно, что неспецифическое повреждение сосудистого эндотелия при критических состояниях сопровождается синтезом и экспрессией эндотелиоцитами индукторов агрегации тромбоцитов: тромбосана  $A_2$  ( $TxA_2$ ), фактора активации тромбоцитов (ФАТ) и АДФ. К другим факторам, повышающим агрегационную активность тромбоцитов и сопровождающих черепно-мозговую травму, относят увеличение содержания тромбина, адреналина, норадреналина, серотонина, иммунных комплексов и медиаторов воспаления [3, 32].

Исследование содержания тромбоцитов у крыс через сутки после ЧМТ, по сравнению с интактными животными, показало достоверно значимое снижение их количества, которое достигало максимума на 7-е сутки, и только на 12-е сутки посттравматического периода уровень тромбоцитов восстановился до значений интактных крыс (рис. 4). Сопровождающая острый период тяжелой черепно-мозговой травмы тромбоцитопения отражает потребление тромбоцитов в активно протекающих процессах сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, обусловленных вторичными факторами повреждения мозга, и косвенно указывает на выпадение их трофической функции по отношению к эндотелиальной выстилке сосудов.

Анализируя представленные выше данные, можно заключить, что острый период ЧМТ характеризуется активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. При этом системное повреждение сосудистого эндотелия, приобретение им тромбогенных свойств запускают коагуляционный каскад как по внешнему, так и по внутреннему пути. Повреждение эндотелиоцитов приводит к поступлению в кровяной ток тканевого фактора (ТФ) с последующим образованием активного комплекса ТФа + VIIa +  $Ca^{2+}$ , приводящего к активации фактора X и формированию протромбиназного комплекса [33]. Наряду с этим, в поврежденных эндотелиоцитах тормозится синтез TFPI, блокирующего активацию внешнего пути гемокоагуляции. Обнажение субэндотелия, богатого коллагеном, запускает внутренний путь коагуляционного каскада, который начинается с активации фактора XII, являющегося универсальным активатором всех плазменных протеолитических

систем: свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой, комплемента. Затем происходит последовательная активация факторов XI, IX, VIII и X, также с формированием протромбиназного комплекса [33]. Как при внешнем, так и при внутреннем механизме свертывания взаимодействие и активация факторов осуществляется на фосфолипидных микроембранях, играющих роль матриц, на которых фиксируются с помощью ионов кальция белковые плазменные факторы. Роль таких матриц выполняют мембраны оболочек и гранул тромбоцитов – тромбоцитарный фактор З (тромбопластический). Последний, взаимодействуя с факторами плазмы: VIII, IX, X и XI, образует протромбиназу. В значительной степени от наличия этих фосфолипидных мембранных матриц зависит то, что при прочих равных условиях время свертывания плазмы, бедной тромбоцитами, более длительное, чем время свертывания плазмы с нормальным количеством тромбоцитов [34, 35].

Исследование коагуляционного звена гемостаза у пациентов с тяжелой сочетанной ЧМТ при поступлении в ОРИТ, по сравнению с величинами референсных интервалов исследуемых показателей гемостаза, показало снижение активности антитромбина-III, фибринолитической активности плазмы, фибриногена и количества тромбоцитов, повышение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов в сочетании с гипокоагуляцией по данным коагуляционных тестов (таблица).

На 3-и и 7-е сутки после травмы по данным основных коагуляционных тестов, по сравнению с 1-ми сутками, у пациентов наблюдается активация коагуляционного каскада, которая сопровождается потреблением компонентов прокоагулянтного звена и развитием гипокоагуляции, что подтверждается увеличением значений коагуляционных тестов соответственно: АЧТВ – 10% и 12%; ПВ – 29% и 32%; ТВ – 23% и 19%; величина ПТИ соответственно уменьшилась на 20% и 21%. Активация коагуляционного каскада сопровождается повышением концентрации РФМК на 54% и 56%, фибриногена на 78% и 108% и снижением АТ-III на 15% и 11% соответственно. Содержание тромбоцитов на 3-и и 5-е сутки посттравматического периода уменьшилось соответственно на 13% и 15%, а на 7-е сутки возросло на 60% (рис. 5).

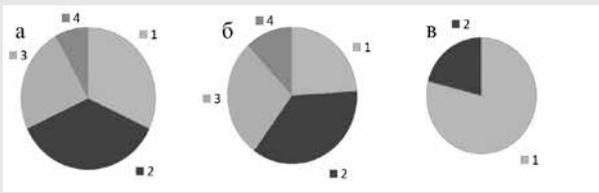
На 10-е сутки течения травматической болезни у пациентов отмечается нормализация величин АЧТВ, ПТИ, антитромбина-III плазмы и количества тромбоцитов, а

#### ТАБЛИЦА.

Показатели системы гемостаза у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

Показатель	1-е сутки	p*	3-и сутки	P*	7-е сутки	p*	10-е сутки	p*
АЧТВ, 4–10 мин	40.02±1.01	-	44.15±1.06*	0,007	44.89±1.05*	0,001	36.23±0.81*	0,005
ПВ, 9,4–12,5 с	13.80±0.66	-	17.86±0.26 *	0,01	18.23±0.28 *	0,01	15.62±0.42*	0,01
ТВ, 12–16 с	17.10±0.35	-	21.00±0.41*	0,001	20.32±0.28*	0,03	17.54±0.34	0,04
ПТИ, 70–130%	79.63±2.48	-	59.41±1.77*	0,027	58.69±2.88*	0,001	83.45±1.52*	0,01
РФМК, 2,72–4,03 мкг/100мл	15.50±0.64	-	23.96±1.49*	0,001	24.17±1.31*	0,001	18.08±0.77*	0,02
АТ-3, 75–125%	85.42±1.33	-	70.08±1.22*	0,01	74.00±1.07*	0,01	88.50±2.48	0,285
ФГ, 2–4 г/л	3.39±0.41	-	6.02±0.38*	0,04	7.06±0.34*	0,05	5.75±0.51*	0,03
ФА, 4–10 мин	52.08±1.89	-	107.92±0.96*	0,001	111.5±1.31*	0,029	80.5±1.31*	0,03

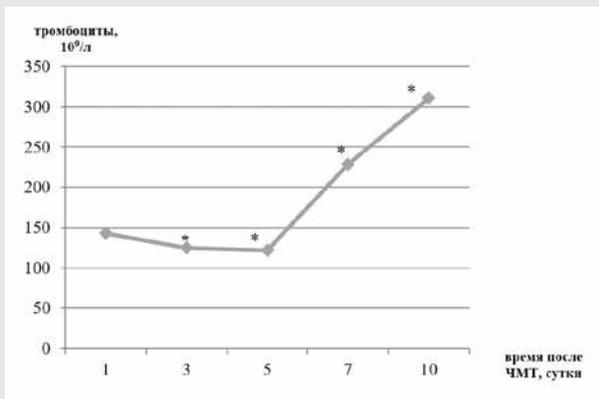
Примечание: «\*» – статистически значимые различия показателей на этапах исследования по сравнению с 1-ми сутками посттравматического периода,  $p < 0,05$ .



**РИС. 3.**

**Процентное соотношение синусоидных гемокапилляров печени в зависимости от их внутрисосудистого содержимого на 3-и (а), 7-е (б) и 12-е (в) сутки посттравматического периода.**

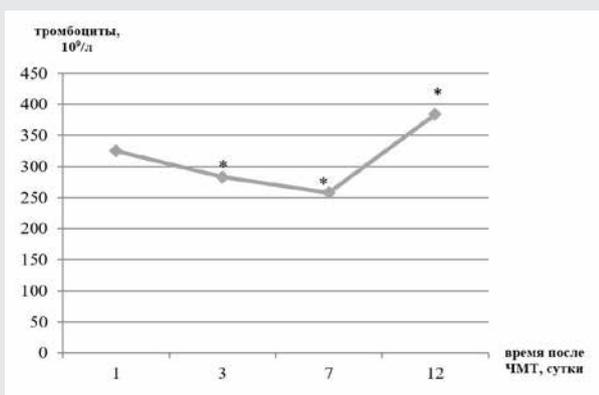
**Примечания:** 1. Число капилляров, в просвете которых выявлялись тонкодисперсный аморфный осмиофильный материал и свободно лежащие эритроциты. 2. Число капилляров, в просвете которых определялись агрегаты форменных элементов крови и мембранные структуры. 3. Число капилляров со сниженным содержанием аморфного осмиофильного материала. 4. Число капилляров, не содержащих аморфный осмиофильный материал и форменные элементы крови.



**РИС. 4.**

**Динамика количества тромбоцитов у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.**

**Примечания:** «\*» – статистически значимые различия показателей на этапах исследования по сравнению с 1-ми сутками посттравматического периода. Количество тромбоцитов физиологической нормы – 150–450  $\times 10^9$ /л.



**РИС. 5.**

**Динамика количества тромбоцитов у крыс после черепно-мозговой травмы.**

**Примечание:** «\*» – статистически значимые различия относительно 1-х суток на этапах исследования,  $p < 0,05$ . Количество тромбоцитов у интактных крыс –  $374,00 \pm 9,81 \times 10^9$ /л.

значения ПВ и ТВ остаются увеличенными. Сохраняется высокой концентрация РФМК и остается повышенным уровень фибриногена.

Определяемое угнетение XIIa-зависимого фибринолиза с первых суток посттравматического периода достигало максимума на 3-и и 7-е сутки с последующим статистически значимым повышением фибринолитической активности на 10-е сутки после травмы. Снижение ФА на 3-и и 7-е сутки посттравматического периода, по сравнению с 1-ми сутками, подтверждается угнетением ее на 107% и 114% соответственно. На 10-е сутки после травмы угнетение XIIa-зависимого фибринолиза сохраняется и составляет 55%.

Оценивая вязкость крови по значениям показателей ФГ и РФМК можно заключить, что она повышается у пациентов с первых суток посттравматического периода и достигает максимума на 3-и, 7-е сутки после травмы, с последующей тенденцией к снижению этих показателей к 10-м суткам течения травматической болезни.

Повышение концентрации РФМК у пациентов с тяжелой сочетанной ЧМТ отражает уровень тромбинемии, обусловленной активацией диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что подтверждается низкой фибринолитической активностью крови в сочетании с другими лабораторными тестами активации коагуляционного каскада. Развитие синдрома системного воспалительного ответа приводит к закономерному увеличению концентрации ФГ как острофазового белка. Кроме того, возможна стимуляция синтеза ФГ в условиях высоких концентраций РФМК [2].

### Заключение

Полученные результаты проведенного экспериментально-клинического исследования и анализ литературных данных [2, 3, 10, 36–39] позволяют заключить, что для острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы характерно сочетание неспецифического системного нарушения структурно-функциональной целостности сосудистого эндотелия и активации свертывающей системы крови, что является основным патогенетическим механизмом нарушения физиологического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови.

Повреждения сосудистого эндотелия сопровождаются снижением его антитромбогенных свойств, нарушением синтеза и экспрессии простациклина, NO, АТ-III, сосудистого активатора плазминогена, а также приобретением сосудистым эндотелием тромбогенных свойств, что вызывает активацию сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза, агрегацию и слипчивание форменных элементов крови, тромбообразование, нарушения реологических свойств крови и микроциркуляции в органах и тканях. Все это, безусловно, является причиной развития ДВС-синдрома и формирования полиорганной недостаточности.

Низкая активность АТ-III и низкая фибринолитическая активность плазмы, с одной стороны, являются следствием эндотелиальной дисфункции и свидетельствуют о нарушении синтеза АТ-III и сосудистого активатора плазминогена. С другой стороны, такая направленность этих показателей указывает на потребление АТ-III, компонентов фибринолитической и калликреин-кининовой систем в

процессе развития ДВС-синдрома и неспособность системы первичных антикоагулянтов ограничить процессы активации коагуляционного каскада, а фибринолитической системы деблокировать микроциркуляторное русло.

Сопровождающая острый период тяжелой черепно-мозговой травмы тромбоцитопения отражает потребление тромбоцитов в активно протекающих процессах сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза.

Стабильно высокий уровень РФМК в условиях низкой фибринолитической активности плазмы является достоверным признаком выраженной тромбинемии и указывает на степень активации коагуляционного каскада. Повышение концентрации ФГ, как острофазового белка, является основным критерием, отражающим степень эндотелиального повреждения в условиях развития синдрома системного воспалительного ответа. Сочетание высоких концентраций ФГ, РФМК и снижение электрофоретической подвижности эритроцитов [40, 41] создают условия для стаза крови, повышая степень повреждения сосудистого эндотелия и углубляя нарушения гемокоагуляции на микроциркуляторном уровне.

Таким образом, целенаправленная профилактика и коррекция вышеуказанных нарушений системы регуляции агрегатного состояния крови должны являться обязательным патогенетически обоснованным компонентом комплексного лечения пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stein S.C., Chen X.H., Sinson G.P., Smith D.H. Intravascular coagulation: a major secondary insult in nonfatal traumatic brain injury. *Journal Neurosurgery*. 2002. December. Vol. 97. Issue 6. P. 1373–1377. DOI: 10.3171/jns.2002.97.6.1373.
- Семченко В.В., Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Говорова Н.В., Щербак П.Н. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. Омск-Надым, 2003. 168 с.  
*Semchenko V.V., Vojnov A.YU. Golevtsova Z.SH., Govorova N.V., SHHerbakov P.N. Gemostaz i sosudistyj ehndotelij pri cherepno-mozgovej travme. Omsk-Nadym, 2003. 168 s.*
- Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р. и др. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2016. Т. 12. № 5. С. 42–51.  
*Boyarinov G.A., Boyarinoва L.V., Deryugina A.V., Solov'eva O.D., Zajtsev R.R. i dr. Rol' vtorichnykh faktorov povrezhdeniya mozga v aktivatsii sosudisto-trombotsitarnogo gemostaza pri cherepno-mozgovej travme. Obshhaya reanimatologiya. 2016. T. 12. № 5. S. 42–51.*
- Stein S.C., Spettell C., Young G., Ross S.E. Delayed and progressive brain injury in closed-head trauma: radiological demonstration. *Neurosurgery*. January 1993. Vol. 32. Issue 1. P. 25–30. DOI: 10.1097/00006123-199301000-00004.
- Juratli T.A., Zang B., Litz R.J., Sitoci K.H., Aschenbrenner U. et al. Early hemorrhagic progression of traumatic brain contusions: frequency, correlation with coagulation disorders, and patient outcome: a prospective study. *Journal Neurotrauma*. September 2014. Vol. 31. Issue 17. P. 1521–1527. DOI: 10.1089/neu.2013.3241.
- Oertel M., Kelly D.F., McArthur D., Boscardin W.J., Glenn T.C. et al. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. *Journal Neurosurgery*. January 2002. Vol. 96. Issue 1. P. 109–116. DOI:10.3171/jns.2002.96.1.0109.
- Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А., Александрова Е.В. и др. Легкая черепно-мозговая травма. Клинические рекомендации. М. 2016. 23 с.  
*Potapov A.A., Likhтерman L.B., Kravchuk A.D., Okhlopkov V.A., Aleksandrova E.V. i dr. Legkaya cherepno-mozgovaya travma. Klinicheskie rekomendatsii. M. 2016. 23 s.*
- Bernstein D.P., Makela M.E., Wagner K.A., Kahan B.D. Clinicopathological correlations of disseminated intravascular coagulation in patients with head injury. *Neurosurgery*. July 1984. Vol. 15. Issue 1. P. 34–42. DOI: 10.1097/00006123-198407000-00007.
- Schwarzmaier S.M., Kim S.W., Trabold R., Plesnila N. Temporal profile of thrombogenesis in the cerebral microcirculation after traumatic brain injury in mice. *Journal Neurotrauma*. January 2010. Vol. 27. Issue 1. P. 121–130. DOI:10.1089/neu.2009.1114.
- Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Зайцев Р.Р., Соловьева О.Д., Яковлева Е.И. Фармакологическая коррекция изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. *Медицинский альманах*. 2016. Т. 41. № 1. С. 139–144.  
*Boyarinov G.A., Boyarinoва L.V., Deryugina A.V., Zajtsev R.R., Solov'eva O.D., YAKovleva E.I. Farmakologicheskaya korrektsiya izmenenij sosudisto-trombotsitarnogo gemostaza pri cherepno-mozgovej travme. Meditsinskij al'manakh. 2016. T. 41. № 1. S. 139–144.*
- Авакимян С.В., Карипиди Г.К., Авакимян В.А., Сторожук П.Г., Вагин И.В. Нарушения в системе гемостаза у больных острым панкреатитом и её коррекция. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. Т. 142. № 7. С. 38–40.  
*Avakimyan S.V. Karipidi G.K., Avakimyan V.A., Storozhuk P.G., Vagin I.V. Narusheniya v sisteme gemostaza u bol'nykh ostrym pankreatitom i eyo korrektsiya. Kubanskij nauchnyj meditsinskij vestnik. 2013. № 7. S. 38–40.*
- Винник Ю.С., Юрьева М.Ю., Теплякова О.В., Салмина А.Б., Третьякова Н.Г. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе локальной холодовой травмы. *Российский медицинский журнал «Медицинское обозрение»*. 2014. Т. 22. № 31. С. 2204–2206.  
*Vinnik YU.S., YUr'eva M.YU., Teplyakova O.V., Salmina A.B., Tret'yakova N.G. Znachenie ehndotelial'noj disfunktsii v patogeneze lokal'noj kholodovoj travmy. Rossijskij meditsinskij zhurnal «Meditsinskoe obozrenie». 2014. T. 22. № 31. S. 2204–2206.*
- Черкасов В.А., Щёктова А.П., Латышева С.Э., Загородских Е.Б. Новые возможности прогнозирования осложнений острого панкреатита и оценки эффективности лечения. *Пермский медицинский журнал*. 2013. Т. 30. № 2. С. 10–15.  
*CHerkasov V.A., SHHyokotova A.P., Latysheva S.EH., Zagorodskikh E.B. Novyye vozmozhnosti prognozirovaniya oslozhnenij ostrogo pankreatita i otsenki ehffektivnosti lecheniya. Permskij meditsinskij zhurnal. 2013. T. 30. № 2. S. 10–15.*
- Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антофьева Д.А., Деулина В.В. Эндотелиальная дисфункция и развитие органной недостаточности при остром панкреатите. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 5.  
*Vinnik YU.S., Dunaevskaya S.S., Antyufrieva D.A., Deulina V.V. EHndotelial'naya disfunktsiya i razvitie organnoj nedostatochnosti pri ostrom pankreatite. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2018. № 5.*
- Шапкин Ю.Г., Стекольников Н.Ю., Гамзатова П.К., Мамедова М.М. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции при глубоких отморожениях конечностей. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики*. 2017. № 9. С. 106–109.  
*SHapkin YU.G., Stekol'nikov N.YU., Gamzatova P.K., Mamedova M.M. Vozmozhnosti korrektsii ehndotelial'noj disfunktsii pri glubokikh otmorozheniyakh konechnostey. Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. 2017. № 9. S. 106–109.*
- Иванов С.Н., Старовойтова Е.А., Огородова Л.М., Волкова Т.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии. *Сибирский медицинский журнал*. 2007. Т. 22. № 1. С. 99–102.

Ivanov S.N., Starovojtova E.A., Ogorodova L.M., Volkova T.G. Rol' ehndotelial'noj disfunktsii v geneze serdechno-sosudistoj patologii. *Sibirskij meditsinskij zhurnal*. 2007. T. 22. № 1. S. 99–102.

17. Поройский С.В., Воронков А.В., Туренков И.Н., Булычева О.С., Самойлова О.С. Эндотелиальная дисфункция в хирургии – современный взгляд на проблему. *Вестник ВолГМУ*. 2011. Т. 39. № 3. С. 13–17.

Porojskij S.V., Voronkov A.V., Tyurenkov I.N., Bulycheva O.S., Samojlova O.S. EHndotelial'naya disfunktsiya v khirurgii – sovremennyy vzglyad na problemu. *Vestnik VolGМУ*. 2011. Т. 39. № 3. С. 13–17.

18. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society Nephrology*. August 2004. Vol. 15. № 8. P. 1983–1992. DOI: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA

19. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова*. 2012. № 4. С. 151–157.

Suchkov I.A. Korrektsiya ehndotelial'noj disfunktsii: sovremennoe sostoyaniye problemy (obzor literatury). *Rossiyskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I. P. Pavlova*. 2012. № 4. S. 151–157.

20. Томина Е.А., Шаповалов К.Г., Витковский Ю.А. Содержание нитритов в сыворотке крови у больных с местной холодовой травмой. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2008. Т. 61. № 3. С. 160–161.

Tomina E.A., SHapovalov K.G., Vitkovskij YU.A. Soderzhanie nitritov v syvotke krovi u bol'nykh s mestnoj kholodovoj travmoj. *Byulleten' VSNCSO RAMN*. 2008. T. 61. № 3. S. 160–161.

21. Шаповалов К.Г., Сизоненко В.А., Томина Е.А., Витковский Ю.А. Эндотелиальная секреция вазоактивных молекул при холодовой травме конечностей. *Травматология и ортопедия России*. 2008. Т. 48. № 2. С. 53–56.

SHapovalov K.G., Sizonenko V.A., Tomina E.A., Vitkovskij YU.A. EHndotelial'naya sekretiya vazoaktivnykh molekul pri kholodovoj travme konechnostej. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2008. T. 48. № 2. S. 53–56.

22. Tercan M., Bekerecioglu M. Decreased serum nitric oxide level in experimental frostbite injury: a preliminary study. *Annals of Plastic Surgery*. January 2002. Vol. 48. № 1. P. 107–108.

23. Цымбалюк В.И., Кочин О.В. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2008. № 2. С. 10–12.

Tsybalyuk V.I., Kochin O.V. EHksperimental'noe modelirovaniye cherepno-mozgovoј travmy. *Ukrainskij neirokhirurgicheskij zhurnal*. 2008. № 2. S. 10–12.

24. Васильев С.А., Мелкумян А.Л., Берковский А.Л., Суворов А.В., Мазуров А.В., Козлов А.А. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функций тромбоцитов. М. 2017. 76 с.

Vasil'ev S.A., Melkumyan A.L., Berkovskij A.L., Suvorov A.V., Mazurov A.V., Kozlov A.A. Kliniko-laboratornaya diagnostika narushenij funktsij trombocitov. M. 2017. 76 s.

25. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Переснякова М.В. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Н. Новгород, 2001. 92 с.

Sidorkina A.N., Sidorkin V.G., Peresnyakova M.V. Biokhimicheskie osnovy sistemy gemostaza i disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertvyvanie krovi. N. Novgorod, 2001. 92 s.

26. Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Простакова Т.М., Мелкумян А.Л., Суворов А.В. Скрининговые тесты плазменного гемостаза. Протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген. М. 2017. 70 с.

Berkovskij A.L., Sergeeva E.V., Prostavkova T.M., Melkumyan A.L., Suvorov A.V. Skringingovye testy plazmennogo gemostaza. Protrombinovoe vremya, ACHTV, trombinovoe vremya, fibrinogen. M. 2017. 70 s.

27. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М. 2008. 289 с.

Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenij gemostaza. M. 2008. 289 s.

28. Момот А.П., Елькомов В.А., Баркаган З.С. Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенантролинового теста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1996. № 4. С. 17–20.

Momot A.P., Elykomov V.A., Barkagan Z.S. Metodika i klinicheskoe znachenie paraokogulyatsionnogo fenantrolinovogo testa. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1996. № 4. S. 17–20.

29. Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В., Козлов А.А. Внешний путь свертывания крови. Методы исследования. М. 2017. 70 с.

Berkovskij A.L., Sergeeva E.V., Suvorov A. V., Kozlov A.A. Vneshnij put' svertvyvaniya krovi. *Metody issledovaniya*. M. 2017. 70 s.

30. Еремин Г.Ф., Архипов А.П. В кн: Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. М. 1982. С. 129–132.

Eremin G.F., Arkhipov A.P. V kn: *Sistema regulyatsii agregatnogo sostoyaniya krovi v norme i patologii*. M. 1982. S. 129–132.

31. Агеев Ф.Т. Коррекция эндотелиальной дисфункции – ключ к успеху лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал сердечная недостаточность*. 2003. Т. 4. № 1. С. 54–60.

Ageev F.T. Korrektsiya ehndotelial'noj disfunktsii – klyuch k uspekhu lecheniya serdechno-sosudistykh zabolevanij. *ZHurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2003. T. 4. № 1. S. 54–60.

32. Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Семченко В.В. Гемостаз и сосудистый эндотелий при тяжелой черепно-мозговой травме. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2002. № 3. С. 35–44.

Voinov A.YU., Golevtsova Z.SH., Semchenko V.V. Gemostaz i sosudistyj ehndotelij pri tyazhelej cherepno-mozgovoј travme. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2002. № 3. S. 35–44.

33. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. М. 1998. С. 21–23.

Barkagan Z.S. Vvedenie v klinicheskuyu gemostaziologiyu. M. 1998. S. 21–23.

34. Зубаиров Д.М. Матричные гипотезы ферментативного каскада при свертывании крови. *Проблемы Гематологии*. 1980. № 3. С. 4–10.

Zubairov D.M. Matrichnye gipotezy fermentativnogo kaskada pri svertvyvanii krovi. *Problemy Gematologii*. 1980. № 3. S. 4–10.

35. Бояринов Г.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром). Избранные лекции «Основы интенсивной терапии в хирургической клинике». Н. Новгород. 1992. С. 61–101.

Boyarinov G.A. Disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertvyvanie krovi (DVS-sindrom). *Izbrannye lektsii «Osnovy intensivnoј terapii v khirurgicheskoy klinike»*. N. Novgorod. 1992. S. 61–101.

36. Баранич А. И., Сычев А. А., Савин И. А., Полупан А. А., Ошоров А. В., Потапов А. А. Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы (обзор). *Общая реаниматология*. 2018. Т. 14. № 5. С. 85–95.

Baranich A. I., Sychev A. A., Savin I. A., Polupan A. A., Oshorov A. V., Potapov A. A. Narusheniya sistemy gemostaza u patsientov v ostrom periode izolirovannoj cherepno-mozgovoј travmy (obzor). *Obshhaya reanimatologiya*. 2018. T. 14. № 5. S. 85–95.

37. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Зайцев Р.Р., Бояринова Л.В., Яковлева Е.И. и др. Морфологические изменения в кровеносных сосудах миокарда при экспериментальной черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2016. Т. 12. № 2. С. 20–29.

Boyarinov G.A., Deryugina A.V., Zajtsev R.R., Boyarinoва L.V., Yakovleva E.I. i dr. Morfologicheskie izmeneniya v krovynosnykh mikrososudakh miokarda pri ehksperimental'noj cherepno-mozgovoј travme. *Obshhaya reanimatologiya*. 2016. T. 12. № 2. S. 20–29.

38. Воинов А.Ю. Патогенетические принципы гемостаз корригирующей терапии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Здравоохранение Ямала*. 2002. № 1. С. 18–23.

Voinov A.YU. Patogeneticheskie printsipy gemostaz korrigiruyushheј terapii v ostrom periode tyazhelej cherepno-mozgovoј travmy. *Zdravookhranenie YA-mala*. 2002. № 1. S. 18–23.

39. Воинов А.Ю., Голевцова З.Ш., Семченко В.В. Антитромбогенная активность сосудистой стенки у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Неврология Урала и Сибири*. 2000. № 1. С. 30–32.

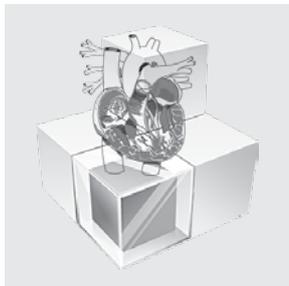
Voinov A.YU., Golevtsova Z.SH., Semchenko V.V. Antitrombogennaya aktivnost' sosudistoj stenki u patsientov s tyazhelej cherepno-mozgovoј travmoј. *Neurologiya Urala i Sibiri*. 2000. № 1. S. 30–32.

40. Дерюгина А.В., Крылов В.Н., Шумилова А.В., Филипенко Е.С., Бояринова Л.В., Соловьева О.Д. Использование мексикора для коррекции функциональных показателей эритроцитов крови крыс при моделировании черепно-мозговой травмы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015. Т. 78. № 7. С. 49–52.

Deryugina A.V., Krylov V.N., SHumilova A.V., Filipenko E.S., Boyarinoва L.V., Solov'eva O.D. Ispol'zovanie meksikora dlya korrektsii funktsional'nykh pokazatelej ehritrotsitov krovi kryс pri modelirovaniі cherepno-mozgovoј travmy. *EHksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015. T. 78. № 7. S. 49–52.

41. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Яковлева Е.И., Зайцев Р.Р., Шумилова А.В. и др. Фармакологическая коррекция микроциркуляции у крыс перенесших черепно-мозговую травму. *Цитология*. 2016. Т. 58. № 8. С. 610–617.

Boyarinov G.A., Deryugina A.V., Yakovleva E.I., Zajtsev R.R., SHumilova A.V. i dr. Farmakologicheskaya korrektsiya mikrocirkulyatsii u kryс pereneshikh cherepno-mozgovuyu travmu. *Tsitologiya*. 2016. T. 58. № 8. S. 610–617.



# КАРДИОЛОГИЯ

УДК: 616.12-008.46-005-08

DOI: <http://dx.doi.org/10.2145/2499-9954-2019-1-76-81>

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ КРИТИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Е. В. Таранов<sup>1</sup>, В. В. Пичугин<sup>2</sup>, А. П. Медведев<sup>2</sup>, М. А. Зеленев<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород.

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Пичугин Владимир Викторович – e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru*

Дата поступления  
31.01.2019

**Целью исследования** явилась оценка эффективности применения процедуры экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у пациентов с острой сердечной недостаточностью после операций на сердце с искусственным кровообращением. **Материалы и методы.** Вено-артериальная ЭКМО с целью лечения критической острой сердечной недостаточности была использована у 16 взрослых больных. Среди пациентов было 10 мужчин и 6 женщин, средний возраст которых составил  $61,5 \pm 9,8$  года. Показанием для начала ЭКМО во всех случаях послужила острая сердечная недостаточность при неэффективности медикаментозной терапии. У 5 (31,3%) пациентов ЭКМО была начата интраоперационно, у 5 (31,3%) пациентов ЭКМО была начата в ОРИТ спустя 12 часов от момента операции, у 6 (37,5%) пациентов – более чем 24 часа от момента операции. Для проведения анализа было выделено две группы: в первую группу (10 больных) вошли пациенты, которым на фоне проведения ЭКМО удалось добиться стабилизации состояния и процедура ЭКМО закончена; во вторую (6 больных) – пациенты, которые погибли во время проведения ЭКМО. Оценка эффективности проводилась на основании клинических, функциональных и биохимических критериев. **Результаты.** СИ достоверно возростал (на 11,3%) через 12 часов после начала ЭКМО, а через 48 часов достигал нормального значения в 1-й группе, что сопровождалось достоверным ростом ФВ ЛЖ (до  $47,3 \pm 7,4\%$ ), снижением инотропного числа (до  $11,9 \pm 7,8$ ) и ростом доставки кислорода (до  $775 \pm 36$  мл/мин) при отсутствии положительной динамики данных показателей во второй группе. Выживаемость после процедуры составила 62,5%, количество выписанных пациентов – 37,5%. **Заключение.** Применение процедуры вено-артериального ЭКМО в комплексном лечении больных с критической острой сердечной недостаточностью после кардиохирургических вмешательств позволяет добиться удовлетворительных показателей выживаемости и выписки из стационара при развитии потенциально летального осложнения.

**Ключевые слова:** острая сердечная недостаточность, экстракорпоральная мембранная оксигенация, операции на открытом сердце.

## EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN THE TREATMENT OF REFRACTORY MYOCARDIAL FAILURE AFTER CARDIAC OPERATIONS WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

Е. В. Таранов<sup>1</sup>, В. В. Пичугин<sup>2</sup>, А. П. Медведев<sup>2</sup>, М. А. Зеленев<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation,

<sup>2</sup>FSBEI HE «Pryvolzhsky Research Medical University», Nizhny Novgorod, Russian Federation

*Pichugin Vladimir Viktorovich – e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru*

**Purpose of the study** was to evaluate the effectiveness of the use of the extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) procedure in patients with acute heart failure after heart surgery with cardiopulmonary bypass. **Materials and methods.** Venoarterial ECMO for the treatment of critical acute heart failure was used in 16 adult patients. There were 10 men and 6 women, with mean age at  $61,5 \pm 9,8$  years. The indication for ECMO in all cases was acute heart failure, with the ineffectiveness of drug therapy. In 5 (31,3%) patients, ECMO was started intraoperatively in 5 (31,3%) patients, ECMO was started in the ICU in 12 hours after the operation, and in 6 (37,5%) patients – more than 24 hours after the end of operation. 2 groups of patients were formed: the first group (10 patients) included patients in which ECMO could stabilize patients condition,

and the ECMO procedure was completed; in the second (6 patients) – patients who died during ECMO. Evaluation was carried out on the basis of clinical, functional and biochemical criteria. **Results.** Cardiac index significantly increased (by 11,3%) 12 hours after the start of ECMO, and after 48 hours it reached a normal value in the 1st group, which was accompanied by a significant increase in ejection fraction of the left ventricle (to 47,3±7,4%), a decrease in inotropic score (up to 11,9±7,8) and an increase in oxygen supply (up to 775±36 ml/min), in the absence of positive dynamics of these indicators in the 2nd group. Survival rate after the procedure was 62,5%, the discharged patients rate was 37,5%. **Conclusion.** The use of venoarterial ECMO procedure in the complex treatment of patients with critical acute heart failure after cardiac surgery allows achieving satisfactory survival rates and discharge from the hospital with the development of a potentially fatal complication.

**Key words:** acute heart failure, extracorporeal membrane oxygenation, open heart surgery.

**О**страя сердечная недостаточность (ОСН) – состояние, характеризующееся неспособностью сердца поддерживать адекватный сердечный выброс, необходимый для нормальной жизнедеятельности. Процесс развития синдрома острой сердечной недостаточности скоротечен и нередко приводит к летальному исходу. Однако, при своевременном использовании комплекса мероприятий, направленных на поддержание достаточной перфузии тканей, может стать обратимым. Выделяют два основных подхода в лечении данного осложнения: медикаментозное лечение с использованием инотропных и вазопрессорных препаратов и применение механических средств поддержки кровообращения. Принципы медикаментозного лечения заключаются в комбинированном использовании препаратов, влияющих на сократимость миокарда и периферических вазодилататоров с целью регуляции сосудистого тонуса (пред- и постнагрузка), что позволяет снизить нагрузку на миокард. Среди механических средств поддержки кровообращения широкое распространение получила экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

В кардиохирургии ОСН рассматривается как серьезное осложнение после операции на сердце, выполненной в условиях кардиоплегической остановки сердца и искусственного кровообращения. Острая сердечная недостаточность, рефрактерная к использованию инотропных препаратов и внутриаортальной баллонной контрапульсации (ВАБК), развивается достаточно редко, но сопровождается почти 100% смертностью. По данным различных авторов, количество таких пациентов не превышает 3% от общего числа оперируемых больных [1–3]. В этой небольшой группе пациентов ЭКМО может обеспечить достаточную гемодинамическую поддержку до восстановления функции миокарда [4]. Эффективность применения ЭКМО была убедительно продемонстрирована у пациентов детского возраста [5]. Результаты исследования эффективности процедуры ЭКМО у взрослых пациентов показали менее успешные результаты [6]. Тем не менее, применение этого метода представляется весьма перспективным в лечении данного критического контингента больных, что и явилось поводом для выполнения настоящего исследования.

**Целью исследования** явилась оценка эффективности применения процедуры ЭКМО у пациентов с острой сердечной недостаточностью после операций на сердце с искусственным кровообращением.

#### **Материалы и методы**

Программа ЭКМО в г. Нижнем Новгороде стартовала в 2016 году. За указанный период (2016–2018 гг.) вено-артериальное ЭКМО с целью лечения критической острой

сердечной недостаточности была использована у 16 взрослых больных. Динамика применения ЭКМО по годам представлена на рис.1.

Среди пациентов было 10 мужчин и 6 женщин, средний возраст которых составил 61,5±9,8 года. Всем больным были выполнены операции на сердце в условиях комбинированной фармакоологической кардиopleгии и искусственного кровообращения. Структура оперативных вмешательств представлена в таблице 1. Показанием для начала ЭКМО во всех случаях послужила острая сердечная недостаточность при неэффективности медикаментозной терапии. Причины развития критической ОСН представлены в таблице 2. Самой частой причиной ее развития (в 68,8% случаев) явились интраоперационный инфаркт и ишемически-реперфузионное повреждение миокарда при длительных (свыше 200 мин) сроках пережатия аорты. Из 6 (37,5%) пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) у двух больных был диагностирован интраоперационный ОИМ и у четырех пациентов ОИМ развился в дооперационном периоде (ЭКМО в этом случае послужила мостом к операции реваскуляризации миокарда). У 25,0% пациентов причиной развития критической ОСН явились хирургические дефекты (разрыв стенки правого желудочка, разрыв аорты и ятрогенная окклюзия ствола левой коронарной артерии); ЭКМО начиналась только после адекватного устранения хирургических проблем. У одного пациента причиной ОСН послужил дефект проведения мероприятий по защите миокарда (неадекватная кардиopleгия).

У 5 (31,3%) пациентов вено-артериальное ЭКМО была начата интраоперационно, при невозможности отойти от искусственного кровообращения, после чего больные были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У 5 (31,3%) пациентов ЭКМО была начата в ОРИТ спустя 12 часов от момента операции и у 6 (37,5%) пациентов – более чем 24 часа от момента операции.

Для проведения ЭКМО была использована система для вспомогательного кровообращения «Stockert S3» (Sorin Group) и оксигенаторы «Medos HILITE 7000».

Центральный тип подключения был использован у 3 (18,8%) пациентов, у 13 (81,2%) больных использовали периферический тип подключения. Во всех случаях периферического подключения применяли антеградную перфузию дистального отдела канюлированной нижней конечности. Мы отдавали предпочтение периферическому типу подключения ЭКМО в силу меньшей инвазивности процедуры и возможности активизации пациента. Так, одному пациенту после повторной операции в условиях ИК, с крайне низкой сократительной функцией

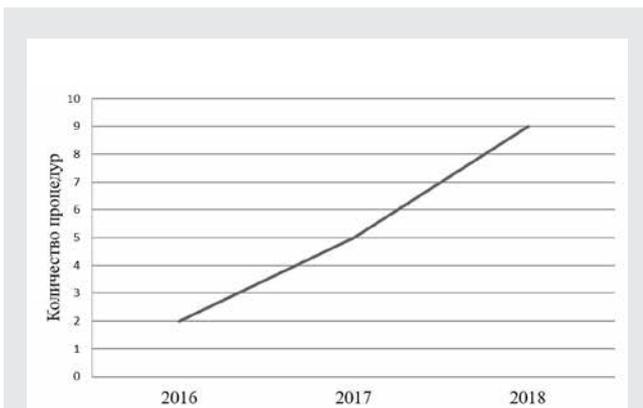
миокарда (ФВ ЛЖ менее 25%) процедуру ЭКМО проводили на фоне сохраненного спонтанного дыхания. Во всех случаях периферического варианта подключения для сосудистого доступа использовали бедренные сосуды (вена и артерия).

Для проведения детального анализа результатов исследования было выделено две группы пациентов. В первую группу (10 больных) вошли пациенты, которым на фоне проведения ЭКМО удалось добиться стабилизации основных показателей гемодинамики, процедура ЭКМО закончена и больные были деканюлированы. Вторую группу (6 больных) составили пациенты, которые погибли во время проведения ЭКМО. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3. Оценку операционного риска производили с помощью шкалы EuroScore II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). Интерпретацию результатов проводили на основании подсчета процента. Стратификация риска: низкий риск – 1,27–1,29%; средний риск – 2,90–2,94%; высокий риск – 10,93% и более.

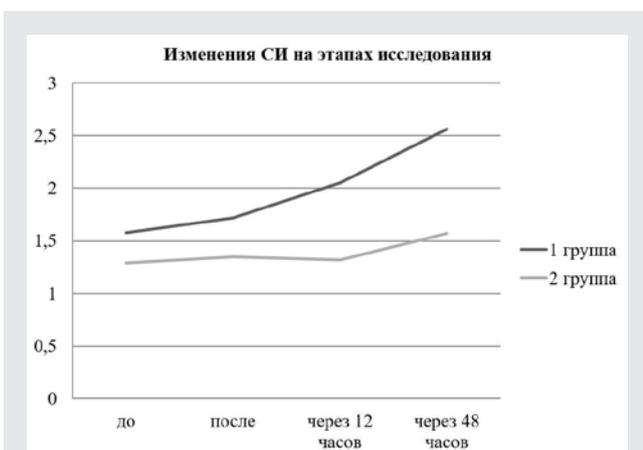
Для сравнительной оценки эффективности применения ЭКМО для лечения критической острой сердечной недостаточности использовали клинические показатели (инотропное число, госпитальная летальность); функ-

циональные критерии (показатели сократительной функции миокарда); биохимические исследования (показатели кислородотранспортной функции крови (КТФК): потребление кислорода ( $VO_2$ ), доставка кислорода ( $DO_2$ ) и коэффициент тканевой экстракции кислорода ( $O_2ER$ )).

Инотропное число рассчитывали по стандартной формуле: инотропное число = доза допамина  $\times$  1 + доза добутамина  $\times$  1 + доза адреналина  $\times$  100 + доза нор-адреналина  $\times$  100 [7]. Сократительная функция миокарда оценивалась эхокардиографически. Исследование проводилось на ультразвуковой системе PHILIPS CX50 и включало оценку систолической функции левого желудочка: определение конечно-диастолического (КДО), конечно-систолического (КСО) объемов левого желудочка, расчет фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по модифицированному методу Симпсона. Измерения производились трижды, брался средний результат. Все исследуемые параметры фиксировались на следующих этапах: рассчитывали до начала ЭКМО, после начала, через 12 часов и через 24 часа после начала процедуры. Кроме того, проводили количественный и качественный анализ осложнений, возникших во время процедуры ЭКМО.



**РИС. 1.**  
Динамика применения ЭКМО для лечения критической ОСН.



**РИС. 2.**  
Изменения СИ на этапах лечения ОСН.

**ТАБЛИЦА 1.**  
Структура оперативных вмешательств

Характер операции	Абсолютное число	%
Изолированная клапанная коррекция	5	31,3
Изолированная реваскуляризация миокарда	3	18,7
Сочетанные операции реваскуляризации миокарда и клапанной коррекции	4	25,0
Операции на восходящем отделе аорты	3	18,7
Трансплантация сердца	1	6,3
<b>ВСЕГО</b>	<b>16</b>	<b>100</b>

**ТАБЛИЦА 2.**  
Причины развития критической ОСН

Причина развития критической ОСН	Абсолютное число	%	
Ишемически-реперфузионное повреждение миокарда при длительных сроках пережатия аорты	5	31,3	
Хирургические осложнения	Разрыв стенки правого желудочка	1	6,3
	Разрыв аорты	2	12,5
	Ятрогенная окклюзия ствола левой коронарной артерии	1	6,2
Интраоперационный инфаркт миокарда	6	37,5	
Дефект проведения мероприятий по защите миокарда	1	6,2	

**ТАБЛИЦА 3.**  
Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	61,0 $\pm$ 11,9	62,3 $\pm$ 5,5
Женщины, n(%)	3 (30%)	3 (50%)
Мужчины, n(%)	7 (70%)	3 (50%)
Класс NYHA:		
	III	8 (80%)
IV	2 (20%)	5 (80%)
Время, мин	218,6 $\pm$ 99,8	234,3 $\pm$ 94,1
Время пережатия аорты, мин	140,5 $\pm$ 39,8	138,0 $\pm$ 91,1

Статистическую обработку проводили с использованием программ Microsoft Excel 2003, Biostatica (Vers. 4.03) и Statistica-6. Результаты исследования обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики. Характер распределения данных оценивали с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для данных, соответствующих закону о нормальном распределении, вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку средней арифметической (m). Для непараметрических данных вычисляли медиану. Сравнения количественных данных между группами проводили с помощью критерия Стьюдента или U-теста Манна-Уитни. Для внутригрупповых сравнений с исходными показателями использовали тест Вилкоксона. Результаты всех тестов считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Операционный риск по EuroScore II составил в 1-й группе –  $2,8 \pm 4,3$  балла, во 2-й группе  $8,9 \pm 9,8$  балла. Таким образом, пациенты из 2-й группы представляли собой группу крайне высокого операционного риска. Среднее время ИК составило  $218,6 \pm 99,8$  мин у пациентов 1-й группы и  $234,3 \pm 94,1$  мин у пациентов 2-й группы. Среднее время пережатия аорты  $140,5 \pm 39,8$  мин и  $138,0 \pm 91,1$  мин соответственно.

Изменения показателя сердечного индекса (СИ) представлены на рис. 2. Исходные показатели сердечного индекса были значительно ниже нормальных значений в обеих группах больных (на 29,0% и 34,0% соответственно). После начала ЭКМО данный показатель также был значительно ниже нормы (на 27,7% и 31,0% соответственно). Через 12 часов после начала процедуры отмечено достоверное увеличение СИ (на 11,3%) в первой группе, при неизменных значениях данного показателя во второй группе пациентов. Через двое суток после начала ЭКМО СИ в первой группе приблизился к нормальному значению, а у пациентов второй группы СИ по-прежнему оставался на 30% ниже нижней границы нормы. Кроме этого, СИ пациентов 1-й группы был достоверно выше аналогичного показателя на данном этапе у 2-й группы.

Изменения центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда (ФВ ЛЖ) у пациентов обеих групп представлены в таблице 4. Исходные значения ФВ были значительно ниже нормы у пациентов обеих групп ( $27,7 \pm 5,8\%$  и  $30,1 \pm 6,1\%$  соответственно). У пациентов 1-й группы возрастание ФВ ЛЖ до нормальных значений ( $47,3 \pm 7,4\%$ ) отмечено лишь через 48 часов после начала ЭКМО, в то время как у пациентов 2-й группы ФВ ЛЖ оставалась низкой ( $37,8 \pm 6,0\%$ ).

Илотропное число до ЭКМО достигало больших значений у пациентов обеих групп –  $65,7 \pm 41,7$  и  $72,1 \pm 30,5$ . В 1-й группе после начала ЭКМО потребность в илотропной поддержке снизилась на 44%, тогда как во 2-й группе – лишь на 13%. Далее в динамике у пациентов 1-й группы необходимость в илотропной стимуляции миокарда прогрессивно снижалась и через 48 часов илотропное число составляло  $11,9 \pm 7,8$ , тогда как во 2-й группе илотропное число оставалось высоким ( $38,9 \pm 31,7$ ) и было достоверно выше данного показателя в 1-й группе больных.

Изменения показателей доставки и потребления кислорода тканями представлены в таблице 5. Исходные показатели  $DO_2$  и  $VO_2$  свидетельствовали о наличии выраженной кислородной задолженности у пациентов обеих групп. Значения  $DO_2$  составляли  $515 \pm 71$  и  $310 \pm 42$  мл/мин. После начала ЭКМО показатель  $DO_2$  вырос на 38% у пациентов 1-й группы и лишь на 16% у пациентов 2-й группы. На вторые сутки показатель  $DO_2$  продолжал увеличиваться и составил  $775 \pm 36$  мл/мин у пациентов 1-й группы и оставался крайне низким ( $418 \pm 78$  мл/мин) у пациентов 2-й группы.

ЭКМО – инвазивная процедура, может вызывать серьезные осложнения [8]. Среди осложнений ЭКМО самым частым было острое повреждение почек (ОПП) – у 62,5% пациентов. Кровотечение наблюдалось у 7 пациентов (43,7%), что послужило причиной повторной операции (устранение источника кровотечения) у 2 пациентов (12,5%). Среди прочих осложнений в одном случае (6,3%) наблюдался гемолиз значимого уровня, острое

**ТАБЛИЦА 4.**

*Изменения показателей центральной гемодинамики и ФВ ЛЖ у пациентов обеих групп*

Показатель	Этап исследования							
	До начала ЭКМО		После начала ЭКМО		Через 12 ч		Через 36 ч	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ФВ ЛЖ (%)	$27,7 \pm 5,8$	$30,1 \pm 5,0$	$30,6 \pm 5,0$	$29,6 \pm 4,8$	$35,4 \pm 3,8^*$	$30,6 \pm 5,0$	$47,3 \pm 7,4^*$	$37,8 \pm 6,0$
АДср (мм рт. ст.)	$48,6 \pm 8,6$	$41,0 \pm 3,7$	$63,0 \pm 4,8$	$60,3 \pm 3,5$	$65,7 \pm 3,8$	$66,5 \pm 2,4$	$71,9 \pm 3,2$	$72,3 \pm 3,4$
ЧСС	$103,8 \pm 16,7$	$99,6 \pm 4,1$	$92,6 \pm 14,7$	$95,3 \pm 9,7$	$90,1 \pm 7,7$	$90,0 \pm 7,8$	$90,5 \pm 6,7$	$90,8 \pm 6,1$
ЦВД (мм рт. ст.)	$24,9 \pm 2,6$	$26,1 \pm 0,9$	$14,5 \pm 4,6$	$12,8 \pm 2,0$	$14,1 \pm 2,2$	$13,3 \pm 1,8$	$13,2 \pm 2,4$	$12,3 \pm 1,8$

**ТАБЛИЦА 5.**

*Изменения показателей кислородотранспортной функции крови на этапах лечения*

Показатель	Этап исследования							
	До начала ЭКМО		После начала ЭКМО		Через 12 ч		Через 36 ч	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
$VO_2$	$216,1 \pm 17,3$	$146,1 \pm 27,9^*$	$221,3 \pm 11,7$	$170,7 \pm 49,1$	$222,5 \pm 13,2$	$193,3 \pm 55,6$	$238,5 \pm 23,9$	$170,9 \pm 63,5$
$DO_2$	$513,5 \pm 71,8$	$310,8 \pm 42,0^*$	$713,1 \pm 132,1$	$405,6 \pm 120,8^*$	$755,4 \pm 98,9$	$441,8 \pm 133,3^*$	$775,6 \pm 36,0$	$418,3 \pm 158,7^*$
$O_2ER$	$0,41 \pm 0,07$	$0,45 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,08$	$0,41 \pm 0,09$	$0,31 \pm 0,09$	$0,43 \pm 0,05^*$	$0,29 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,05^*$

*Примечание к табл. 4 и 5: \* – достоверность различий между группами ( $p \leq 0,05$ ) на аналогичном этапе.*

нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у одного пациента (6,3%). Во 2-й группе осложнения встречались чаще, чем в 1-й, кроме того, у трех больных из 2-й группы осложнения были фатальными (массивный геморрагический инсульт у одного пациента и массивное кровотечение у двух пациентов).

Из 10 пациентов 1-й группы 6 больных (37,5%) были выписаны в удовлетворительном состоянии. Среди причин смерти у пациентов данной группы ведущее место занимал синдром полиорганной недостаточности (три пациентов) и сепсис (один больной). Во 2-й группе СПОН явился причиной смерти 66% больных, массивное кровотечение – у 34% пациентов.

Заместительная почечная терапия проводилась у 8 (80%) пациентов 1-й группы и у 2 (30%) пациентов из 2-й группы. Внутриаортальная баллонная контрапульсация проводилась у 3 (30%) пациентов 1-й группы и у 2 (33%) пациентов 2-й группы. Длительность ЭКМО в 1-й группе составила  $116,0 \pm 48,2$  часа, во 2-й группе  $51,3 \pm 38,2$  часа.

### Обсуждение

ЭКМО – это передовой вид терапии, временно протезирующий насосную функцию сердца и газообменную функцию легких. За последние 20 лет повсеместно увеличивается количество случаев применения процедуры и расширяются показания для ее проведения. Методика известна с 1970-х годов и сейчас широко используется в критических ситуациях у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, рефрактерной к традиционному лечению [9–11]. Главной целью ее применения при лечении критической ОН является предотвращение развития необратимого повреждения миокарда и облегчение его восстановления. Y. Abu – Omar, S.S. Tsui (2010) изучили эффективность вено-артериальной ЭКМО у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование [11]. Исследователями были выделены два основных показания для начала процедуры: 1) рефрактерная миокардиальная недостаточность после острого ИМ как мост к реваскуляризации в предоперационном периоде; 2) рефрактерная миокардиальная недостаточность, возникшая в раннем послеоперационном периоде с невозможным завершением ИК, несмотря на максимальную фармакологическую поддержку и применение ВАБК (мост к выздоровлению). При проведении данного исследования мы подтвердили ранее полученные результаты [11] и использовали ЭКМО как мост к реваскуляризации у 4 пациентов и как мост к выздоровлению – у 12 больных.

Организация экстракорпорального жизнеобеспечения (ELSO) ведет реестр всех пациентов, получающих экстракорпоральное жизнеобеспечение, и публикует рекомендации по применению ЭКМО [12]. Согласно последним рекомендациям ELSO применение вено-артериального ЭКМО не может быть рекомендовано для длительной терапии. Процедуру следует применять лишь в тех случаях, когда есть потенциал восстановления функции миокарда или в качестве моста к трансплантации или имплантации искусственного левого желудочка для длительной поддержки кровообращения. Поэтому проведение ЭКМО нецелесообразно у пациентов с неизлечимой сердечной недостаточностью, которые не являются кандидатами для

трансплантации сердца или имплантации искусственного левого желудочка [12].

ЭКМО как инвазивная процедура имеет большое количество осложнений. Самыми распространенными осложнениями являются тромботические и геморрагические, что обуславливает важность обеспечения адекватной, но не чрезмерной антикоагуляции. Кроме этого, существует целый ряд других осложнений, в том числе связанные с вынужденной иммобилизацией пациентов на ЭКМО. Недавний мета-анализ суммировал осложнения вено-артериальной ЭКМО [8]. Согласно приведенным в нем данным самым частым осложнением было острое повреждение почек (56%), что потребовало заместительной почечной терапии у 82% пациентов. Второе место – кровотечение (41%), что в 100% случаев потребовало реторокотомии с последующей локализацией источника кровотечения. Инфекционные осложнения составили 30%. Выраженный неврологический дефицит наблюдался в 14%. В нашем исследовании ведущее место в общем пуле осложнений также заняло острое почечное повреждение (62,5% пациентов), которое потребовало проведения заместительной почечной терапии у подавляющего большинства (90%) пациентов. Кровотечение было на втором месте и зафиксировано у 43,8% пациентов, однако выполнение реторокотомии было необходимо лишь у 12,5% больных. Инфекционное осложнение (сепсис) было зарегистрировано у одного больного уже после деканюляции, однако явилось непосредственной причиной его смерти. Выраженный неврологический дефицит наблюдался у 6,2% пациентов.

Выживаемость пациентов с вено-артериальным ЭКМО зависит от ряда факторов, включая основное заболевание и наличие сопутствующей патологии. Данные Регистра EuroELSO сообщают о 62% выживаемости пациентов, которым проводилась данная процедура. Количество пациентов, доживших до выписки из больницы или перевода по данным этого регистра, составляет 45% [8]. В нашем исследовании показатели выживаемости схожи с данными, представленными в данной работе (выживаемость после процедуры составила 62,5%), но количество выписанных пациентов ниже (37,5%). Однако, авторы недавнего многоцентрового исследования [13], направленного на оценку использования вено-артериального ЭКМО у пациентов после АКШ, сообщили о клинических исходах, которые схожи с полученными нами данными. Так, только 48,6% пациентов были деканюлированы, а количество выписанных пациентов составило 35,8%.

Таким образом, применение процедуры вено-артериальной ЭКМО позволило добиться удовлетворительных результатов в лечении пациентов с потенциально летальным осложнением – критической ОН. Проведение процедуры в комплексном лечении данной группы больных позволило снизить потребность в инотропной поддержке миокарда, стабилизировать показатели центральной гемодинамики, улучшить доставку кислорода периферическим тканям и, таким образом, обеспечить адекватную защиту органов и тканей на время, необходимое для восстановления адекватной сократительной функции миокарда.

### Заключение

Применение процедуры вено-артериального ЭКМО в комплексном лечении больных с критической острой сердечной недостаточностью после кардиохирургических вмешательств позволяет добиться удовлетворительных показателей выживаемости и выписки из стационара при развитии потенциально летального осложнения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rastan A.J., Dege A., Mohr M., Doll N., Falk V., Walther T. et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010. № 139. P. 302–311.
2. Hernandez A.F., Grab J.D., Gammie J.S., O'Brien S.M., Hammill B.G., Rogers J.G. et al. A decade of short-term outcomes in post-cardiac surgery ventricular assist device implantation. *Circulation.* 2007. № 116. P. 606–612.
3. Golding L.A., Crouch R.D., Stewart R.W. et al. Postcardiotomy centrifugal mechanical ventricular support. *AnnThoracSurg.* 1992. № 54. P. 1059–1063.
4. Smedira N.G., Moazami N., Golding C.M., McCarthy P.M., Apperson-Hansen C., Blackstone E.H. et al. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal

membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001. № 122. P. 92–102.

5. Chen Y.S. Pediatric in-intensive-care-unit cardiac arrest: new horizon of extracorporeal life support. *Crit Care Med.* 2006. № 34. P. 2702–2703.
6. Smith C., Bellomo R., Raman J.S., Matalanis G., Rosalion A., Buckmaster J. et al. An extracorporeal membrane oxygenation-based approach to cardiogenic shock in an older population. *Ann Thorac Surg.* 2001. № 71. P. 1421–1427.
7. Wernovsky G., Mayer J.E. Jr., Jonas R.A. Factors influencing early and late outcome of the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1995. № 109. P. 289–302.
8. Cheng R., Hachamovitch R., Kittleson M., 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. № 97. P. 610–616.
9. Ali J.M., Abu-Omar Y. The intra-aortic balloon pump and other methods of mechanical circulatory support. *Surgery (Oxford).* 2018. № 36. P. 68–74.
10. Makdisi G., Wang I.W. Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis.* 2015. № 7. P. 166–176.
11. Abu-Omar Y., Tsui S.S. Mechanical circulatory support for AMI and cardiogenic shock. *J Card Surg.* 2010. № 25. P. 434–441.
12. Beckmann A., Benk C., Beyersdorf F. et al. Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011. № 40. P. 676–680.
13. Biancari F., Dalén M., Perrotti A., et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation after coronary artery bypass grafting: Results of a multicenter study. *Int J Cardiol.* 2017. № 241. P. 109–114.



УДК: 616.12-005.4-084

DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2019-1-81-87>

## ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ОКСИД АЗОТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКИХ И РЕПЕРFUЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

**В. В. Пичугин, И. Р. Сейфетдинов, А. П. Медведев, С. Е. Домнин,**  
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Пичугин Владимир Викторович – e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru*

Дата поступления  
31.01.2019

В настоящее время большое внимание уделяется изучению роли оксида азота как универсального трансмиттера в развитии различных патологических состояний. NO вызывает расслабление гладких мышц сосудов, участвует в защите от ишемических и реперфузионных повреждений, является нейромедиатором, регулирует программируемую гибель и пролиферацию клеток, играет важную роль в секреторной и репродуктивной системе. Новые данные указывают на то, что вдыхание оксида азота приводит к образованию новых соединений, которые могут переноситься в виде тиоловых групп, связанных с белком в крови, или действовать косвенно через нитриты и нитраты, метаболиты которых, как было показано, со временем повышаются во время воздействия ингаляционного NO. Данное обстоятельство объясняет внелегочные эффекты ингаляционного оксида азота. Экспериментальные и клинические исследования убедительно показали эффективность ингаляционного оксида азота в профилактике и лечении ишемического и реперфузионного повреждения органов и тканей, шока, поражения центральной нервной системы и почек. Для кардиохирургии несомненный интерес представляет эффект фармакологического preconditionирования миокарда, обусловленный ингаляцией оксида азота. Как именно NO оказывает защитное действие на сердце, в настоящее время неизвестно, но вполне возможно, что прямые cGMP/PKG-опосредованные и cGMP-независимые влияния на миокард с дополнительным расслаблением гладких мышц, ингибирующими влияниями на тромбоциты, антиапоптотическими, противовоспалительными и антиоксидантными эффекторными элементами. Число клинических исследований, посвященных защитному эффекту на сердце ингаляционного оксида азота, в настоящее время крайне ограничено, хотя все проведенные работы подтверждают его дополнительный кардиопротективный эффект. Большинство работ посвящено подаче газообразного оксида азота в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения и не рассматривают другие возможные варианты реализации его защитного механизма.

**Ключевые слова:** ингаляционный оксид азота, ишемически-реперфузионные повреждения миокарда, фармакологическое preconditionирование.

## INHALED NITRIC OXIDE IN THE PREVENTION OF ISCHEMIC AND REPERFUSION INJURIES OF THE HEART DURING OPERATIONS WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

V. V. Pichugin, I. R. Seyfedinov, A. P. Medvedev, S. E. Domnin,

FSBEI HE «Pryvolzhsky Research Medical University», Nizhny Novgorod, Russian Federation

*Pichugin Vladimir Viktorovich – e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru*

Currently, much attention is paid to the study of the role of nitric oxide, as a universal transmitter, in the development of various pathological conditions. NO causes relaxation of vascular smooth muscle, is involved in protection from ischemic and reperfusion injuries, is a neurotransmitter, regulates programmed cell death and proliferation, plays an important role in the secretory and reproductive system. New data indicate that inhalation of nitric oxide leads to the formation of new compounds that can be transported as thiol groups associated with protein in the blood, or act indirectly through nitrites and nitrates, the metabolites of which, as has been shown, increase over time during exposure to inhalation NO. This fact explains the extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide. Experimental and clinical studies have convincingly shown the effectiveness of inhaled nitric oxide in the prevention and treatment of: ischemic and reperfusion injury to organs and tissues, shock, damage to the central nervous system and kidneys. For cardiac surgery, the effect of pharmacological preconditioning of the myocardium, caused by inhalation of nitric oxide, is of undoubted interest. How exactly NO has a protective effect on the heart is currently unknown, but it is possible that direct cGMP/PKG-mediated and cGMP-independent effects on the myocardium with additional relaxation of smooth muscles, inhibiting effects on platelets, anti-apoptotic, anti-inflammatory and antioxidant effectors. The number of clinical studies on the protective effect on the heart of inhaled nitric oxide is currently extremely limited, although all the work carried out confirms its additional cardioprotective effect. Most of the work is devoted to the supply of gaseous nitric oxide to the oxygenator of the heart-lung machine and does not consider other possible options for the implementation of its protective mechanism.

**Key words:** inhaled nitric oxide, ischemic-reperfusion myocardial injury, pharmacological preconditioning.

### Фармакологическое preconditionирование миокарда оксидом азота

Мощные эндогенные процессы защищают сердце (и другие органы) от повреждения при ишемии/реперфузии. Явление ишемического preconditionирования, при котором повторные короткие коронарные окклюзии, предшествующие более длительной окклюзии, заметно уменьшают размер инфаркта миокарда, впервые было описано у собак Murray et al. в 1986 году [1]. В настоящее время наличие данного явления было подтверждено у всех видов животных, а также у людей. Несмотря на огромный исследовательский интерес, вызванный этим знаменательным открытием, точные молекулярные механизмы и вовлеченные в данный процесс медиаторы остаются не до конца понятными. Тем не менее, одним из них, по-видимому, является оксид азота [2, 3], который вовлечен в процессы анестетического preconditionирования [3]. В соответствии с этим представлением ишемические и реперфузионные повреждения миокарда усугубляются в отсутствие эндотелиальной синтазы оксида азота [2], тогда как кардиомиоцит-специфическая гиперэкспрессия eNOS ограничивает данное повреждение [4]. Соответственно, NO-доноры и сам NO использовались в качестве индукторов для фармакологического preconditionирования и продемонстрировали свой кардиопротективный эффект в экспериментах на животных [5–8]. В настоящее время задача состоит в том, чтобы перевести данные лабораторных исследований в клинические [9; 10], где пока отмечены лишь переменные успехи. Причины явных сбоев не всегда очевидны, но могут включать: неэффективную биоактивацию NO-доноров (таких как органические нитраты и нитропруссид натрия) в ткани-мишени; неопределенность в отношении того, какой из эффектов NO способствует миокардиальной защите и как эти эффекты реализуются под влиянием других продуктов метаболиз-

ма NO-доноров; и/или нежелательные фармакодинамические эффекты, такие как снижение системного артериального давления и «синдром коронарного обкрадывания». Некоторые из этих ограничений и неопределенностей могут оказаться несущественными, если для preconditionирования использовать газообразный экзогенный NO, а не препарат-донор NO.

Ингаляционный оксид азота (iNO) является селективным легочным вазодилататором, обычно используемым для лечения неонатальной гипоксии и легочной гипертензии [11]. Хотя он не влияет на системное артериальное давление, было описано значительное количество внелегочных эффектов при применении ингаляций NO. Так, в экспериментах на животных вдыхание NO уменьшало ишемические и реперфузионные повреждения сердца [12–15], кишечника [16], легких [17] и печени [18], увеличивало выживаемость мышей, реанимированных после остановки сердца [19]. У людей iNO снижал системный воспалительный ответ у пациентов при плановых операциях на колене, сопровождавшихся перерывом кровообращения и ишемически-реперфузионной травмой нижней конечности [20], и уменьшал явления апоптоза гепатоцитов после трансплантации печени [21].

Хотя NO имеет короткий период полураспада в биологических жидкостях [22], сообщалось о длительных эффектах ингаляционного NO [23]. Например, у мышей и овец предшествующее назначение ингаляционного NO предотвращало системное сужение сосудов, вызванное последующим введением гемоглобин-содержащих переносчиков кислорода. После прекращения вдыхания NO ингибирование вазоконстрикции продолжалось в течение 80 минут у мышей и до 5 часов у овец [23]. Свободный NO не может объяснить эти устойчивые эффекты в крови *in vivo*, поскольку он быстро поглощается гемоглобином в эритроцитах [24]. Однако, NO может быть транспортирован

в биоактивной форме в крови [25, 26]. В исследованиях на людях вдыхание NO увеличивало концентрацию нитрогемоглобина (NO-гем) в эритроцитах [27] и NOx (сумма концентраций нитритов и нитратов) [28]. Эти метаболиты NO имеют значительно более длительный период полураспада, чем сам NO. Например, в эритроцитах период полураспада NO-гема и NOx составляет 40 мин [27] и 180 мин [28] соответственно. В периферических тканях циркулирующие метаболиты NO могут превращаться обратно в NO, чтобы оказывать местные защитные эффекты [29], что позволяет положительным эффектам iNO сохраняться после прекращения ингаляции. Однако судьба этих метаболитов в крови и тканях изучена не достаточно детально. Помимо различий в абсолютных уровнях в одно и то же время также неизвестно, насколько хорошо изменения в циркулирующих концентрациях метаболитов NO могут отражать изменения, происходящие в тканях, и различаются ли времена жизни отдельных классов метаболитов NO между органами.

Ранее сообщалось, что вдыхание NO снижает повреждение сердца при ишемии-реперфузии на моделях на животных [12–15], что повышенные уровни метаболитов NO в крови и тканях коррелируют с кардиопротекторным действием ингаляционного NO [14] и что эти эффекты зависят от наличия растворимой гуанилатциклазы [15]. В этих исследованиях NO вводили во время ишемической фазы и поддерживали на протяжении всей реперфузии; таким образом, NO, возможно, действовал как пре- или посткондиционирующий агент [30; 31]. В дальнейших исследованиях было предположено, что увеличение содержания метаболитов NO в крови и тканях после вдыхания NO до ишемии может сохраняться достаточно долго, чтобы обеспечить защиту в течение наиболее критического времени для индукции ишемически-реперфузионного повреждения (первые несколько минут реперфузии) и частично в период восстановления [32]. Вдыхание NO до ишемии сердца может привести к увеличению метаболитов NO, таких как S-нитрозотиолы (RSNO) [33], которые сохраняются в течение всего периода ишемии и ранней реперфузии. Эти метаболиты NO могут индуцировать второго мессенджера NO, циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) [34, 35] в сердце, что может обеспечить защиту сердца посредством фармакологического preconditionирования в течение еще неопределенного периода времени после этого.

Результаты недавнего исследования [36] свидетельствуют, что ингаляции NO до индукции ишемии увеличивают количество метаболитов NO в крови до уровня, достаточного для снижения ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у мышей. Поскольку аналогичное повышение концентрации метаболитов NO наблюдалось и в других тканях, ингаляции экзогенного NO могут также защитить другие органы, кроме сердца, в периоперационном периоде. Данное исследование является своевременным, поскольку были опубликованы результаты NOMI, крупнейшего на сегодняшний день двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования ингаляции NO у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [37]. Несмотря на то, что iNO (80 ppm, вводимый до ЧКВ и до 4 ч после реперфузии)

оказался безопасным, он не способствовал уменьшению размера инфаркта миокарда. Однако, через четыре месяца улучшенное восстановление функции левого желудочка стало очевидным у пациентов с ингаляциями NO, но комбинация нитроглицерина (перипроцедурное лекарство, которое является частью обычной клинической практики во многих странах) и ингаляционного NO показала тенденцию к ухудшению состояния [37]. Причина этого неблагоприятного эффекта неизвестна, но аналогичные результаты с нитритом в качестве агента для preconditionирования были получены и в двух других недавних клинических испытаниях [38, 39]. Редакторские комментарии к исследованию NOMI предположили, что, возможно, пришло время принять обратный трансляционный подход и более детально изучить оптимальную дозу и время начала ингаляционной NO-терапии [40]. Данное исследование [36], по-видимому, является первым, которое внесло вклад в устранение существующего разрыва в знаниях относительно времени жизни метаболитов NO в сердце после ингаляций NO и неоднородности метаболических профилей и времени жизни в других органах. Авторы сообщили, что ингаляции оксида азота (80 ppm NO в течение 1 ч) до ишемии уменьшают ишемически-реперфузионное повреждение миокарда. Было отмечено уменьшение отношения MI/AAR на 30%. После ингаляции NO метаболиты NO остаются в крови и тканях. Уровни RSNO и NO-гема и нитрата в плазме сердца оставались повышенными в течение 30, 180 и 180 мин соответственно. Каждый из этих метаболитов может быть преобразован обратно в NO и, таким образом, может служить резервуаром NO. Метаболиты NO могут действовать как до, так и после фармакологического кондиционирующего агента, что объясняет кардиозащиту, обеспечиваемую ингаляционным NO.

Таким образом, несмотря на нейтральные и даже отрицательные результаты в более ранних исследованиях с использованием NO-доноров, NO по-прежнему представляет собой чрезвычайно привлекательный препарат для защиты миокарда, не в последнюю очередь потому, что NO обладает способностью благоприятно модулировать множественные клеточные системы (включая тромбоциты, нейтрофилы, кардиомиоциты, фибробласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки) и соответствующие субклеточные мишени, такие как митохондрии одновременно. Как именно NO оказывает защитное действие на орган, в настоящее время неизвестно, но вполне возможно, что прямые cGMP/PKG-опосредованные и cGMP-независимые влияния на миокард с дополнительным расслаблением гладких мышц, ингибирующими влияниями на тромбоциты, антиапоптотическими, противовоспалительными и антиоксидантными эффекторными элементами. NO также может обеспечивать защиту, модулируя поток электронов в митохондриальной дыхательной цепи, вторичной к S-нитрозированию комплекса I, и препятствует образованию активных форм кислорода [41–43]. Вместе это может привести к снижению потребности миокарда в кислороде и снижению продукции активных форм кислорода, а также улучшению коронарного кровотока, эндотелиальной и микрососудистой функции. Такие эффекты могут оказаться весьма полезными для пациентов,

перенесших ортотопическую пересадку сердца или легкого, при операциях на сердце с искусственным кровообращением, особенно в сочетании с дисфункцией правого желудочка и легочной гипертензией [45, 46].

#### **Клинические исследования применения ингаляционного оксида азота для улучшения миокардиальной протекции в кардиохирургии**

Количество клинических исследований по применению оксида азота с целью улучшения интраоперационной защиты миокарда при выполнении операций на сердце в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегической остановки сердца в настоящее время крайне немногочисленно.

Первая публикация об успешном клиническом применении ингаляционного оксида при кардиохирургических вмешательствах была сделана J. Gianetti et al. в 2004 году [46]. Авторы исследовали влияние ингаляционного оксида азота (20 ppm), назначаемого в течение восьми часов во время и после искусственного кровообращения. В исследование были включены 29 пациентов, которым выполнены операции протезирования аортального клапана в сочетании с аортокоронарным шунтированием. Больные были рандомизированы на две группы: пациенты первой ( $n = 14$ ) получали ингаляции оксида азота (20 ppm), второй ( $n = 15$ ) – какой-либо ингаляционной терапии не проводилось. Образцы крови для определения общей креатинкиназы, фракции креатинкиназы MB и тропонина I брались через 4, 12, 24 и 48 часов после операции. Кроме того, авторами брались периоперационные образцы крови для измерения циркулирующих продуктов оксида азота и мозговой натрийуретический пептид. Растворимый P-селектин анализировали в образцах крови, взятых из коронарного синуса до и после снятия зажима с аорты. Площадь под кривой фракции MB креатинкиназы ( $p \leq 0,03$ ), общего количества креатинкиназы ( $p \leq 0,04$ ) и уровня тропонина I ( $p \leq 0,04$ ) была достоверно ниже у пациентов, получавших оксид азота. Более того, в той же группе авторы отметили ослабленное высвобождение P-селектина и мозгового натрийуретического пептида ( $p \leq 0,01$  и  $p \leq 0,02$  соответственно). Ингаляции оксида азота достоверно повышали уровень метаболитов оксида азота ( $p \leq 0,01$ ). Авторами делается вывод, что оксид азота, ингалируемый с низкой концентрацией, способен снижать высвобождение маркеров повреждения миокарда и противодействовать развитию субклинической левожелудочковой дисфункции во время и сразу после искусственного кровообращения. Выявленная исследователями «улучшенная» защита органа, по их мнению, может быть опосредована, по крайней мере частично, его противовоспалительными свойствами.

В проспективном рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании P. A. Checchia et al. (2013) [47] дети, перенесшие операцию радикальной коррекции тетрады Фалло, получали либо газообразный оксид азота, вводимый во время искусственного кровообращения (20 ppm), либо плацебо. Оксид азота вводился непосредственно в мембранный оксигенатор во время искусственного кровообращения. В общей сложности 16 детей были рандомизированы на две равные группы после того, как их родители или опекуны дали письменное информиро-

ванное согласие. Не было отмечено различий по возрасту, времени пережатия аорты, искусственного кровообращения или содержания метгемоглобина между двумя группами. Группа, получавшая газообразный оксид азота, имела значительно сокращенную продолжительность искусственной вентиляции легких ( $8,4 \pm 7,6$  против  $16,3 \pm 6,5$  часа;  $p < 0,05$ ) и продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии ( $53,8 \pm 19,7$  против  $79,4 \pm 37,7$  часа;  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой плацебо. Пациенты исследуемой группы имели значительно более низкие уровни тропонина через 12, 24 и 48 часов ( $p < 0,05$ ) и более низкие уровни натрийуретического пептида B-типа через 12 и 24 часа ( $p < 0,05$ ). Была обнаружена тенденция к снижению положительного баланса жидкости при значительно меньшем применении мочегонных средств. Пациенты группы исследования имели более высокий уровень среднего гемоглобина через 48 часов, при отсутствии различий в послеоперационной кровопотере по дренажам, переливании эритроцитарной массы, количестве тромбоцитов или потребности в переливании крови, переливании свежемороженой плазмы или протромбинового/частичного тромбопластинового времени в первые 48 часов. Авторами делается вывод, что подача газообразного оксида азота в контур искусственного кровообращения у детей, перенесших операцию на сердце, приводит к «улучшенной» защите миокарда, улучшению баланса жидкости и улучшению курса послеоперационной интенсивной терапии.

Другое большое рандомизированное контролируемое исследование с целью изучения клинических эффектов введения газообразного оксида азота в схему искусственного кровообращения у детей было проведено Ch. James et al. (2016) [48]. После письменного информированного согласия дети были рандомизированы на две группы: первая (101 пациент) получала 20 ppm оксида азота в линию доставки газа в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения, во второй (контрольная, 97 детей) применяли стандартный протокол проведения искусственного кровообращения. В результате исследования было показано, что частота развития синдрома низкого сердечного выброса в исследуемой группе была достоверно ниже (15% против 31%,  $p = 0,007$ ). Этот эффект был наиболее выраженным у детей в возрасте до 6 недель (20% против 52%,  $p = 0,012$ ) и у детей в возрасте от 6 недель до 2 лет (6% против 24%,  $p = 0,026$ ). Кроме этого, была отмечена значительно укороченная продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (43 ч против 84 ч,  $p = 0,031$ ). Синдром низкого сердечного выброса был менее частым после более сложных операций, если вводили оксид азота (17% против 48%,  $p = 0,018$ ). ЭКМО использовалась реже в группе оксида азота (1% против 8%,  $p = 0,014$ ). Авторами делается вывод, что доставка оксида азота в газовый поток оксигенатора во время педиатрического искусственного кровообращения в разной степени снижала частоту возникновения синдрома низкого сердечного выброса в зависимости от возрастной группы и сложности операции.

В России впервые экспериментальное изучение эффективности подачи оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции для защиты миокарда от ишемически-

реперфузионного повреждения при моделировании острого инфаркта миокарда в условиях нормотермического искусственного кровообращения было проведено группой исследователей под руководством Н. О. Каменщикова в 2017 году [49]. В условиях сбалансированной анестезии, искусственной вентиляции легких и кровообращения была смоделирована острая ишемия с последующей реперфузией миокарда у кроликов ( $n = 20$ ). Эксперимент включал окклюзию левой коронарной артерии путем пережатия лигатурой на 45 мин с последующей реперфузией в течение 120 мин на фоне искусственного кровообращения. Все животные были разделены на две равные группы: 10 кроликам проводилась подача оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 40 ppm (основная группа); 10 кроликов составили контрольную группу, доставка оксида азота им не выполнялась. Определяли отношение зоны инфаркта к области риска, оценивали количество и характер желудочковых аритмий, темп диуреза. Подача оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при искусственном кровообращении оказывала выраженное инфаркт-лимитирующее действие, проявляющееся в снижении отношения зоны инфаркта к области риска на 15% ( $p = 0,0002$ ). В периоды ишемии и реперфузии в основной группе наблюдали статистически значимое меньшее количество политопных и полиморфных желудочковых экстрасистол. Выявлено статистически значимое снижение веноартериального градиента парциального давления углекислого газа в основной группе. Снижение веноартериального градиента  $rCO_2$  в основной группе было ассоциировано со значимым повышением темпа мочеотделения во время искусственного кровообращения, которое составило 1,4 [1,3; 1,5] мл/кг/ч в основной группе и 1,15 [1; 1,3] мл/кг/ч в контрольной группе ( $p = 0,013$ ). Авторами делается вывод, что полученные в ходе эксперимента данные свидетельствуют о кардиопротективных свойствах оксида азота при его подаче в контур экстракорпоральной циркуляции при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения миокарда в виде снижения отношения зоны инфаркта к области риска на 15%, меньшего количества аритмий, а также улучшения тканевой перфузии во время искусственного кровообращения. По мнению авторов, интраоперационная органопротекция миокарда оксидом азота у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения, должна стать объектом дальнейших клинических исследований.

В 2018 году этой же группой [50] было проведено пилотное клиническое исследование, целью которого было выяснить влияние поступления экзогенного оксида азота в контур экстракорпорального кровообращения для кардиопротекции против ишемически-реперфузионного повреждения миокарда во время операций шунтирования коронарных артерий с искусственным кровообращением. В проспективное рандомизированное исследование было включено 60 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым назначено проведение АКШ с ИК. Пациентов распределяли случайным образом в соответствии со стандартным или модифицированным протоколом ИК, где газообразный NO (40 ppm) добавляли в контур искусственного кровообращения во время операции на сердце. Первичной

конечной точкой было измерение сердечного тропонина I (сTnI). Вторичные конечные точки состояли в измерениях креатинкиназы, мышечной/мозговой фракции (СК-МВ) и вазоактивного инотропного числа (VIS). В результате проведенных исследований было показано, что газообразный NO, доставленный в контур искусственного кровообращения, оказывал кардиопротективный эффект. Уровень сTnI был значительно ниже в группе, получавшей NO, по сравнению с контрольной группой через шесть часов после операции:  $1,79 \pm 0,39$  нг/мл против  $2,41 \pm 0,55$  нг/мл соответственно ( $p = 0,001$ ). Значение СК-МВ было значительно ниже в группе, получавшей NO, по сравнению с контрольной группой через 24 часа после операции:  $47,69 \pm 7,08$  Ед/л против  $62,25 \pm 9,78$  Ед/л соответственно ( $p = 0,001$ ); и VIS было значительно ниже в группе, получавшей NO, через шесть часов после вмешательства. Авторами делается вывод, что подача газообразного NO в контур искусственного кровообращения во время операций коронарно-шунтирования оказывала кардиопротективное действие и была связана с более низкими уровнями VIS и кардиоспецифическими маркерами крови сTnI и СК-МВ.

Таким образом, в настоящее время большое внимание уделяется изучению роли оксида азота как универсального трансммиттера в развитии различных патологических состояний. NO вызывает расслабление гладких мышц сосудов, участвует в защите от ишемических и реперфузионных повреждений, является нейромедиатором, регулирует программируемую гибель и пролиферацию клеток, играет важную роль в секреторной и репродуктивной системе. Новые данные указывают на то, что вдыхание оксида азота приводит к образованию новых соединений, которые могут переноситься в виде тиоловых групп, связанных с белком в крови, или действовать косвенно через нитриты и нитраты, метаболиты которых, как было показано, со временем повышаются во время воздействия ингаляционного NO. Данное обстоятельство объясняет внелегочные эффекты ингаляционного оксида азота. Экспериментальные и клинические исследования убедительно показали эффективность ингаляционного оксида азота в профилактике и лечении ишемического и реперфузионного повреждения органов и тканей, шока, поражения центральной нервной системы и почек. Для кардиохирургии несомненный интерес представляет эффект фармакологического прекодиционирования миокарда, обусловленный ингаляцией оксида азота. Как именно NO оказывает защитное действие на сердце, в настоящее время неизвестно, но вполне возможно, что прямые cGMP/PKG-опосредованные и cGMP-независимые влияния на миокард с дополнительным расслаблением гладких мышц, ингибирующим влиянием на тромбоциты, антиапоптотическими, противовоспалительными и антиоксидантными эффекторными элементами. Кроме этого, NO также может обеспечивать защиту, модулируя поток электронов в митохондриальной дыхательной цепи, вторичной к S-нитрозированию комплекса I, и препятствует образованию активных форм кислорода.

Число клинических исследований, посвященных защитному эффекту на сердце ингаляционного оксида азота, в настоящее время крайне ограничено, хотя все проведенные работы подтверждают его дополнительный кардио-

протективный эффект. Большинство работ посвящено подаче газообразного оксида азота в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения и не рассматривает другие возможные варианты реализации его защитного механизма.

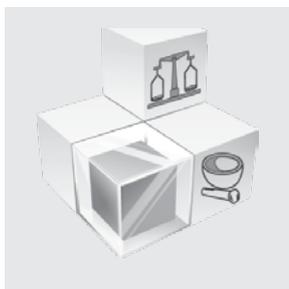
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986. № 74 (5). P. 1124–1136.
- Jones S.P., Girod W.G., Palazzo A.J., Granger D.N., Grisham M.B. et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury is exacerbated in absence of endothelial cell nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol.* 1999. № 276 (5 Pt 2). P. 1567–1573.
- Kunst G., Klein A.A. Peri-operative anaesthetic myocardial preconditioning and protection - cellular mechanisms and clinical relevance in cardiac anaesthesia. *Anaesthesia*. 2015. № 70 (4). P. 467–482.
- Elrod J.W., Greer J.J., Bryan N.S., Langston W., Szot J.F., Gebregzabher H. et al. Cardiomyocyte-specific overexpression of NO synthase-3 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. № 26 (7). P. 1517–1523.
- Arroyo-Martínez E.A., Meaney A., Gutiérrez-Salmeán G., Rivera-Capello J.M., González-Coronado V., Alcocer-Chauvet A. et al. Is local nitric oxide availability responsible for myocardial salvage after remote preconditioning? *Arq. Bras. Cardiol.* 2016. № 107 (2). P. 154–162.
- Bice J.S., Jones B.R., Chamberlain G.R., Baxter G.F. Nitric oxide treatments as adjuncts to reperfusion in acute myocardial infarction: a systematic review of experimental and clinical studies. *Basic Res. Cardiol.* 2016. № 111 (2). P. 23.
- Cohen M.V., Yang X.M., Downey J.M. Nitric oxide is a preconditioning mimetic and cardioprotectant and is the basis of many available infarct-sparing strategies. *Cardiovasc. Res.* 2006. № 70 (2). P. 231–239.
- Schulz R., Kelm M., Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia /reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 2004. № 61 (3). P. 402–413.
- Kloner R.A. Current state of clinical translation of cardioprotective agents for acute myocardial infarction. *Circ. Res.* 2013. № 113 (4). P. 451–463.
- Ovize M., Thibault H., Przyklenk K. Myocardial conditioning: opportunities for clinical translation. *Circ. Res.* 2013. № 113 (4). P. 439–450.
- Bloch K.D., Ichinose F., Roberts J.D. Jr., Zapol W.M. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc. Res.* 2007. № 75. P. 339–348.
- Hataishi R., Rodrigues A.C., Neilan T.G., Morgan J.G., Buys E., Shiva S. et al. Inhaled nitric oxide decreases infarction size and improves left ventricular function in a murine model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol.* 2006. № 291. P. 379–384.
- Liu X., Huang Y., Pokreisz P., Vermeersch P., Marsboom G., Swinnen M. et al. Nitric oxide inhalation improves microvascular flow and decreases infarction size after myocardial ischemia and reperfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. № 50. P. 808–817.
- Nagasaka Y., Fernandez B.O., Garcia-Saura M.F., Petersen B., Ichinose F., Bloch K.D. et al. Brief periods of nitric oxide inhalation protect against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*. 2008. № 109. P. 675–682.
- Nagasaka Y., Buys E.S., Spagnoli E., Steinbicker A.U., Hayton S.R., Rauwerdink K.M. et al. Soluble guanylate cyclase- $\alpha$  1 is required for the cardioprotective effects of inhaled nitric oxide. *Am. J. Physiol.* 2011. № 300. P. 1477–1483.
- Fox-Robichaud A., Payne D., Hasan S.U., Ostrovsky L., Fairhead T., Reinhardt P. et al. Inhaled NO as a viable antiadhesive therapy for ischemia/reperfusion injury of distal microvascular beds. *J. Clin. Invest.* 1998. № 101. P. 2497–2505.
- Barbotin-Larrieu F., Mazmanian M., Baudet B., Detruit H., Chapelier A., Libert J.M. et al. Prevention of ischemia-reperfusion lung injury by inhaled nitric oxide in neonatal piglets. *J. Appl. Physiol.* 1996. № 80. P. 782–788.
- Siriussawakul A., Zaky A., Lang J.D. Role of nitric oxide in hepatic ischemia-reperfusion injury. *World J. Gastroenterol.* 2010. № 16. P. 6079–6086.
- Minamishima S., Kida K., Tokuda K., Wang H., Sips P.Y., Kosugi S., et al. Inhaled nitric oxide improves outcomes after successful cardiopulmonary resuscitation in mice. *Circulation*. 2011. № 124 (15). P. 1645–1653.
- Mathru M., Huda R., Solanki D.R., Hays S., Lang J.D. Inhaled nitric oxide attenuates reperfusion inflammatory responses in humans. *Anesthesiology*. 2007. № 106. P. 275–282.
- Lang J.D. Jr., Teng X., Chumley P., Crawford J.H., Isbell T.S., Chacko B.K. et al. Inhaled NO accelerates restoration of liver function in adults following orthotopic liver transplantation. *J. Clin. Invest.* 2007. № 117. P. 2583–2591.
- Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown. *Biochim. Biophys. Acta*. 1999. № 1411. P. 273–289.
- Yu B., Raheer M.J., Volpato G.P., Bloch K.D., Ichinose F., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide enables artificial blood transfusion without hypertension. *Circulation*. 2008. № 117. P. 1982–1990.
- Joshi M.S., Ferguson T.B. Jr., Han T.H., Hyduke D.R., Liao J.C., Rassaf T. et al. Jr. Nitric oxide is consumed, rather than conserved, by reaction with oxyhemoglobin under physiological conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002. № 99 (16). P. 10341–10346.
- Rassaf T., Preik M., Kleinbongard P., Lauer T., Heiss C., Strauer B.E. et al. Evidence for in vivo transport of bioactive nitric oxide in human plasma. *J. Clin. Invest.* 2002. № 109 (9). P. 1241–1248.
- Doctor A., Stamler J.S. Nitric oxide transport in blood: a third gas in the respiratory cycle. *Comp. Physiol.* 2011. № 1. P. 541–568.
- Piknova B., Gladwin M.T., Schechter A.N., Hogg N. Electron paramagnetic resonance analysis of nitrosylhemoglobin in humans during NO inhalation. *J. Biol. Chem.* 2005. № 280. P. 40583–40588.
- Gladwin M.T., Schechter A.N., Shelhamer J.H., Pannell L.K., Conway D.A., Hrinchenko B.W. et al. Inhaled nitric oxide augments nitric oxide transport on sickle cell hemoglobin without affecting oxygen affinity. *J. Clin. Invest.* 1999. № 104. P. 937–945.
- Rassaf T., Feelisch M., Kelm M. Circulating NO pool: assessment of nitrite and nitroso species in blood and tissues. *Free Radic. Biol. Med.* 2004. № 36. P. 413–422.
- Cohen M.V., Downey J.M. Ischemic postconditioning: from receptor to end-effector. *Antioxidants Redox Signal.* 2011. № 14. P. 821–831.
- Penna C., Mancardi D., Raimondo S., Geuna S., Pagliaro P. The paradigm of postconditioning to protect the heart. *J. Cell Mol. Med.* 2008. № 12. P. 435–458.
- Piper H.M., Abdallah Y., Schafer C. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. *Cardiovasc. Res.* 2004. № 61. P. 365–371.
- Kohr M.J., Sun J., Aponte A., Wang G., Gucek M., Murphy E. et al. Simultaneous measurement of protein oxidation and S-nitrosylation during preconditioning and ischemia/reperfusion injury with resin-assisted capture. *Circ. Res.* 2011. № 108. P. 418–426.
- Burley D.S., Ferdinandy P., Baxter G.F. Cyclic GMP and protein kinase-G in myocardial ischaemia-reperfusion: opportunities and obstacles for survival signaling. *Br. J. Pharmacol.* 2007. № 152. P. 855–869.
- D'Souza S.P., Yellon D.M., Martin C., Schulz R., Heusch G., Onody A. et al. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening. *Am. J. Physiol.* 2003. № 284. P. 1592–1600.
- Nagasaka Y., Fernandez B.O., Steinbicker A.U., Spagnoli E., Malhotra R., Bloch D.B. et al. Nitric oxide pharmacological preconditioning with inhaled nitric oxide (NO): Organ-specific differences in the lifetime of blood and tissue NO metabolites. *Nitric Oxide*. 2018. № 80. P. 52–60.
- Janssens S.P., Bogaert J., Zalewski J., Toth A., Adriaenssens T., Belmans A. et al. NOMI investigators. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMI): a multi-centre, double-blind, randomized controlled trial. *Eur. Heart J.* 2018. 1 Aug. № 39 (29). P. 2717–2725.

38. Jones D.A., Pellaton C., Velmurugan S., Rathod K.S., Andiapien M., Antoniou S. et al. Randomized phase 2 trial of intracoronary nitrite during acute myocardial infarction. *Circ. Res.* 2015. № 116 (3). P. 437–447.
39. Siddiqi N., Neil C., Bruce M., MacLennan G., Cotton S., Papadopoulou S. et al. NIAMI investigators, Intravenous sodium nitrite in acute ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial (NIAMI) *Eur. Heart J.* 2014. № 35 (19). P. 1255–1262.
40. Lobo M., Ibanez B. Take a deep (nitric oxide) breath and follow the reverse translational research pathway. *Eur. Heart J.* 2018. 1 Aug. № 39 (29). P. 2726–2729.
41. Burwell L.S., Brookes P.S. Mitochondria as a target for the cardioprotective effects of nitric oxide in ischemia-reperfusion injury. *Antioxidants Redox Signal.* 2008. № 10. P. 579–599.
42. Clementi E., Brown G.C., Feelisch M., Moncada S. Persistent inhibition of cell respiration by nitric oxide: crucial role of S-nitrosylation of mitochondrial complex I and protective action of glutathione, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998. № 95. P. 7631–7636.
43. Pell V.R., Chouchani E.T., Murphy M.P., Brookes P.S., Krieg T. Moving forwards by blocking back-flow: the Yin and Yang of MI therapy. *Circ. Res.* 2016. № 118. P. 898–906.
44. Maxey T.S., Smith C.D., Kern J.A., Tribble C.G., Jones D.R., Kron I.L., Crosby I.K. Beneficial effects of inhaled nitric oxide in adult cardiac surgical patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2002. № 73 (2). P. 529–532.
45. Snow D.J., Gray S.J., Ghosh S., Foubert L., Oduro A., Higenbottam T.W. et al. Inhaled nitric oxide in patients with normal and increased pulmonary vascular resistance after cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 1994. № 72 (2). P. 185–189.
46. Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S., Vassalle C., De Filippis R., Kacila M. et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004. № 127. P. 44–50.
47. Checchia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T., Dixon D., Raithel S., Gandhi S.K., Huddleston C.B. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children—a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013. № 146. P. 530–536.
48. James Ch., Millar J.C., Horton S., Brizard, C.P. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Medicine.* 2016. № 42. 10.1007/s00134-016-4420-6.
49. Каменщиков Н.О., Мандель И.А., Подоксенов Ю.К., Михеев С.Л., Семенцов А.С., Маслов Л.Н. и др. Защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения посредством подачи оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при проведении искусственного кровообращения. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017. № 21 (4). С. 79–86.  
*Kamenshchikov N.O., Mandel' I.A., Podoksenov YU.K., Mikheev S.L., Semencov A.S., Maslov L.N. i dr. Zashhita miokarda ot ishemicheskii-reperfuzionnogo povrezhdeniya posredstvom podachi oksida azota v kontur ehkstrakorporal'noj cirkulyacii pri provedenii iskusstvennogo krovoobrashheniya. Patologiya krovoobrashheniya i kardiokhirurgiya.* 2017. № 21 (4). S. 79–86.
50. Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K., Svirko Yu.S., Lomivorotov V.V., Mikheev S.L. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: Randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2018. In Press. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.117>





# ФАРМАЦИЯ

УДК: 615.2:614.2

DOI: <http://dx.doi.org/10.2145/2499-9954-2019-1-88-92>

## СИСТЕМА ИНФОРМАЦИИ И ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННАЯ РЕАЛЬНОСТЬ

А. И. Кудряшова<sup>1</sup>, Л. В. Мошкова<sup>1</sup>, Н. Б. Ростова<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

*Ростова Наталья Борисовна – e-mail: N-Rostova@mail.ru*

Дата поступления  
20.04.2018

В статье рассмотрены этапы исторического развития системы информации и информирования специалистов о лекарственных средствах, отражены результаты изучения мнения специалистов здравоохранения о действующей системе информации о лекарственных средствах на современном этапе развития, представлены основные направления оптимизации системы информации, включающие в себя: регламентацию общих требований к информации; определение требований к деятельности организаций-производителей лекарственных препаратов по продвижению лекарственных препаратов, включая требования к деятельности медицинских представителей, порядку их взаимодействия со специалистами и проведению научных мероприятий, проводимых компаниями-производителями лекарственных препаратов; формирование методологии разработки информационного источника о лекарственных средствах, включая их структуру и содержание, которые будут включать всю информацию, необходимую для объективного и рационального выбора, и др. Регламентация требований к содержанию информации о лекарственных препаратах в любом информационном источнике, к деятельности организаций-производителей по продвижению лекарственных препаратов и других мер, будет направлена на оптимизацию системы информации, объективное и достоверное информирование специалистов и будет способствовать построению системы рационального использования лекарственных препаратов, отвечающей задачам государственной политики в части лекарственного обеспечения населения.

**Ключевые слова:** система информации о ЛС, история развития системы информации о ЛС, регламентации системы информации о ЛС.

## INFORMATION SYSTEM AND INFORMING SPECIALISTS ABOUT DRUGS IN THE RUSSIAN FEDERATION: HISTORY AND CURRENT REALITY

A. I. Kudryashova<sup>1</sup>, L. V. Moshkova<sup>1</sup>, N. B. Rostova<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup>FSBEI HE «Perm State Pharmaceutical Academy», Perm, Russian Federation,

<sup>2</sup>FSBEI HE «Perm State University», Perm, Russian Federation

*Rostova Natalia Borisovna – e-mail: N-Rostova@mail.ru*

The article considers the stages of the historical development of the information system and informing specialists about drugs, reflects the results of the study of the opinion of medical specialists on the current system of information about drugs at the present stage of development, presents the main directions of optimization of the information system, including: regulation of General information requirements; definition of requirements for the activities of organizations-manufacturers of drugs for the promotion of medicines, including requirements for the activities of medical representatives, the order of their interaction with experts and conduct scientific activities carried out by companies-manufacturers of drugs; the formation of the methodology for the development of information sources about medicines, including their structure and content, which will include all the information necessary for objective and rational choice, etc. The regulation of the requirements for the content of drug information in any information source, to the activities of manufacturing organizations for the promotion of drugs and other measures, will be aimed at optimizing the information system, providing objective and reliable information to specialists, and will contribute to building a rational use of drugs the objectives of the state policy in terms of drug provision of the population.

**Key words:** drug information system, history of the development of the drug information system, regulation of the drug information system.

На современном этапе развития сферы здравоохранения и обращения лекарственных средств (ЛС) в РФ организация лекарственного обеспечения является одним из ключевых направлений, что подтверждается принятием Министерством здравоохранения РФ соответствующего документа «Стратегия лекарственного обеспечения населения до 2025 года». В рамках принятой Стратегии первостепенной задачей является формирование системы рационального использования лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения [1]. При этом одним из факторов, определяющих формирование системы рационального использования лекарств, является четко организованная и эффективно функционирующая система информации и информирования специалистов о ЛС, что подтверждается рядом рекомендаций и проводимыми ранее научными исследованиями [2].

Следует отметить, что система информации о ЛС и процессы информирования специалистов здравоохранения о ЛС всегда играли главенствующую роль в обеспечении и организации лекарственной помощи населению в связи с непосредственным влиянием на выбор, назначение и использование ЛП специалистами. Кроме того, наднациональными органами в сфере здравоохранения – Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) – подчеркивается значимость системы информации о ЛС. Так, ВОЗ определяет 12 ключевых положений, способствующих формированию системы рационального использования лекарств, успешная реализация которых невозможна без четкой организации и функционирования системы информации о ЛС [3].

В различные исторические периоды использовались вариативные методы организации системы информации о ЛС. При изучении системы информации о ЛС опорной была выбрана классификация развития фармации в России согласно различным историческим периодам.

Первыми примерами зарождения системы информации о ЛС могут являться знания, полученные опытным путем, населения России, которые накапливались и передавались посредством устных преданий и через рукописи. В средние века в России лекарственное обеспечение населения находилось на низком уровне, однако в конце XVI и начале XVII века формируется фармацевтическая служба, появляются информационные источники в области фармации, справочные издания.

В период Великой Октябрьской социалистической революции продолжилось формирование элементов системы информации, появляется аптечный каталог, а также расширяется список руководств в области лекарствоведения.

В период реконструкции народного хозяйства и строительства социализма (1926–1940) создается система подготовки фармацевтических специалистов, формируются элементы информационного обеспечения: справочно-информационные системы (справочные бюро).

В период после окончания Великой Отечественной войны в здравоохранении был взят курс на быстрейшее восстановление лечебно-профилактических учреждений и развитие медицинской науки и фармации, фокус взят на обучение кадров, а также повышение квалификации действующих работников, что явилось предпосылками развития системы информации о ЛС [4].

Последующее развитие общества, в связи с которым динамично развивались такие науки, как медицина и фармация, требовало совершенствования системы информации. В связи с этим источники информации стали расширяться, потребовалась структуризация данных источников и обработка потока информации. В 60-х годах началось создание отдельных подразделений службы фармацевтической информации, которая ранее входила в состав научно-медицинской информации и не выделялась в отдельную структуру. В связи с реорганизацией Министерства здравоохранения СССР в 1968 г. создается Всесоюзное конъюнктурно-информационное бюро как централизованное издательство информационной и рекламной литературы, которое в 1979 году было переименовано во Всесоюзное информационное бюро. Одновременно происходит формирование подразделений службы информации на республиканском и областном уровнях, поиск новых путей организации информационной работы привел к выделению самостоятельных отделов информации при аптечных управлениях, а в ряде крупных областей – к созданию центров фармацевтической информации. Совершенствование информационного обслуживания специалистов отрасли способствовало созданию кабинетов фармацевтической информации (КФИ), первый КФИ был создан в 1965 г. в Киеве. К началу 80-х годов сформировалась самостоятельная информационная служба, способствующая повышению качества лекарственного обслуживания населения, функционирующая на всех уровнях аптечной службы и являющаяся подразделением службы научной медицинской информации.

В 1988-м поднимается вопрос о необходимости разработки автоматизированной информационно-поисковой системы (АИПС), содержащей многоаспектные сведения о ЛС, на базе электронно-вычислительной техники с учетом расширения ассортимента ЛС и увеличения массива данных об их свойствах. В связи с этим процесс передачи, хранения и обработки данных значительно усложнился [5]. В процессе изучения необходимости создания и разработки АИПС «Лекарство» была выявлена необходимость создания мобильной и гибкой системы информационного обслуживания о ЛС специалистов отрасли. Исследования 80-х годов доказали, что «из-за отсутствия оперативной информации о свойствах ЛС» специалисты не могут быть достаточно компетентны в вопросах фармакотерапии, осуществлять эффективную лекарственную терапию и проводить многоаспектный скрининг ЛС [5]. Стоит отметить, что разработка данной системы производилась с учетом потребностей и профессиональных задач специалистов здравоохранения.

После распада СССР происходит разрушение созданной ранее многоуровневой системы информации в связи с изменением политического строя и изменением вопросов регуляции всех звеньев государственного строя, в том числе и реорганизации системы здравоохранения в целом. Перестали функционировать ранее организованные структуры, которые являлись элементами информационной системы о ЛС, реорганизованы центры и кабинеты фармацевтической информации. Однако в этот период в связи с развитием техники продолжают развиваться разработки в сфере создания электронных информационных систем.

Ключевым поворотным вектором в создании электронных ресурсов явилась разработка проблемно-ориентированных баз данных для обеспечения рационального использования лекарств. Разработки этого периода направлены на создание экспертных систем. Первая экспертная система «Взаимодействие лекарств» была разработана Н. Г. Преферанским в 90-е годы. Данная система была направлена на обеспечение специалистов медицинской и фармацевтической служб информацией о результатах взаимодействия ЛС в зависимости от условий комбинирования с использованием персональной вычислительной техники и новых информационных технологий обработки фармакотерапевтической информации [6].

Регуляция системы информации по ЛС в РФ в настоящий период осуществляется посредством ряда нормативно-правовых документов, изучение которых позволило нам классифицировать все регламентированные информационные источники о ЛС на три группы: официальные источники информации, содержащие сведения о свойствах ЛП (Государственный реестр ЛС, инструкция по применению ЛП для специалистов, Государственная фармакопея и др.), организационно-регламентирующие (перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; обязательный минимальный ассортимент ЛС для аптечных организаций, обслуживающих амбулаторных больных и др.) и общие источники информации о ЛС (монографии, справочники, научные статьи специализированные и общие печатные издания и др.) [7]. Однако остается открытым вопрос о роли и доступности этих информационных источников в профессиональной деятельности специалистов системы здравоохранения.

В целях изучения мнения специалистов здравоохранения в настоящее время о действующей системе информации о ЛС и ее роли в рациональном использовании лекарств нами проведено анкетирование, в котором приняли участие 300 специалистов с медицинским образованием. По результатам анкетирования все респонденты были разделены на три группы в соответствии со стажем их работы: со стажем работы до 5 лет, от 5 до 15 лет и более 15 лет. Интересным фактом является наличие различий в предпочтениях специалистов в зависимости от стажа работы. Так, наименее опытные специалисты (со стажем до 5 лет) чаще всего для получения информации о ЛС посещают научные мероприятия (82,0%), обращаются к справочным изданиям о ЛС (74,0%) и используют различные информационные материалы (74,0), выпускаемые компаниями-производителями (брошюры, доз-карты, методические указания, листовки).

Приоритеты специалистов со стажем от 5 до 15 лет определились следующим образом: большинство обращаются к справочным изданиям (95,0%), к представителям компаний-производителей ЛП (90,0%) и используют инструкции по медицинскому применению ЛС (83,0%). Последняя аналитическая группа с наибольшим стажем работы отдает предпочтение общению с представителями компаний-производителей ЛП (94,0%) и инструкциям по медицинскому применению ЛП, включая использование образцов ЛП (74,0%).

Среди регламентированных официально источников информации о ЛС специалистами, согласно анкетирова-

нию, используется лишь инструкция по медицинскому применению ЛП. При этом доступность такого источника для медицинских специалистов, несмотря на открытость электронного ресурса (<http://www.grls.rosminzdrav.ru>), вызывает массу вопросов в части получения информации. Сам способ публикации инструкций по медицинскому применению ограничивает его использование, так как они опубликованы в виде множества файлов в формате pdf, зачастую без наименования соответствующих разделов и разграничений различных версий инструкций, в том числе откорректированных и официально измененных в процессе использования ЛП.

Кроме этого, специалисты отмечают недостаточность наполнения источников информации о ЛС разделами, необходимыми специалистам для формирования мнения о ЛП, в целях рационального использования лекарств, таких как особенности приема ЛП у различных возрастных категорий пациентов, наличие ЛП в стандартах и рекомендациях лечения и др., что влияет на практическую деятельность и принятие решений специалистами. Половина специалистов (47,7%) испытывают трудности при поиске МНН и группировочного наименования соответствующего конкретному торговому наименованию ЛС, что затрудняет процесс выписки ЛП пациенту. В рамках исследования специалисты отмечают выраженное влияние информации о ЛС на рациональный выбор, назначение и использование ЛС.

Проведенное изучение показало, что специалисты предпочитают активно использовать для получения информации каналы нерегламентированные официально. Так, 83,7% анкетированных для получения информации предпочитают общение с представителями компаний-производителей ЛП, однако, согласно действующей регламентации введены ограничения на такое взаимодействие. При этом согласно федеральному закону введены запреты на получение подарков, заключение соглашений о назначении (рекомендациях) пациентам конкретных ЛП, осуществление взаимодействия представителей компаний-производителей и специалистов в рабочее время, и др. Тем не менее возможность получения информации посредством такого канала остается, так как разрешены встречи во время мероприятий по профессиональному усовершенствованию в установленном в организации порядке или направленных на предоставление информации, связанной с осуществлением мониторинга безопасности ЛП и др. [8, 9]. При этом ключевым моментом в данном взаимодействии является доверие к информации, получаемой посредством такого канала. Согласно данным анкетирования, представителям компаний-производителей ЛП не доверяют 73,3% опрошенных, в объективности информации справочных изданий, распространяемых компаниями-производителями ЛП, уверены лишь 30,3% респондентов, что подтверждает сложность и доступность информации, в которой специалисты могут быть уверены.

Изучение системы информации о ЛС и технологий формирования специалистов в настоящее время показало, что, несмотря на современную регламентацию системы информации, на практике ее эффективность несовершенна, при этом не реализуются инструменты и механизмы

информирования и доступности, показавшие свою эффективность и значимость в системе информации о ЛС в предыдущих исторических периодах.

В свою очередь ВОЗ еще в 1988 году был принят документ «Этические критерии продвижения лекарственных средств на рынок». Целью разработанных в данном документе норм является обеспечение такого продвижения ЛС на рынке, которое будет содействовать улучшению медико-санитарной помощи благодаря рациональному использованию ЛС, чтобы избежать каких-либо столкновений интересов производителей и самих специалистов здравоохранения. Данным документом определен ряд информационных источников, а также требований, необходимых для их эффективного функционирования, при этом ВОЗ признает ряд информационных каналов в качестве источника информации, которые не признаны официально в РФ на современном этапе (медицинские представители; бесплатные образцы ЛП; информация для пациентов – листовки-вкладыши) [10].

Учитывая наднациональные рекомендации, национальную регламентацию и существующую ситуацию в части реального функционирования системы информации и информирования специалистов, предопределяется необходимость разработки подходов к оптимизации системы информации и информированию специалистов системы здравоохранения о ЛП в целях содействия рациональному использованию лекарств [11]. Основными направлениями оптимизации, по нашему мнению, являются следующие: регламентация общих требований к информации на соответствие критериям, которые определяют изменение правил информирования и рекламирования ЛП; определение требований к деятельности организаций-производителей ЛП по продвижению ЛП, включая требования к деятельности медицинских представителей (МП), порядку взаимодействия специалистов с МП и проведению научных мероприятий, проводимых компаниями-производителями ЛП; формирование методологии разработки информационных источников о ЛС, включая их структуру и содержание, которые будут включать всю информацию, необходимую для объективного и рационального выбора ЛП, и др.

Наряду с возрастанием объема информации развиваются новые возможности в сфере информационного обеспечения (развитие интернет-ресурсов), что определяет возможности новых технологий информирования. В качестве удобного варианта информирования специалистов здравоохранения в период развития интернет-технологий нам видится разработка информационного ресурса, отражающего независимую, полную, достоверную и своевременную информацию обо всех зарегистрированных на территории РФ ЛС. Нами предложена методология создания информационного портала о ЛС, включающая в себя следующие этапы: обоснование этапов разработки, структуры и содержания портала; создание демо-версии информационного портала; апробация предложенной структуры; внедрение разработанного информационного портала в практическую деятельность. Данная методология легла в основу проекта «Информационный портал о ЛС», созданного на примере двух ЛС [12].

В качестве базовых информационных источников, отражающих официальную информацию, нами были опре-

делены: типовая клиничко-фармакологическая статья (ТКФС) на конкретное МНН и инструкции по медицинскому применению на ЛП различных производителей, формат представления которых позволяет видеть все содержание информации в сравнительном обзоре. Для обеспечения рационального выбора ЛП наряду с разделами, предусмотренными ТКФС и инструкцией, нами предусмотрено отображение информации по следующим разделам: сведения о производителе ЛП с учетом сертификата о происхождении (данный раздел позволит отражать принадлежность к отечественному или иностранному производителю, что важно с учетом государственной политики); принадлежность препарата к группе ЛП согласно АТХ-классификации; условия отпуска ЛП из аптечных организаций; данные о принадлежности ЛП к различным перечням (наряду с данными о включении ЛП в перечень ЖНВЛП и перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года и Конвенцией о психотропных веществах 1971 года, таким как минимальный ассортимент ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи и др.); включение ЛП в стандарты первичной медико-санитарной помощи для лечения основных нозологий; природа происхождения ЛП; данные об оригинальности ЛП; цена на ЛП; уровень доказательства клинической эффективности ЛП (А, В, С, D); результаты мониторинга безопасности ЛП. Для ознакомления специалиста с ЛП для его последующей идентификации по внешнему виду ЛП целесообразно отображение на данном информационном портале визуального образа ЛП с учетом лекарственных форм [12].

На основе предложенной нами методологии разработана демо-версия портала, после чего проведена экспертная оценка предложенной структуры. Разработанный портал позволит сэкономить временные затраты специалистов на поиск необходимой информации. Кроме того, имеется возможность создания различных запросов, исходя из потребностей специалиста здравоохранения. Разработанная демо-версия портала облегчит поиск нужной информации, а значит, будет способствовать быстрому и эффективному формированию решения специалиста в целях рационального выбора, назначения (рекомендаций) и использования ЛП. Важным моментом является способность повышения эффективности профессиональной деятельности при использовании современных технологий для решения организационных вопросов в сфере оказания медицинской и лекарственной помощи населению.

На наш взгляд, с учетом существующей ситуации, когда взаимодействие представителей компаний-производителей ЛП и специалистов здравоохранения происходит достаточно активно посредством личных контактов, при проведении различных мероприятий и др., необходима четкая регламентация требований и критериев как к деятельности представителей компаний-производителей, включая требования к распространяемой ими информации, так и к самим представителям [13]. В этой связи нами

сформулированы предложения по вопросам оптимизации взаимодействия представителей со специалистами здравоохранения в части распространяемой информации, которые включают требования:

- к сотрудникам компаний-производителей;
- к содержанию предоставляемой информации;
- к организации и проведению научных мероприятий, включая ведение протокола научного мероприятия;
- к взаимодействию специалистов и представителей компаний-производителей в реальных условиях с разработкой регламента такого взаимодействия [4].

Проведенный анализ сложившейся ситуации в сфере информации о ЛП и информационном обеспечении его специалистов здравоохранения позволяет сделать вывод о том, что вопросы регламентации системы информации и развития технологий информирования специалистов о ЛС не теряют своей актуальности и своевременности. Практическая реализация сформулированных нами предложений будет способствовать переходу функционирующей системы информации о ЛП в РФ на данном этапе развития сферы обращения ЛС на качественно новый уровень.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации. Приказ Минздрава РФ от 13.02.2013 № 66.

*Ob utverzhdenii strategii lekarstvennogo obespecheniya naseleniya Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda i plana ee realizacii. Prikaz Minzdrava RF ot 13.02.2013 № 66.*

2. Ростова Н.Б., Гудилина Н.А., Кудряшова А.И. Разработка подходов к формированию ассортимента лекарственных препаратов в аптечной организации в целях содействия рациональному использованию лекарств. Вестник Росздрава. 2016. № 5. С. 128–134.

*Rostova N.B., Gudilina N.A., Kudryashova A.I. Razrabotka podxodov k formirovaniyu assortimenta lekarstvennykh preparatov v aptechnoj organizacii v celyax sodejstviya racional'nomu ispol'zovaniyu lekarstv. Vestnik Roszdravnadzora. 2016. № 5. S. 128–134.*

3. Ростова Н.Б., Кудряшова А.И. Информация о лекарственных средствах. Национальное регулирование и международные подходы. Российский медицинский журнал. 2015. Т. 21. № 5. С. 47–52.

*Rostova N.B., Kudryashova A.I. Informaciya o lekarstvennykh sredstvax. Nacional'noe regulirovanie i mezhdunarodnye podxody. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2015. T. 21. № 5. S. 47–52.*

4. Кудряшова А.И. Организационные технологии оптимизации информационного обеспечения специалистов в целях рационального использования лекарств: Автореф. дисс. ...канд. фармацевт. наук: 14.04.03 / Кудряшова Елена Игоревна. Пермь, 2017. 181 с.

*Kudryashova A.I. Organizacionnye tehnologii optimizacii informacionnogo obespecheniya specialistov v celyax racional'nogo ispol'zovaniya*

*lekarstv: Avtoref. diss. ... kand. farmac. nauk: 14.04.03 / Kudryashova Alena Igorevna. Perm', 2017. 181 s.*

5. Мошкова Л.В. Теоретические и методические основы создания автоматизированной информационно-поисковой системы «Лекарство»: Автореф. дисс. ... д. фарм. н.: 15.00.01 / Мошкова Людмила Васильевна. Москва, 1988. 291 с.

*Moshkova L.V. Teoreticheskie i metodicheskie osnovy sozdaniya avtomatizirovannoj informacionno-poiskovoj sistemy «Lekarstvo»: Avtoref. diss. ... d. farm. n.: 15.00.01 / Moshkova Lyudmila Vasil'evna. Moskva, 1988. 291 s.*

6. Преферанский Н.Г. Теоретические и методические основы построения экспертной системы «Взаимодействие лекарств»: Автореф. дисс. ... д. фарм. н.: 15.00.01 / Преферанский Николай Георгиевич. Москва, 1996. 254 с.

*Preferanskij N.G. Teoreticheskie i metodicheskie osnovy postroeniya ehkspertnoj sistemy «Vzaimodejstvie lekarstv»: Avtoref. diss. ... d. farm. n.: 15.00.01 / Preferanskij Nikolaj Georgievich. Moskva, 1996. 254 s.*

7. Ростова Н.Б., Кудряшова А.И. Система информации по лекарственным средствам и ее роль в рациональном использовании лекарств. Мнение медицинских специалистов. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016. Т. 24. № 2. С. 106–110.

*Rostova N.B., Kudryashova A.I. Sistema informacii po lekarstvennym sredstvam i ee rol' v racional'nom ispol'zovanii lekarstv. Mnenie medicinskih specialistov. Problemy social'noj gigieny, zdravooxraneniya i istorii mediciny. 2016. T. 24. № 2. S. 106–110.*

8. Об обращении ЛС: ФЗ РФ от 12.04.2010 № 61-ФЗ.

*Ob obrashhenii LS: FZ RF ot 12.04.2010 № 61-FZ.*

9. Об охране здоровья граждан в Российской Федерации: ФЗ РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ.

*Ob oxrane zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii: FZ RF ot 21.11.2011 № 323-FZ.*

10. Этические критерии продвижения лекарственных средств на рынок / ВОЗ, 1988 г. [Электронный ресурс]: сайт. – URL: <http://refrend.ru/123104.html> *Ehticheskie kriterii prodvizheniya lekarstvennykh sredstv na rynek / VOZ, 1988 g. [EHlektronnyj resurs]: sajт. – URL: http://refrend.ru/123104.html*

11. Ростова Н.Б., Кудряшова А.И. Информация о лекарственных средствах. Национальное регулирование и международные подходы. Российский медицинский журнал. 2015. Т. 21. № 5. С. 47–52.

*Rostova N.B., Kudryashova A.I. Informaciya o lekarstvennykh sredstvax. Nacional'noe regulirovanie i mezhdunarodnye podxody. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2015. T. 21. № 5. S. 47–52.*

12. Кудряшова А.И., Ростова Н.Б. Информационный портал о лекарственных средствах для оптимизации системы информирования специалистов в целях содействия рациональному использованию лекарств. Медицинский альманах. 2016. № 4 (44). С. 135–139.

*Kudryashova A.I., Rostova N.B. Informacionnyj portal o lekarstvennykh sredstvax dlya optimizacii sistemy informirovaniya specialistov v celyax sodejstviya racional'nomu ispol'zovaniyu lekarstv. Medicinskij al'manax. 2016. № 4 (44). S. 135–139.*

13. Ростова Н.Б., Кудряшова А.И. Представитель компании-производителя лекарственных препаратов как элемент системы информации о лекарственных препаратах. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2 (2). С. 502. URL: <http://www.science-education.ru/129-22844> (дата обращения: 13.11.2015).

*Rostova N.B., Kudryashova A.I. Predstavitel' kompanii-proizvoditelya lekarstvennykh preparatov kak ehlement sistemy informacii o lekarstvennykh preparatah. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015. № 2 (2). S. 502. URL: http://www.science-education.ru/129-22844 (data obrashheniya: 13.11.2015).*