



ИЗДАЕТСЯ ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневского» Минобороны России

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА науча и практика

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE



2024

Том 7 №

4



ISSN 2658-6681

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Регистрационный номер
серия ПИ № ФС77-74606
от 14.12.2018 г.

Включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук распоряжением Минобрнауки России № 1022 от 20.02.2024 г.

Подписной индекс: 81094
Свободная цена

Индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ)

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

**Заместитель
главного редактора:**
д.м.н., проф. Алехнович А.В.

Технический редактор:
Савельева З.А.
e-mail: jornal_hospitalmed@mail.ru

Отпечатано
в Типографии "Полиграфов",
сайт: www.poligrafov.ru,
т. +7 (499) 113-10-00,
Подписано в печать 22.04.2024 г.
Печать с оригинала автора
Заказ № 76-04.24. Тираж 1000 экз.
Формат 60x90/8
Бумага мелованная 115 г/м²
Объем 9 печ. л.
Вышел в свет 06.05.2024 г.

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

НАУКА И ПРАКТИКА

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Выходит 6 раз в год

Учредитель ФГБУ "НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого"

Минобороны России

Основан в 2018 г.

Том 7 • №4 • 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Д.М.Н. ЕСИПОВ А.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.м.н. Амхадова М.А., д.м.н. Бакшеев В.И., д.м.н. Белякин С.А.,
д.м.н. Быков В.И., д.м.н. Васильев А.Ю., д.м.н. Виноградов О.И.,
д.м.н. Галлямова Ю.А., д.м.н. Гвасалия Б.Р., д.м.н. Гребенюк А.Н.,
д.м.н. Гуляев Н.И., д.м.н. Дмитращенко А.А., д.м.н. Зиновьева О.Е.,
член-корр. РАН, д.м.н. Иванов А.М., д.м.н. Иванов Д.В.,
д.м.н. Казаков С.П., д.м.н. Калининская А.А., д.м.н. Карандин В.И.,
д.м.н. Кочергин Н.Г., д.м.н. Кочетов А.Г., д.м.н. Крашутский В.Н.,
д.м.н. Круглова Л.С., д.м.н. Литвиненко И.В., д.м.н. Лищук А.Н.,
д.м.н. Ломакин М.В., д.м.н. Лубашев Я.А., д.м.н. Масюкова С.А.,
д.м.н. Мироненко В.А., д.м.н. Овечкин И.Г., д.м.н. Овчинников Ю.В.,
д.м.н. Ойроткинова О.Ш., д.м.н. Полунина Е.Г., д.м.н. Сабиров Д.Р.,
д.м.н. Ситников Н.В., д.м.н. Скворцов С.В., д.м.н. Стеклов В.И.,
д.м.н. Столярж А.Б., д.м.н. Сухоруков А.Л., к.м.н. Тарасенко Г.Н.,
д.м.н. Турзин П.С., д.м.н. Тюков Ю.А., акад. РАН, д.м.н. Ушаков И.Б.,
д.м.н. Хышов В.Б., д.м.н. Шарапов Г.Н., д.м.н. Шикина И.Б.,
д.м.н. Шляфер С.И., д.м.н. Эскина Э.Н., д.м.н. Юдин В.Е.,
д.м.н. Яменсков В.В., д.м.н. Ярошенко В.П.

Авторам, желающим опубликовать свои труды в данном журнале, статьи следует направлять по электронной почте на адрес: jornal_hospitalmed@mail.ru

По вопросам размещения рекламы или рекламных статей обращаться в редакцию журнала
адрес Учредителя (редакции) 143420 Московская обл.,
г/о Красногорск, п. Новый, тер. 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, д.1



ISSN 2658-6681

Registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass communications. Registration number series ПИ № ФС77-74606 от 14.12.2018.

It is included in the list of peer-reviewed scientific publications of the Higher Attestation Commission, in which the main results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of medical Sciences should be published by order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation № 1022 от 20.02.2024.

Subscription Index: 81094
Free price

The journal is indexed in the Russian science citation index (RSCI)

Responsibility for the reliability of information contained in promotional materials is borne by advertisers

**Alternates
chief editor:**

MD, PhD, DSc, Prof. Alekhnovich A.V.

Technical Editor:
Savelieva Z.A.

e-mail: jornal_hospitalmed@mail.ru

Printed

in Polygraph Printing House
сайт: www.poligrafov.ru,
т. +7 (499) 113-10-00,
Signed in print 22.04.2024
Print from the original author
Order № 76-04.24. Edition 1000 copies.
Format 60x90/8
Coated paper 115 g/m²
Volume 9 of the furnace. I
Published in 06.05.2024

GOSPITALNAYA M E D I C I N A

NAUKA I PRACTIKA

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

6 times a year

Founder of the Vishnevsky Scientific Medical Center
for High Medical Technologies of the Ministry of
Defense of the Russian Federation. Founded in 2018

Vol. 7 • №4 • 2024

EDITOR-IN-CHIEF MD, PHD, DSC ESIPOV A.V.

EDITORIAL BOARD:

MD, PhD, DSc Amkhadova M.A., MD, PhD, DSc Baksheev V.I., MD, PhD, DSc Belyakin S.A., MD, PhD, DSc Bykov V.I., MD, PhD, DSc Vasiliev A.Y., MD, PhD, DSc Vinogradov O.I., MD, PhD, DSc Gallyamova Y.A., MD, PhD, DSc Gvasalia B.R., MD, MD, PhD, DSc Grebenyuk A.N., PhD, DSc Gulyaev N.I., PhD, DSc Dmitrashchenko A.A., MD, PhD, DSc Zinovieva O.E., Corr. Member RAS, MD, PhD, DSc Ivanov A.M., MD, PhD, DSc Ivanov D.V., MD, PhD, DSc Kazakov S.P., D, PhD, DSc Kalininskaya A.A., MD, PhD, DSc Karandin V.I., MD, PhD, DSc Kochergin N.G., MD, PhD, DSc Kochetov A.G. MD, PhD, DSc Krasutsky V.V., MD, PhD, DSc Kruglova L.S., MD, PhD, DSc Litvinenko I.V., MD, PhD, DSc Lishchuk A.N., MD, PhD, DSc Lomakin M.V., MD, PhD, DSc Lubashev Y.A., MD, PhD, DSc Masyukova S.A., MD, PhD, DSc Mironenko V.A., MD, PhD, DSc Ovechkin I.G., MD, PhD, DSc Ovchinnikov Y.S., MD, PhD, DSc Oynotkinova O.Sh., MD, PhD, DSc Polunina E.G., MD, PhD, DSc Sabirov D.R., MD, PhD, DSc Sitnikov N.V., MD, PhD, DSc Skvortsov S.V., MD, PhD, DSc Steklov V.I., MD, PhD, DSc Stolyarge A.B., MD, PhD, DSc Sukhorukov A.L., Cand.Sc. Tarasenko G.N., MD, PhD, DSc Turzin P.S., MD, PhD, DSc Tyukov Y.A., Acad. RAS, MD, PhD, DSc Ushakov I.B., MD, PhD, DSc Khyshov V.B., MD, PhD, DSc Sharapov G.N., MD, PhD, DSc Shikina I.B., MD, PhD, DSc Shlyifer S.I., MD, PhD, DSc Eskina E.N., MD, PhD, DSc Yudin V.E., MD, PhD, DSc Yamenskov V.V., MD, PhD, DSc Yaroshenko V.P.

Authors wishing to publish their works in this journal, articles should be sent by e-mail to the address: jornal_hospitalmed@mail.ru

On the placement of advertisements or promotional articles,
contact the editorial office of the journal
address of the Founder (editorial office) 143420, Krasnogorsk, Novyy
village, Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky. 1

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая медицина

<i>Олефир Ю.В., Романова Д.Г., Живулько А.Р., Монаков Д.М., Грицкевич А.А., Кочетов А.Г.</i> МУЖСКОЙ ФАКТОР НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ5
<i>Гогия Б.Ш., Стручкова А.Д., Аляутдинов Р.Р., Кармазановский Г.Г.</i> УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЛОЖНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВЕНТРАЛЬНОЙ ГРЫЖИ11
<i>Тарасенко Г.Н., Патронов И.В.</i> СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННЫХ ШАНКРОВ ПЕРВИЧНОГО СИФИЛИСА У МОЛОДОГО ПАЦИЕНТА С ХАРАКТЕРНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ18
<i>Парамонов Б.А., Сивак К.В., Скворцов Н.В., Пожарская Е.М., Юдин В.Е., Косухин Е.С.</i> КОЛЛАГЕНАЗЫ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ21
<i>Проскуряков А.А., Иволгин А.Ф.</i> ОСОБЕННОСТИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА СОТРЯСЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПРОВЕДЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ С АСТЕНО-НЕВРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ31
<i>Кушнарёва Ю.Б., Бабенко И.Ю., Паценко М.Б., Гуляев Н.И.</i> ТРУДНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ СОЧЕТАННЫХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ40
<i>Ахиев М.И., Китаев В.М.</i> К ВОПРОСУ О СКОПЛЕНИИ ВОЗДУХА В СРЕДОСТЕНИИ ПРИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПОЛНЫХ РАЗРЫВАХ ПИЩЕВОДА48
<i>Алексеев А.А., Филимонов К.А., Бобровников А.Э., Хромина С.С.</i> К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ54

Профилактическая медицина

<i>Какурин О.В., Станкевич В.Р., Иванов Ю.В., Величко Е.А.</i> ОРГАНИЗАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ СИСТЕМЫ ОБУЧЕНИЯ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ59
<i>Полухин К.И., Масликов А.Т., Нассиф У., Толстых А.А.</i> ОПРОСНИК ПО КУЛЬТУРЕ БЕЗОПАСНОСТИ (АНРQ): ВАЛИДАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ65

CONTENTS

Clinical medicine

- Olefir Yu.V., Romanova D.G., Zhivulko A.R., Monakov D.M., Gritskevich A.A., Kochetov A.G.***
THE MALE FACTOR OF MISCARRIAGE5
- Gogia B.Sh., Struchkova A.D., Aljautdinov R.R., Karmazanovsky G.G.***
SUCCESSFUL TREATMENT OF COMPLEX INCISIONAL HERNIA11
- Tarassenko G.N., Patronov I.V.***
CASE PLURAL CHACROV THE PRIMARY SYPHILIS AT THE YOUNG
PATIENT WITH THE CHARACTERISTIC CLINICAL PICTURE18
- Paramonov B.A., Sivak K.V., Skvortsov N.V., Pozharskaya E.M., Yudin V.E., Kosuhin E.S.***
COLLAGENASES IN SURGICAL PRACTICE. LITERATURE REVIEW21
- Proskuryakov A.A., Ivolgin A.F.***
FEATURES OF DIAGNOSIS OF BRAIN CONCUSSION AND DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS WITH ASTHEN-NEUROTIC SYNDROME31
- Kushnareva Yu.B., Babenko I.Y., Patsenko M.B., Gulyaev N.I.***
DIFFICULTIES IN ACHIEVING TARGET LEVELS OF LOW DENSITY LIPOPROTEID
CHOLESTEROL IN PATIENTS AFTER COMBINED C
ARDIAC SURGERY AND WAYS TO SOLVE THEM40
- Akhiev M.I., Kitaev V.M.***
ON THE ISSUE OF AIR ACCUMULATION IN THE MEDIASTINUM IN CASE
OF GUNSHOT COMPLETE RUPTURES OF THE ESOPHAGUS48
- Alekseev A.A., Filimonov K.A., Bobrovnikov A.E., Khromina S.S.***
ON THE ISSUE OF USING THE STROMAL-VASCULAR FRACTION IN THE
TREATMENT OF PATIENTS WITH DEEP BURNS54

Preventive medicine

- Kakurin O.V., Stankevich V.R., Ivanov Y.V., Velichko E.A.***
ORGANIZATIONAL MODEL OF THE FIRST AID TRAINING SYSTEM59
- Polukhin K.I.1, Maslikov A.T.2, Nnassif O.2, Tolstyh A.A.2***
CULTURAL SAFETY QUESTIONNAIRE (AHRQ): VALIDATION
AND SOCIOLOGICAL ASPECTS OF APPLICATION
IN MEDICAL ORGANIZATIONS65

Клиническая медицина

Clinical medicine

УДК 616-092.11

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2024.37.81.021

© Коллектив авторов, 2024

Олефир Ю.В.¹, Романова Д.Г.¹, Живулько А.Р.², Монаков Д.М.^{3,4}, Грицкевич А.А.^{3,4}, Кочетов А.Г.^{5,6}

МУЖСКОЙ ФАКТОР НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России² ООО «Центр иммунологии и репродукции», Москва, Россия³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации⁶ ФГБОУ ВО «Росбиотех», Москва, Россия

Аннотация. Невынашивание беременности может быть вызвано различными причинами, среди которых эндокринные заболевания, иммунологические нарушения, анатомические аномалии строения матки и изменения кариотипа. Основной акцент при обследовании пары делается на выявление женских факторов невынашивания, при этом вклад мужского фактора остается недооценённым. Проведен поиск публикаций в базах данных eLibrary.ru и PubMed по ключевым словам. Отобрано 36 публикаций, которые включены в настоящий обзор. Изучено, что хромосомные аномалии являются хорошо изученной причиной невынашивания беременности. В большом количестве исследований была установлена взаимосвязь между высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов и повышением частоты спонтанных аборт. Оценка целостности генетического материала сперматозоидов находит все большее применение при обследовании пар с невынашиванием беременности. Большое внимание уделяется роли количественных хромосомных аномалий в сперматозоидах как мужскому фактору невынашивания беременности, однако внедрение метода оценки уровня анеуплоидии половых клеток в рутинную клиническую практику затруднено в виду организационных, технических и экономических проблем. Появляется все больше данных о влиянии генетических факторов в развитии невынашивания, однако механизмы этого влияния требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: бесплодие, невынашивание беременности, мужской фактор, фрагментация ДНК сперматозоидов, анеуплоидия сперматозоидов.

Olefir Yu.V.¹, Romanova D.G.¹, Zhivulko A.R.², Monakov D.M.^{3,4}, Gritskevich A.A.^{3,4}, Kochetov A.G.^{5,6}

THE MALE FACTOR OF MISCARRIAGE

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia² Center for Immunology and Reproduction LLC, Moscow, Russia³ Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia⁴ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia⁵ National Medical Research Center of High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rosbiotech», Moscow, Russia

Abstract. Miscarriage can be caused by a different variety of factors which include endocrinological diseases, immunological disorders, uterine anatomical anomalies, and karyotype abnormalities. Female causes are the focus of attention when couple is being evaluated for miscarriage, when male factors are overlooked. The search of relevant publication was done in eLibrary and PubMed databases. Ninety-four publication were selected and included in this literature review. Chromosome anomalies in males are well known causes of miscarriage. Many studies have established a relationship between a high level of sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss. Evaluation of the sperm DNA integrity is increasingly used in the examination of couples with miscarriage. Much attention is paid to the role of quantitative chromosomal abnormalities in spermatozoa as a male factor in miscarriage, however, the introduction of a method for assessing the level of germ cell aneuploidy in routine clinical practice is difficult due to organizational, technical, and economic problems. The growing body of evidence suggest the influence of genetic factors in the development of miscarriage, but the mechanisms of this influence require further study.

Keywords: sperm DNA fragmentation, recurrent miscarriages, sperm aneuploidy, male factor.

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности — самопроизвольное её прерывание в различные сроки [1]. Около 5% женщин сталкиваются с этой проблемой [2]. Как правило обследование пары с невынашиванием начинается с выявления женских факторов, таких как нарушение функции щитовидной железы, гиперпролактинемия и сахарный диабет, а также анатомических аномалий развития, гемостазиологических нарушений и кариотипирования [3]. Обследование мужского фактора чаще ограничивается кариотипированием. Стандартная спермограмма дает мало информации для оценки причин мужского фактора невынашивания.

Отцовский генетический материал составляет 50% всего генетического материала плода. Он играет важную роль на раннем этапе эмбрионального развития, регулирует пролиферацию и инвазивность клеток трофобласта [4-7]. Тем не менее, до сих пор мало известно о влиянии сперматозоидов на ранний эмбриогенез и функцию плаценты. Необходимо отметить, что проблема невынашивания беременности в целом достаточно плохо изучена, так как практически в 50% случаев не удается выявить её причины [3]. Вероятно, часть этих случаев связана с мужским фактором. Цель данного обзора литературы — систематизация имеющихся на сегодняшний день данных о роли мужского фактора в проблеме невынашивания беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены поиск, анализ и систематизация публикаций в базах данных eLibrary.ru и PubMed с использованием ключевых слов «фрагментация ДНК сперматозоидов» («sperm DNA fragmentation»), «невынашивание беременности» («recurrent miscarriages»), «анеуплоидия сперматозоидов» («sperm aneuploidy»), «мужской фактор» («male factor»). Поиск проводился без ограничения по языку и дате публикации. Исключались тезисы докладов. В результате поиска было отобрано 94 публикации, которые включены в настоящий обзор литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структурные хромосомные аномалии

Структурные аномалии представляют собой перестройки внутри хромосом без изменения их количественного состава.

Наиболее распространенными сбалансированными структурными аномалиями являются Робертсоновские и реципрокные транслокации.

Транслокации — аномалии, при которых происходит перенос одного участка хромосомы на другую хромосому. Транслокации могут быть сбалансированными и их носитель будет фенотипически здоров, однако, у него в дальнейшем имеется высокий риск возникновения репродуктивных проблем, так как у таких пациентов имеется высокая частота образования гамет с несбалансированными структурными хромосомными аномалиями.

Транслокации могут образовываться *de novo* или же могут быть унаследованы от отца или матери. Если транслокация была унаследована, то, как правило, родитель является здоровым носителем аномалии.

Основным методом диагностики этого фактора невынашивания является кариотипирование. Однако, зачастую это исследование выполняется в последнюю очередь по причине низкой вероятности выявления аномальных результатов. Тем не менее, было отмечено, что в парах с невынашиванием частота выявления нарушений кариотипа в 5 раз выше по сравнению с людьми из общей популяции. Приблизительно 50% аномалий составляют сбалансированные реципрокные транслокации, 24% — Робертсоновские транслокации и 12% — мозаицизм половых хромосом у женщин. Остальные аномалии представлены инверсиями. При этом хромосомные аномалии встречались в 2 раза чаще у женщин чем у мужчин [18]. Таким образом, структурные аномалии хромосом у мужчин являются причиной невынашивания беременности в незначительном проценте случаев.

Фрагментация ДНК сперматозоидов

Повреждение генетического материала сперматозоидов рассматривается как значимая причина бесплодия и невынашивания беременности [3]. Высокий уровень фрагментации ДНК сперматозоидов не только оказывает влияние на эмбриогенез, пренатальное и постнатальное развитие, но также может быть связан с врожденными пороками развития [9].

Оплодотворение яйцеклетки сперматозоидом с фрагментацией ДНК может привести к образованию эмбриона с поврежденным генетическим материалом, что в свою очередь может приводить к нарушению эмбриогенеза, спонтанному прерыванию беременности и другим неблагоприятным последствиям [2-4]. Высокий уровень фрагментации ДНК сперматозоидов может быть причиной нарушения упаковки хроматина, что делает гене-

тический материал сперматозоидов уязвимым для повреждения свободными радикалами [10].

В ряде исследований была показана взаимосвязь между высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов и невынашиванием беременности [11-13]. Особенно интересным представляется исследование, выполненное G.M. Vareh и соавт. так как в нем участвовали только пациенты с нормозооспермией и высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов [13]. Так как отцовский геном активируется на стадии четырех-восьмиклеточного эмбриона, высокая степень повреждения генетического материала сперматозоидов может проявляться возникновением нарушений на более поздних этапах развития [1-6].

Ряд методов позволяет снизить уровень фрагментации ДНК сперматозоидов. Варикоцеле — одна из распространенных причин высокого уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. Хирургическая коррекция варикоцеле приводит к снижению уровня повреждения генетического материала сперматозоидов [14].

Хорошо организованные рандомизированные контролируемые исследования показали повышение частоты беременности и более низкие частоты самопроизвольного прерывания беременности в парах с невынашиванием в которых мужчинам проводилась варикоцелэктомия [15].

Esteves S.C. и соавт. была показана более высокая эффективность использования тестикулярных сперматозоидов в ICSI у пациентов с олигозооспермией и высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов по сравнению с использованием в ICSI сперматозоидов из эякулята у этих пациентов [16].

Другими модифицируемыми факторами, ассоциированными с повышением уровня оксидативного стресса и нарушением целостности генетического материала сперматозоидов, являются избыточное употребление алкоголя, табакокурение и воздействие факторов окружающей среды [10].

На сегодняшний день имеется достаточно большое количество исследований, подтверждающих потенциальную роль высокого уровня фрагментации ДНК сперматозоидов в невынашивании беременности. Оценка целостности генетического материала сперматозоидов приобретает все большее значение в диагностике мужского бесплодия и невынашивания беременности, однако, проблемой остается отсутствие общепринятых референсных значений для этих тестов и стандартизации самих методов измерения уровня фрагментации ДНК сперматозоидов.

Микроделеции Y-хромосомы

Наличие выраженной олиго- и азооспермии является показанием к проведению генетического исследования на микроделеции AZF региона Y-хромосомы. Распространенность этих микроделеций среди пациентов с тяжелой олиго- и азооспермией составляет 8–18% [17]. В нескольких исследованиях оценивалась распространенность микроделеций Y-хромосомы в парах с невынашиванием. Три исследования продемонстрировали значительно более высокую распространенность микроделеций Y-хромосомы в группе пар с невынашиванием беременности по сравнению с контрольной группой [18-20], в то же время в других исследованиях подобной взаимосвязи выявлено не было [21]. Неоднозначные результаты, полученные в этих исследованиях, скорее всего являются следствием низкой частоты встречаемости этой аномалии, а также связаны с тем фактом, что в редких случаях таким пациентам удается достигнуть беременности без применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

В настоящее время также остается неизвестным, как влияет использование сперматозоидов, несущих микроделеции Y хромосомы на частоту фертилизации и качество эмбрионов. Достаточно мало исследований посвящено изучению механизмов влияния этой аномалии на вынашивание беременности.

Анеуплоидия сперматозоидов

Флюорисцентная гибридизация *in situ* является основным методом исследования хромосом сперматозоидов и выявления анеуплоидии. Было выявлено, что частота анеуплоидии сперматозоидов была выше у мужчин в парах с невынашиванием беременности, по сравнению с фертильными мужчинами и пациентами с нормозооспермией [22]. Однако цитогенетические исследования abortивного материала в парах с невынашиванием беременности не выявили соответствующего повышения частоты хромосомных аномалий, что вероятно является результатом физиологической селекции сперматозоидов на этапе оплодотворения [23].

Несмотря на то, что измерение уровня анеуплоидии сперматозоидов может давать полезную информацию для оценки фертильности и риска невынашивания этот метод пока не находит применения в рутинной практике ввиду высокой стоимости и ограниченных данных о его прогностической значимости. Более того в большинстве работ с помощью FISH теста исследовались исключительно

но хромосомы 13, 18, 21, X и Y [24]. Остается вопрос, достаточно ли измерения уровня анеуплоидии только по этим хромосомам при обследовании пациентов из пар с невынашиванием беременности. По данным некоторых исследователей измерение анеуплоидии по хромосомам 1, 2, 6, 15, 16 и 21 более информативно [25].

Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)

Фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) играет важную роль в реакции превращения 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилентетрагидрофолат, который участвует в синтезе метионина. Было проведено несколько исследований, в которых оценивалась связь между активностью MTHFR и невынашиванием беременности неясной этиологии. Результаты этих исследований были неоднозначными. Из 40 полиморфизмов гена MTHFR наиболее изученным и клинически значимым является вариант C677T. В метаанализе 29 исследований была продемонстрирована значительная взаимосвязь между этим полиморфизмом и предрасположенностью к невынашиванию [26]. Метаанализ 57 работ также показал, что полиморфизмы C677T и A1298C как у мужчины, так и у женщины ассоциированы с невынашиванием беременности [27].

M2 гаплотип аннексина A5

Гаплотип M2 включает четыре последовательные замены нуклеотидов в основном промоторе гена аннексина A5 (ANXA5). Он приводит к снижению уровня экспрессии ANXA5 в плаценте. ANXA5 является членом семейства белков аннексинов. Он повсеместно экспрессируется в органах и в большом количестве присутствует на апикальных поверхностях синцитиотрофобласта, покрывающего ворсинки плаценты. ANXA5 обладает мощными антикоагулянтными свойствами [28]. Снижение экспрессии ANXA5 приводит к патологиям связанным с тромбофилией беременности, такими как преэклампсия, задержка роста плода и спонтанный аборт. Было продемонстрировано, что риск аборта у женщин, несущих гаплотип ANXA5 M2, более чем в 2 раза выше, чем у в общей популяции [29]. Механизмы такого влияния до конца не известны. Наиболее вероятным объяснением является снижение экспрессии ANXA5 в плаценте. Также было продемонстрировано, что частота носительства M2 у мужчин значительно выше в парах с невынашиванием, чем у фертильных мужчин, при этом влия-

ние этого фактора отчетливо проявляются между 10-й и 15-й неделями беременности [30]. Связь между полиморфизмом гаплотипа M2 аннексина A5 и невынашивания беременности была показана также в ряде других исследований, но механизм, посредством которого он влияет на невынашивание беременности, нуждается в дальнейшем изучении.

Мутации гена убиквитин-специфической протеазы (USP26)

В последние годы повышенное внимание уделяется генетическим причинам мужского бесплодия. Помимо микроделений Y-хромосомы и мутации некоторых аутосомных генов было также обнаружено, что гены X-хромосомы тесно связаны с мужской фертильностью, однако лежащие в их основе молекулярные механизмы до сих пор в значительной степени неизвестны. Убиквитин-специфические протеазы USP26 принадлежат к семейству ферментов, которые играют важную роль в ряде биологических процессов, таких как контроль роста, дифференцировки, онкогенеза и целостности генома [31]. Эти ферменты могут участвовать в удалении гистонов, регуляции клеточного оборота во время мейоза, апоптозе зародышевых клеток, пролиферации и дифференцировке сперматогоний во время сперматогенеза. В исследовании, включавшем 166 пациентов с необструктивной азооспермией, 72 мужчин из пар с невынашиванием беременности и 60 фертильных мужчин из группы контроля, было показано, что частота мутаций в трех распространенных гаплотипах гена USP26 в исследуемой популяции была значительно выше в группе пациентов с бесплодием и невынашиванием беременности по сравнению с пациентами из группы контроля. Мутации гена USP26 могут привести к нарушению конденсации хроматина и быть причиной более высокой уязвимости сперматозоидов к окислительному стрессу [32].

Длина теломер

Теломеры выполняют важную роль в поддержании целостности хромосом. Укорочение теломер в соматических клетках приводит к нарушению кэппинга на концах хромосом, что приводит к взаимным транслокациям, хромосомной нестабильности, делециям, анеуплоидии и повреждению ДНК [33]. Укорочение длины теломер у самцов мышей приводило к апоптозу, уменьшению рекомбинации и остановке мейоза, тогда как укороченные теломеры самок приводили к нарушению развития плода [34]. Предполагается, что теломеры яв-

ляются одной из первых структур в ядре сперматозоида, которые реагируют на сигналы ооцитов при оплодотворении [35]. По этой причине предполагается, что теломеры могут быть вовлечены в патогенетический процесс в парах с невынашиванием беременности. J. Thilagavathi и соавт. провели анализ длины теломер лейкоцитов с помощью количественной ПЦР в реальном времени, полученных от 25 пар, которые имели историю рецидивирующих спонтанных аборт, и 20 фертильных пар. Авторы обнаружили, что относительная средняя длина теломер лейкоцитов как у мужчин, так и у женщин с необъяснимым невынашиванием была значительно ниже по сравнению с исследуемыми в контрольной группе [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последнее десятилетие ознаменовалось активным изучением роли мужского фактора в развитии невынашивания беременности. Появление новых данных в свою очередь приводит к изменению клинической практики. Кариотипирование пациентов из пар с невынашиванием беременности в настоящий момент является общепринятым диагностическим тестом. Определение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов также приобретает статус рутинного метода при обследовании пар с рецидивирующими спонтанными абортами. Оценка уровня анеуплоидии сперматозоидов может давать полезную информацию при обследовании пациентов из пар с невынашиванием, однако высокая стоимость, низкая доступность и технические сложности, связанные с исследованием большого количества хромосом, препятствуют внедрению FISH-теста в рутинную практику. Факторы невынашивания беременности, связанные с полиморфизмами гена метилентетрагидрофолатредуктазы, M2 гаплотипом аннексина A5, мутациями гена убиквитин-специфической протеазы будут предметом будущих исследований.

Литература

1. Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Углова Н.Д., Шкляр А.Л. Невынашивание беременности. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2015;1(53):3-9.
2. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. Lancet 1990;336:673-5. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92159-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92159-F).
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil

4. Steril 2012;98:1103-11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>.
4. Маркелова Е.В., Тулупова М.С., Хамошина М.Б., Чепурнова Н.С., Небезкина Т.А. Роль мужского фактора в невынашивании беременности. Проблемы репродукции 2020;26(4):85-90.
5. Рогозин Д.С., Миронов В.Н., Сергейко С.В., Рогозина А.А., Площанская О.Г. Клиническое значение «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(4):60-66.
6. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Наумов Н.П., Гасанов Н.Г. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2017;18(3):28-36.
7. Русанова Н.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: история, проблемы, демографические перспективы. Журнал исследований социальной политики 2013;11(1):69-86.
8. Tharapel A.T., Tharapel S.A., Bannerman R.M. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. Br J Obstet Gynaecol 1985;92:899-914.
9. Nanassy L., Carrell D.T. Paternal effects on early embryogenesis. J Exp Clin Assist Reprod 2008;5:2.
10. Aitken R.J., De Iulius G.N. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. Mol Hum Reprod 2010;16:3-13.
11. Ribas-Maynou J, García-Peiró A, Fernandez-Encinas A, et al. Double stranded sperm DNA breaks, measured by Comet assay, are associated with unexplained recurrent miscarriage in couples without a female factor. PLoS One 2012;7:e44679.
12. Zidi-Jrah I, Hajlaoui A, Mougou-Zerelli S, et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2016;105:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.041>.
13. Barih G.M., Jacoby E., Binkley P, et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation assessment in normozoospermic male partners of couples with unexplained recurrent pregnancy loss: a prospective study. Fertil Steril 2016;105:329-36.e1.
14. Kadioglu T.C., Aliyev E., Celtik M. Microscopic varicocele repair significantly decreases the sperm DNA fragmentation index in patients with infertility. Biomed Res Int 2014;2014:695713
15. Mansour Ghanaie M., Asgari S.A., Dadrass N., et al. Effects of varicocele repair on spontaneous first trimester miscarriage: a randomized clinical trial. Urol J 2012;9:505-13
16. Esteves S.C., Sánchez-Martín F., Sánchez-Martín P., et al. Comparison of reproductive outcome in oligozoospermic men with high sperm DNA fragmentation undergoing intracytoplasmic sperm

- injection with ejaculated and testicular sperm. *Fertil Steril* 2015;104:1398-405.
17. Chandley A.C. Chromosome anomalies and Y chromosome microdeletions as causal factors in male infertility. *Hum Reprod* 1998;13 Suppl 1:45-50.
 18. Dewan S., Puscheck E.E., Coulam C.B., et al. Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2006;85:441-5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.035>.
 19. Karaer A., Karaer K., Ozaksit G., et al. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:662.e1-5. [10.1016/j.ajog.2008.06.013](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.013).
 20. Agarwal S., Agarwal A., Khanna A, et al. Microdeletion of Y chromosome as a cause of recurrent pregnancy loss. *J Hum Reprod Sci* 2015;8:159-64. Erratum in: *J Hum Reprod Sci* 2016;9:131.
 21. Wettasinghe T.K., Jayasekara R.W., Dissanayake V.H.. Y chromosome microdeletions are not associated with spontaneous recurrent pregnancy loss in a Sinhalese population in Sri Lanka. *Hum Reprod* 2010;25:3152-6.
 22. Zidi-Jrah I, Hajlaoui A, Mougou-Zerelli S, et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2016;105:58-64.
 23. Stephenson M.D., Awartani K.A., Robinson W.P. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002;17:446-51
 24. Ramasamy R, Besada S, Lamb DJ. Fluorescent in situ hybridization of human sperm: diagnostics, indications, and therapeutic implications. *Fertil Steril* 2014;102:1534-9.
 25. Kohn T.P., Kohn J.R., Darilek S., et al. Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:571-6
 26. Rai V. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss Risk in Asian Population: A Meta-analysis. *Indian J Clin Biochem* 2016;31:402-13.
 27. Yang Y, Luo Y, Yuan J, et al. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:1197-211.
 28. Thiagarajan P, Tait J.F. Binding of annexin V/ placental anticoagulant protein I to platelets. Evidence for phosphatidylserine exposure in the procoagulant response of activated platelets. *J Biol Chem* 1990;265:17420-3
 29. Bogdanova N, Horst J, Chlystun M, et al. A common haplotype of the annexin A5 (ANXA5) gene promoter is associated with recurrent pregnancy loss. *Hum Mol Genet* 2007;16:573-8
 30. Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N, et al. Paternal and maternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype are equal risk factors for recurrent pregnancy loss: a pilot study. *Fertil Steril* 2012;98:383-8.
 31. Amerik A.Y., Hochstrasser M. Mechanism and function of deubiquitinating enzymes. *Biochim Biophys Acta* 2004;1695:189-207.
 32. Asadpor U, Totonchi M, Sabbaghian M, et al. Ubiquitin-specific protease (USP26) gene alterations associated with male infertility and recurrent pregnancy loss (RPL) in Iranian infertile patients. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:923-31.
 33. Murnane J.P. Telomeres and chromosome instability. *DNA Repair (Amst)* 2006;5:1082-92.
 34. Liu L, Franco S, Spyropoulos B, et al. Irregular telomeres impair meiotic synapsis and recombination in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:6496-501.
 35. Zalenskaya I.A., Bradbury E.M., Zalensky A.O. Chromatin structure of telomere domain in human sperm. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279:213-8.
 36. Thilagavathi J., Kumar M., Mishra S.S., et al. Analysis of sperm telomere length in men with idiopathic infertility. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:803-7.

Контакты авторов:

Живулько Андрей Романович

e-mail: a.zhivulko@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-89:616.37-007.43

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2024.45.63.022

© Коллектив авторов, 2024

Гогия Б.Ш., Стручкова А.Д., Аляутдинов Р.Р., Кармазановский Г.Г.
УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЛОЖНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ
ВЕНТРАЛЬНОЙ ГРЫЖИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Аннотация. В настоящий момент общепринятой классификации послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ) не существует. В 2009 г. рабочей группой Европейского общества герниологов (European Hernia Society – EHS) была предложена классификация, в основе которой лежит измерение трех параметров – локализации, ширины грыжевых ворот и наличие рецидива. К сожалению, эта классификация не учитывает «потерю домена», наличие местных осложнений со стороны основного заболелания, таких как трофическая язва или свищ передней брюшной стенки. Не принимается во внимание и использование эндопротеза после предыдущих герниопластик, наличие ожирения у пациента и многие другие факторы. С учетом этого в последние годы хирурги все чаще выделяют еще одну особую группу пациентов, определяя характер дефекта как «сложная грыжа передней брюшной стенки». Также в настоящее время нет четкого определения этого термина и клинических рекомендаций по лечению данного вида грыж, из-за чего выбор оптимального оперативного лечения остается индивидуальным. Приводим клиническое наблюдение пациента со сложной ПОВГ. Описан и обоснован возможный вариант хирургической тактики лечения.

Ключевые слова: послеоперационная грыжа; сложная грыжа; потеря домена; герниопластика; ненатяжная пластика; IPOM методика.

Gogia B.Sh., Struchkova A.D., Aljautdinov R.R., Karmazanovsky G.G.
SUCCESSFUL TREATMENT OF COMPLEX INCISIONAL HERNIA

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery

Abstract. There is yet no generally accepted incisional hernia classification. To categorize incisional hernias, the European Hernia Society (EHS) proposed their classification based on the measurement of three parameters – the location, the size of the hernia gate, and the recurrence. Unfortunately, this classification does not consider the "loss of the domain" of 20% or more, the onset of local complications after the index repair, including trophic ulcers or fistula to the anterior abdominal wall. Moreover, the mesh previously implanted after hernia repair, obesity, and other clinical factors are unjustly omitted. Thus, surgeons have recently allocated patients with complex incisional hernia in a separate group. There is no clear definition of this term. There are no clinical guidelines on the management of patients with these hernias, and the choice of the optimal surgical treatment remains individual. A clinical case of a patient with complex incisional hernia is reported. The surgical strategy is presented and the rationale for its use is provided.

Keywords: incisional hernia; complex ventral hernia; loss of domain; hernioplasty; tension-free hernioplasty; IPOM.

Введение. Хирургическое лечение послеоперационных грыж было и остается актуальной проблемой абдоминальной хирургии. Несмотря на совершенствование хирургической техники не менее 20% лапаротомий осложняются образованием грыж [1-3], а в группах риска частота их возникновения достигает 35% [4, 5]. Хотя имеется множество работ, посвященных различным аспектам хирургического лечения послеоперационных грыж у пациентов со сложными грыжами, проблема во многом остается недостаточно разрешенной. Лечение этой категории больных является сложной задачей, как для хирургов, так и для пациентов из-за большого риска общих и местных осложнений. Часто этим пациентам отказывают в оперативном лечении, что ведет к последующей «катастрофе со стороны брюшной стенки» [6].

Приводится клиническое наблюдений оперативного лечения пациента со сложной послеоперацион-

ной вентральной грыжей. Описан и обоснован возможный вариант хирургической тактики лечения.

Больной мужчина, 55 лет, был госпитализирован в наше отделение с диагнозом гигантская срединная послеоперационная вентральная грыжа, осложненная длительно незаживающей раной над грыжевым выпячиванием, тяжелого класса тяжести по Slater N.J. et al., M2-4, L1-2, W3, R0, V3 (59,5%), (рис. 1).

При поступлении предъявлял жалобы на наличие грыжи на передней брюшной стенке больших размеров, периодические боли в области грыжевого выпячивания, длительно незаживающую рану над грыжевым выпячиванием, требующей ежедневных перевязок в течение последних 7 лет, затруднение хождения, в результате чего качество жизни значительно снизилось. Носит бандаж 8 лет.

Из анамнеза известно, что 8 лет назад выполнена операция по поводу деструктивного панкреатита, с последующими четырьмя релапаротомиями и санациями брюшной полости.



Рис. 1. Вид пациента до операции: а – прямая проекция; б – правая полуобочковая проекция; в – левая полуобочковая проекция

Сразу же после выписки из стационара сформировалось грыжевое выпячивание, которое стало увеличиваться в размерах, появились периодические боли, трофические изменения кожи. В последующем, с увеличением объема грыжевого выпячивания, также увеличились в размерах трофические изменения кожи с формированием длительно незаживающей раны. Проводились ежедневные перевязки с мазевой атравматической повязкой Бранолинд® Н, мазью «Левомеколь». Обращался в многочисленные медицинские учреждения, где ему было отказано в оперативном лечении. Через 8 лет после возникновения послеоперационной грыжи и через 7 лет после возникновения трофических изменений над грыжевым выпячиванием больной был направлен в наш Центр, где он прошёл предоперационное амбулаторное обследование.

Из сопутствующих заболеваний отмечается хронический бронхит курильщика, сахарный диабет 2 типа с 2008 г. В мае 2015 г. перенес острый инфаркт миокарда, по поводу чего произведено экстренное стентирование коронарных артерий. Постоянно принимает конкор, аспирин, лизиноприл.

При поступлении рост 180 см, вес 95 кг, ИМТ -29 кг/м². На передней брюшной стенке имеются множественные послеоперационные рубцы и грыжевое выпячивание размерами 45х40 см. Над грыжевым выпячиванием имеется длительно незаживающая рана размерами 20х16 см, рана кровоточит. Отмечается лимфостаз мягких тканей брюшной стенки надлобковой области. При микробиологическом исследовании раневого отделяемого на микрофлору выявлен *Staphylococcus Aureus* × 10².

При МСКТ органов брюшной полости и передней брюшной стенки размеры грыжевых ворот 27х23 см. Соотношение объема содержимого грыжевого мешка (5384 см³) к объему брюшной полости (9875 см³) составило 54,5%. Верхний край дефекта образует левая реберная дуга, с правой стороны – медиальный край правой прямой мышцы живота, с левой – боковые мышцы живота, а с каудальной – пересеченный дистальный лоскут левой прямой мышцы живота с передним и задним листками влагалища прямой мышцы живота (рис. 2).

Операция выполнена под общим обезболиванием. Произведен разрез кожи с иссечением длительно незаживающей раны, размерами 20х16 см. После вскрытия грыжевого мешка с большими техническими трудностями произведено отделение подпаянных прядей большого сальника, петель тонкой кишки и толстой кишки от грыжевого мешка с длительно незаживающей раной (рис. 3а). Края грыжевых ворот на всем протяжении атрофичны и рубцово изменены. Грыжевые ворота размерами 27х23 см (рис. 3б). С целью ликвидации дефекта брюшной стенки в позиции IPOM имплантирован композитный эндопротез (Parietex Optimized Composite Mesh) размерами 30х20 см, который фиксирован к передней брюшной стенке с помощью герниостеплера и местами швами Premilepe 0 без натяжения и без повышения внутрибрюшного давления. Следующим этапом края грыжевых ворот подшиты к эндопротезу, при этом остался непокрытый участок эндопротеза размерами 20х14 см (методика Bridging IPOM) (рис. 3в). Рана ушита послойно (рис. 3г).

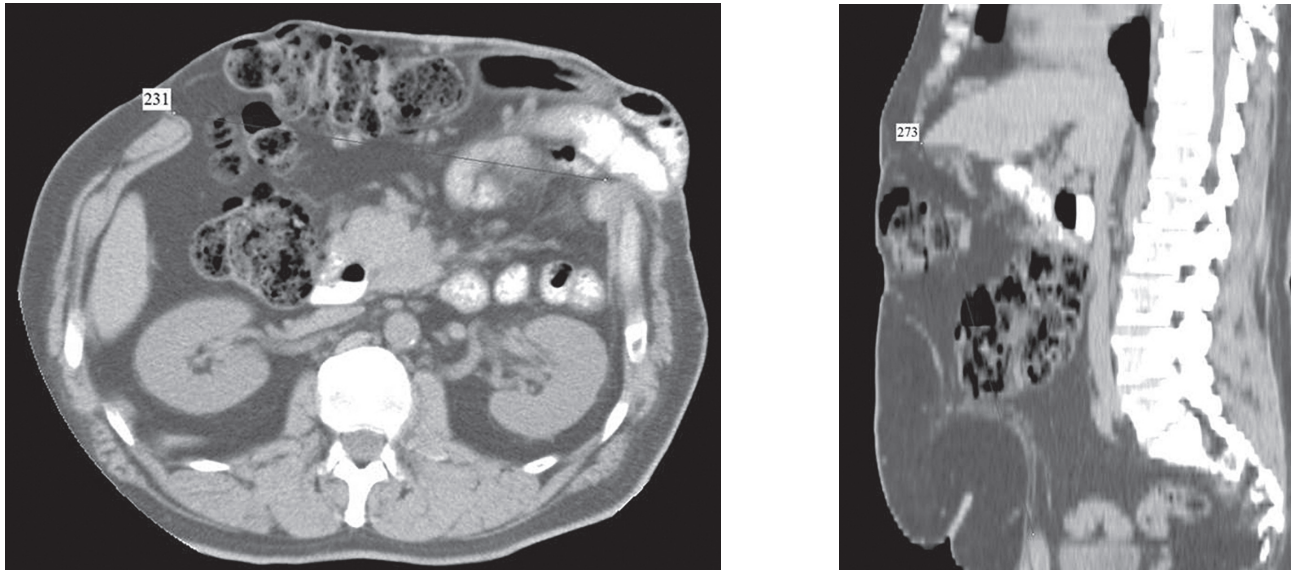


Рис. 2. КТ – сканы до операции: определяется фасциальный дефект размерами 27х23см и отсутствие левой прямой мышцы живота с передним и задним листками влагалища прямой мышцы живота: а — аксиальный срез; б — сагиттальный срез

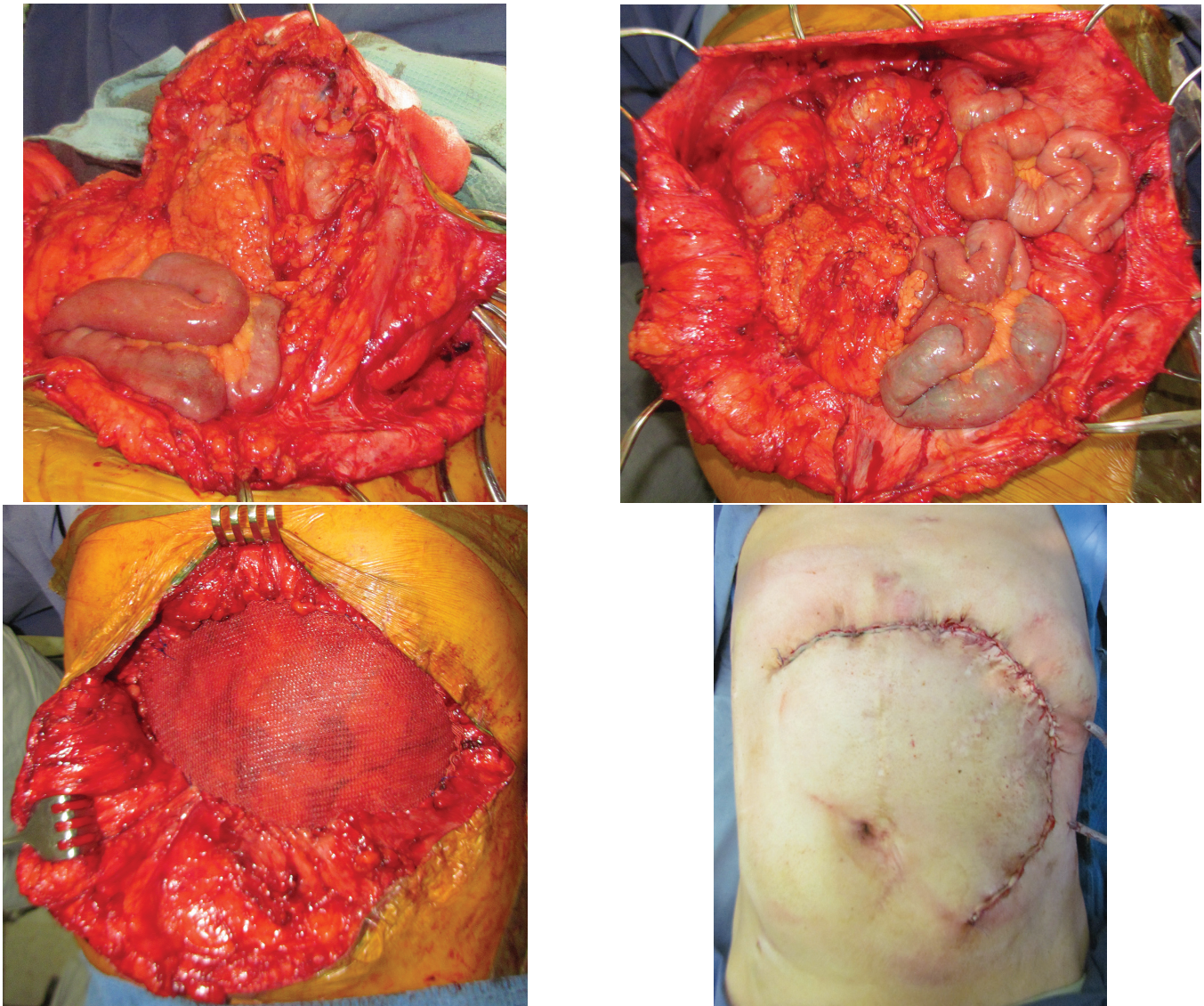
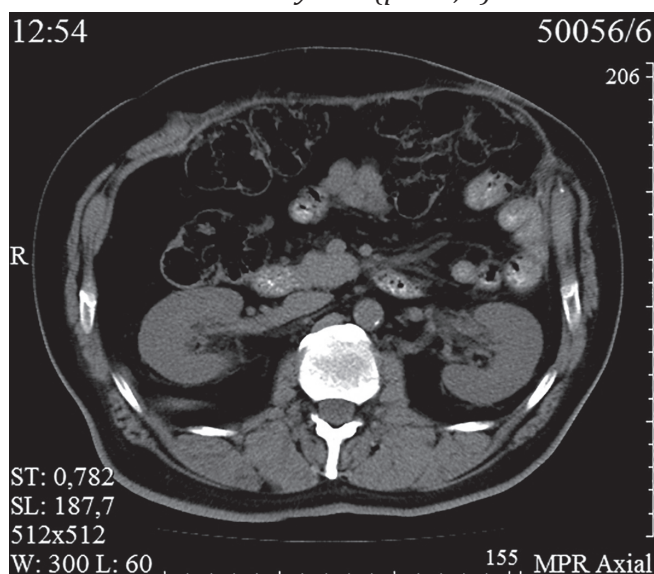


Рис. 3. Этапы операции: а – отмечается выраженный спаечный процесс; б – вид дефекта брюшной стенки после рассечения спаек и удаления грыжевого мешка с длительно незаживающей раной; в – грыжевые ворота закрыты путем имплантации эндопротеза в виде «мостика» в интраперитонеальной позиции; г- вид брюшной стенки после герниопластики

По окончании операции больной был экстубирован в операционной и переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии на самостоятельном дыхании, а на следующий день – в палату.

Послеоперационный период протекал гладко. Больной начал ходить на 2-е сутки после операции. Швы сняты на 12-е сутки, заживление раны первичным натяжением. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 14-е сутки после оперативного вмешательства.

При контрольном осмотре пациента и КТ-исследовании через год данных за рецидив грыжевого выпячивания не получено (рис. 4, 5).



Обсуждение. Термин «сложная грыжа брюшной стенки» часто используется общими хирургами и другими специалистами, работающими в области абдоминальной хирургии, для описания грыж брюшной стенки, лечение которых технически вызывает сложности и требует участия различных специалистов. Вокруг этого термина возникает много вопросов, например, относительно того, каковы критерии, определяющие «сложность»: это количество предыдущих хирургических вмешательств, размеры дефекта, потеря домена или наличие местных инфекционных осложнений [7].

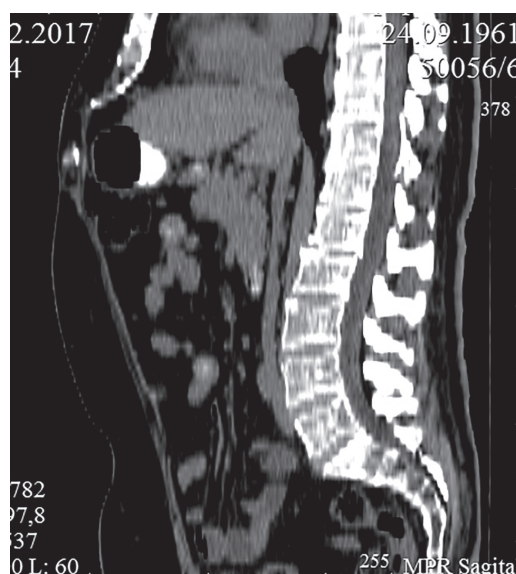


Рис. 4. Контрольная КТ через 1 год после оперативного вмешательства. Рецидива грыжи нет: а — аксиальный срез; б — сагиттальный срез

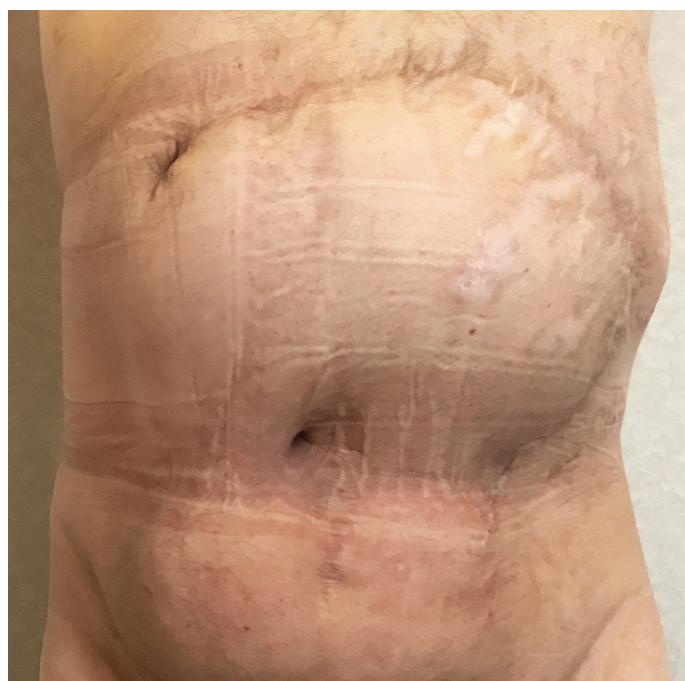


Рис. 5. Вид пациента через 1 год после операции. Рецидива грыжи нет

В настоящий момент не существует общепринятой классификации послеоперационных вентральных грыж. Это обусловлено большим разнообразием и неоднородностью послеоперационных грыж. У принятой в 2009 году рабочей группой Европейского общества герниологов (European Hernia Society – EHS) классификации [8] также имеются недостатки. Так, в этой классификации не учитывается «потеря домена», наличие местных осложнений со стороны основного заболевания, таких как трофическая язва, длительно незаживающая рана или свищ брюшной стенки. Не принимается во внимание и использование эндопротеза у пациентов рецидивными грыжами после предыдущих герниопластик, наличие ожирения и многие другие факторы [9].

С целью устранения этих недостатков в 2009, 2010 и 2011 году были организованы три консенсусных встречи с участием хирургов, имеющих наибольший опыт лечения данной группы пациентов

[7]. Была предложена новая система классификации послеоперационных вентральных грыж, основанная на характеристиках факторов риска пациента и грыжи, которые либо влияют на выбор хирургического лечения, либо имеют прогностическое значение в отношении краткосрочных и/или долгосрочных результатов. Система включает 22 критерия, разделенных на 4 категории (размеры и расположение грыжи на брюшной стенке; степень инфицированности раны; анамнез заболевания и наличие факторов риска; клиническая ситуация) и три класса тяжести ("легкая", "средняя", "тяжелая") [7].

Представленное наблюдение относится к сложным послеоперационным вентральным грыжам из-за ширины грыжевых ворот более 10 см (у представленного пациента 23 см), редукции объема брюшной полости, потери домена (54,5%), множественных релапаротомий в анамнезе, наличия послеоперационных рубцов и полнослойного дефекта брюшной стенки, покрытого длительно незаживающей раной. Кроме того, у пациента имеется сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие обширных спаек брюшной полости, что является доказанными факторами риска развития осложнений и увеличивает класс тяжести пациента. Как известно, потеря домена (20% и более) может привести к развитию абдоминального компартмент синдрома [10, 11]. Герниопластика в этом случае направлена не только на восстановление целостности брюшной стенки, но и на предотвращение развития дыхательной недостаточности и других осложнений, связанных с повышением внутрибрюшного давления. Было проведено множество исследований, где авторы рекомендуют «сепарационную пластику», предложенную O.M. Ramirez в 1990 г., а также различные технические варианты данной методики, в качестве метода выбора у таких больных [12-16]. Что касается представленного наблюдения, состояние тканей передней брюшной стенки из-за наличия множественных послеоперационных рубцов и полнослойного дефекта брюшной стенки, покрытого длительно незаживающей раной, не позволяло использовать данную технику, и на наш взгляд единственным возможным вариантом являлась коррегирующая пластика передней брюшной стенки с расположением эндопротеза в положении Bridging IPOM.

Методика открытого IPOM (Intropertitoneal Onlay Mesh) заключается в интраперитонеальном расположении сетчатого эндопротеза с полным пе-

рекрытием имеющегося грыжевого дефекта [12, 17]. Данная методика связана с наличием «специфических осложнений», связанных с внутрибрюшным расположением протеза, таких как развитие спаечного процесса в брюшной полости и прочих интраабдоминальных осложнений [18]. Важнейшим условием для предотвращения развития этих осложнений является использование композитных эндопротезов с антиадгезивными свойствами висцеральной поверхности. Кроме того, имплантация эндопротеза в позиции "bridging" при ширине грыжевых ворот >10 см предрасполагает к более частому рецидиву [19, 20].

Лечение сложных послеоперационных вентральных грыж продолжает оставаться актуальной проблемой, бросая вызов современной герниологии. Истончение тканей брюшной стенки, ожирение, сопутствующая соматическая патология, инфекция области оперативного вмешательства – все это представляет собой сложности для успешной реконструкции брюшной стенки [21]. Доказано, что пластика послеоперационных вентральных грыж с шириной грыжевых ворот более 10 см является фактором риска неблагоприятного исхода в сравнении с результатами пластики грыж меньшего размера [22, 23]. Причины неудовлетворительных результатов оперативного лечения могут быть многофакторными, начиная от атрофичных тканей брюшной стенки до ошибки в выборе метода герниопластики из-за малого опыта абдоминальных хирургов в герниологии. Лечение сложных грыж связано с применением современных технологий, нарушением заживления ран, более высокой частотой местных и общих осложнений, с более длительным пребыванием в стационаре и, как следствие, увеличением расходов медицинского учреждения. До 2021 года утвержденные тарифы Российской Федерации были недостаточны для лечения пациентов со сложными послеоперационными грыжами брюшной стенки т.к. отечественная система финансового возмещения не делала различий между сложными и несложными послеоперационными грыжами. В связи с этим, после обращения директора нашего Центра в Министерство здравоохранения Российской Федерации была выделена новая клинико-статистическая группа (КСГ) с более высоким коэффициентом относительной затратоемкости для больных сложными послеоперационными грыжами брюшной стенки (ширина грыжевых ворот ≥ 10 см и/или соотношение объема грыжевого выпячивания к объ-

ему брюшной полости $\geq 20\%$ по данным КТ).

Оперативное лечение пациентов со сложными послеоперационными вентральными грыжами требует использования нестандартных технических решений и применения комбинированных методик закрытия грыжевого дефекта с использованием эндопротеза. В настоящее время не существует единой универсальной классификации и отсутствует единое мнение о том, какой подход в лечении сложных послеоперационных вентральных грыж является «наиболее подходящим». По этим причинам мы считаем необходимым использование в практике утвержденной классификации послеоперационных грыж Европейского Герниологического Общества, которая также рекомендуется Всероссийским обществом герниологов. Это является необходимым условием для сравнения результатов различных методов герниопластики и, что самое главное, для объективной оценки результатов грыжесечения у пациентов с послеоперационными грыжами разных герниологических школ. Мы также предлагаем определять соотношение объема грыжевого выпячивания к объему брюшной полости по данным компьютерной томографии ($V1 < 20\%$, $V2 \geq 20-30\%$, $V3 \geq 30\%$) и классификации по N.J. Slater с соавт. (2014) [24]. Лечение данной группы пациентов необходимо выполнять в специализированных многопрофильных стационарах врачами имеющими опыт лечения данной категории пациентов.

Литература

- Mudge M., Hughes L.E. Incisional hernia: a 10 year prospective study of incidence and attitudes. *Br J Surg.* 1985; 72(1): 70-71. doi: 10.1002/bjs.1800720127
- Höer J., Lawong G., Klinge U., Schumpelick V. Einflussfaktoren der Narbenhernienentstehung. Retrospektive Untersuchung an 2.983 laparotomierten Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren. *Chirurg.* 2002; 73: 474-480. [Höer J., Lawong G., Klinge U., Schumpelick V. Factors influencing the development of incisional hernia. A retrospective study of 2,983 laparotomy patients over a period of 10 years. *Chirurg.* 2002; 73: 474-480. (German).] doi: 10.1007/s00104-002-0425-5
- Millbourn D., Cengiz Y., Israelsson L.A. Effect of stitch length on wound complications after closure of midline incisions: a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2009; 144(11): 1056-1059. doi: 10.1001/archsurg.2009.189
- Stevick C.A., Long J.B., Jamasbi B., Nash M. Ventral hernia following abdominal aortic reconstruction. *Am Surg.* 1988; 54(5): 287-289.
- Adey B., Luna G. Incidence of abdominal wall hernia in aortic surgery. *Am J Surg.* 1998; 175(5): 400-402.
- Lerut J.P., Luder P.J., Gertsch P. Die Behandlung riesiger Bauchwandhernien. *Der Chirurg.* 1990; 61(11): 837-843. [Lerut JP, Luder PJ, Gertsch P. Treatment of giant hernias of the abdominal wall. *Der Chirurg.* 1990; 61(11): 837-843. (German).]
- Slater N.J., Montgomery A., Berrevoet F., Carbonell A.M., Chang A., Franklin M., Kercher K.W., Lammers B.J., Parra-Davilla E., Roll S., Towfigh S., van Geffen E., Conze J., van Goor H. Criteria for definition of a complex abdominal wall hernia. *Hernia.* 2014; 18(1): 7-17. doi: 10.1007/s10029-013-1168-6
- Muysoms F.E., Miserez M., Berrevoet F., Campanelli G., Champault G.G., Chelala E., Dietz U.A., Eker H.H., El Nakadi I., Hauters P., Hidalgo Pascual M., Hoferlin A., Klinge U., Montgomery A., Simmermacher R.K., Simons M.P., Smietański M., Sommeling C., Tollens T., Vierendeels T., Kingsnorth A. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia.* 2009; 13(4): 407-414. doi: 10.1007/s10029-009-0518-x
- Клюшкин И.В., Фатыхов Р.И., Шавалеев Р.Р. Послеоперационные вентральные грыжи: частота, причины, хирургическая помощь. *Вестник современной клинической медицины.* 2020; 13(5): 26-30.
- Корольков А.Ю., Китаева М.А., Саврасов В.М., Афанасьев А.А., Байсиев А.Х. Хирургическое лечение гигантской вентральной грыжи, осложненной в послеоперационном периоде абдоминальным компартмент-синдромом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2018; 177(5): 83-85. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-83-85
- Parker S.G., Halligan S., Blackburn S., Plumb A.A.O., Archer L., Mallett S., Windsor A.C.J. What Exactly is Meant by "Loss of Domain" for Ventral Hernia? Systematic Review of Definitions. *World J Surg.* 2019; 43(2): 396-404. doi: 10.1007/s00268-018-4783-7
- Eriksson A., Rosenberg J., Bisgaard T. Surgical treatment for giant incisional hernia: a qualitative systematic review. *Hernia.* 2014; 18(1): 31-38. doi: 10.1007/s10029-013-1066-y
- 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): 89-101. doi: 10.1007/s10029-014-1321-x
- Паршиков В.В., Логинов В.И. Техника разделения компонентов брюшной стенки в лечении пациентов с вентральными и послеоперационными грыжами (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2016; 8(1): 183-194. doi: 10.17691/stm2016.8.1.24
- Шаповальянц С.Г., Михалев А.И., Михалева Л.М., Дзаварян Т.Г., Пулатов М.М. Морфо-функциональная оценка влияния различных методов сепарации передней брюшной стенки на увеличение объема брюшной полости. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2017; 25(3): 443-452.

16. Дедовец Ю.Ю., Первова О.В., Черданцев Д.В., Филистович В.Г., Вотинова Е.С., Ковалева О.М. Варианты хирургического лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами больших и гигантских размеров. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 6: 205. doi: 10.17513/spno.29494
17. Цап С.В., Прудков М.И., Шарипов А.М., Мансуров Ю.В. Сепарационная пластика в лечении больших и гигантских послеоперационных грыж передней брюшной стенки. *Уральский медицинский журнал*. 2021; 20(6): 28-36. doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-6-28-36
18. Iannitti D.A., Hope W.W., Norton H.J., Lincourt A.E., Millikan K., Fenoglio M.E., Moskowitz M. Technique and outcomes of abdominal incisional hernia repair using a synthetic composite mesh: a report of 455 cases. *J Am Coll Surg*. 2008; 206(1): 83-88. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.030
19. Giordano S., Garvey P.B., Baumann D.P., Liu J., Butler C.E. Primary fascial closure with biologic mesh reinforcement results in lesser complication and recurrence rates than bridged biologic mesh repair for abdominal wall reconstruction: A propensity score analysis. *Surgery*. 2017; 161(2): 499-508. doi: 10.1016/j.surg.2016.08.009
20. Ермолов А.С., Благовестнов Д.А., Алексеев А.К., Упырев А.В., Ярцев П.А., Шляховский И.А., Корошвили В.Т., Бурбу А.В. Хирургическое лечение пациентов с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 9: 38-43. doi: 10.17116/hirurgia201909138
21. Hadeed J.G., Walsh M.D., Pappas T.N., Pestana I.A., Tyler D.S., Levinson H., Mantyh C., Jacobs D.O., Lagoodeenadalayan S.A., Erdmann D. Complex abdominal wall hernias: a new classification system and approach to management based on review of 133 consecutive patients. *Ann Plast Surg*. 2011; 66(5): 497-503. doi: 10.1097/SAP.0b013e3182145387
22. Helgstrand F., Rosenberg J., Kehlet H., Jorgensen L.N., Bisgaard T. Nationwide prospective study of outcomes after elective incisional hernia repair. *J Am Coll Surg*. 2013; 216(2): 217-28. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.10.013
23. Ван О.Т., Шодмонов У.Р., Жаныбеков Е.Т. Оценка эффективности лечения послеоперационных вентральных грыж больших и гигантских размеров с использованием синтетического эндопротеза. *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2020; 5-9(61): 73-78.
24. Гогия Б.Ш., Чертова А.Д., Аляутдинов Р.Р., Эттингер А.П. Развитие и клиническое значение современной классификации послеоперационных грыж передней брюшной стенки. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023; 12(2): 66-74. doi: 10.17116/dokgastro20231202166.

Контакты авторов:

Гогия Бадри Шотаевич

e-mail: gogia@ixv.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-002.6:616.085

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2024.48.20.023

© Коллектив авторов, 2024

Тарасенко Г.Н.^{1,2}, Патронов И.В.¹

СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННЫХ ШАНКРОВ ПЕРВИЧНОГО СИФИЛИСА У МОЛОДОГО ПАЦИЕНТА С ХАРАКТЕРНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, Красногорск, Россия

² ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» МГУПП, Москва, Россия

Аннотация. Авторы статьи описывают случай множественных шанкров первичного периода сифилиса с характерной клинической картиной (наличием язв, эрозий и увеличением паховых лимфатических узлов. Показано развитие реакции обострения (Яриша-Герксгеймера) после начала антибиотикотерапии. В результате лечения изменения на половом члене разрешились полностью с образованием нежных рубчиков.

Ключевые слова: сифилис, клиническая картина, язвы, эрозии, реакция обострения после начала антибиотикотерапии.

Tarasenko G.N.^{1,2}, Patronov I.V.¹

CASE PLURAL CHANCROV THE PRIMARY SYPHILIS AT THE YOUNG PATIENT WITH THE CHARACTERISTIC CLINICAL PICTURE

¹ FSBI «The National Medical Research Center of High Medical Technologies - the Central Military Clinical Hospital of A.A.Vishnevsky» Russian defense Ministry, Krasnogorsk, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

Abstract. Authors of article describe a case plural chancrov the primary period of a syphilis with a characteristic clinical picture (presence of ulcers, erosion and increase groin lymph nodes. Development of reaction of an aggravation (Jarisha-Gerksgejmera) after the beginning antibiotic therapy is shown. As a result of change treatment on a penis were resolved completely with formation of gentle scars.

Keywords: a syphilis, a clinical picture, ulcers, erosion, reaction of an aggravation after the beginning antibiotic therapy.

Сифилис – общее инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой, склонное к хроническому рецидивирующему течению, с характерной периодизацией клинических симптомов, способное поражать все органы и системы, передающееся преимущественно половым путем.

Источником заражения является больной сифилисом человек, заражение от которого может произойти в любом сифилисе, в том числе и латентном. Наиболее заразны больные в первичном и вторичном периодах с активными проявлениями сифилиса на коже и слизистых оболочках, особенно если сифилитические высыпания имеют эрозивную, мокнущую поверхность, так как в их отделяемом содержится большое количество вирулентных трепонем [1].

Для сифилиса характерно волнообразное течение со сменой периодов заболевания. Традиционная схема течения сифилиса включает инкубационный период, первичный серонегативный и первичный серопозитивный, вторичный свежий, вторичный скрытый, вторичный рецидивный и третичный периоды.

Инкубационный период начинается с внедрения возбудителя сифилиса через поврежденную кожу или слизистую оболочку и заканчивается по-

явлением первичного аффекта. В среднем продолжительность инкубационного периода составляет от 2 недель до 2 месяцев, этот период может сократиться до 8 дней или, удлиниться до 190 дней, клинических проявлений нет. По окончании инкубационного периода наступает первичный сифилис [2].

Первичный сифилис – первый клинический признак заболевания – твердый шанкр – появляется в среднем через 3 – 4 недели после заражения на том месте, где бледная трепонема проникла в организм (по образному выражению французов, «при сифилисе первым наказывается то место, которым согрешили») [3]. Типичный шанкр – это возникшая в месте внедрения микроорганизма безболезненная язва с плотным инфильтрированным краем диаметр ее может составлять от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Следует учесть, что до 50 % всех шанкров носят атипичный характер. Болезненные язвы, множественные язвы, вторичные инфицированные язвы, неуплотненные язвы – все это разновидности классического шанкра [4].

С момента появления твердого шанкра начинается первичный период сифилиса, который продолжается до возникновения на коже и слизистых оболочках множественных сифилитических высы-

паний. Этот период длится 6 – 8 недель и делится на первичный серонегативный, когда стандартные серологические реакции еще отрицательные и первичный серопозитивный, когда стандартные серологические реакции становятся положительными, что происходит в среднем через 3 – 4 недели после возникновения первичной сифиломы. В дальнейшем начинают увеличиваться регионарные (близлежащие) лимфатические узлы.

Диагноз первичного периода сифилиса устанавливается на основании следующих данных – анамнеза заболевания, клинических признаков (наличие безболезненной эрозии или язвы со скудным отделяемым и уплотненным основанием, наличием регионарного склераденита) и положительных серологических реакций.

При дифференциальной диагностике твердого шанкра необходимо отличать его от эрозий и язв при других заболеваниях, локализующихся прежде всего в области половых органов. В дерматологии бытует мнение, что сифилис «обезьяна», которая может маскироваться под разные заболевания.

При лечении сифилиса следует выбирать такие препараты и схемы лечения, которые должны дать наилучший терапевтический эффект. Препараты, которые применяют для лечения больных сифилисом, носят название специфических, противосифилитических. После установления диагноза лечение должно начинаться как можно раньше. Чем раньше начато лечение, тем лучше прогноз и эффективнее терапия [5].

Приводим клиническое наблюдение: пациент М., 2003 года рождения, поступил в кожно-венерологическое отделение ФГБУ «НМИЦ ВМТ - Центральный Военный Клинический Госпиталь им. А.А. Вишневого» с жалобами на наличие язв на коже внутреннего листка крайней плоти, венечной борозды, болезненность в области язв, увеличение и болезненность паховых лимфоузлов справа.

Из анамнеза со слов больного установлено, что 1 – 2 06.2024 г. на коже полового члена появилось несколько язв, которые через несколько дней стали болезненными. Через 7 дней возникло увеличение паховых лимфоузлов справа. 13.06.2024 г. при исследовании крови выявлен положительный трепонемный тест (антитела к *lues* суммарные), РМП отрицательная. 19.06.2024 г. впервые осмотрен дерматологом, диагностирован сифилис первичный серопозитивный и пациент госпитализирован в кожно-венерологическое отделение. Со слов больного, последний половой контакт с незнакомой женщиной 1,5 месяца назад.

Дерматологический статус: Наружные половые органы развиты правильно, оволосение по мужскому типу, на коже внутреннего листка крайней плоти и венечной борозды несколько округлых блюдцеобразных поверхностных язв и эрозий с четкими границами, чувствительные при пальпации, ветчинного цвета (Рис. 1 – 2), в основании инфильтрат хрящевой плотности.

При сжимании краев с поверхности скудный серозный экссудат. На поверхности некоторых язв и эрозий белый налет. Лимфатические узлы паховых областей увеличены до крупной горошины, больше справа. Дорзальный лимфатический



Рис. 1-2. Пациент М., 2003 г. Множественные эрозивные и язвенные шанкры до лечения

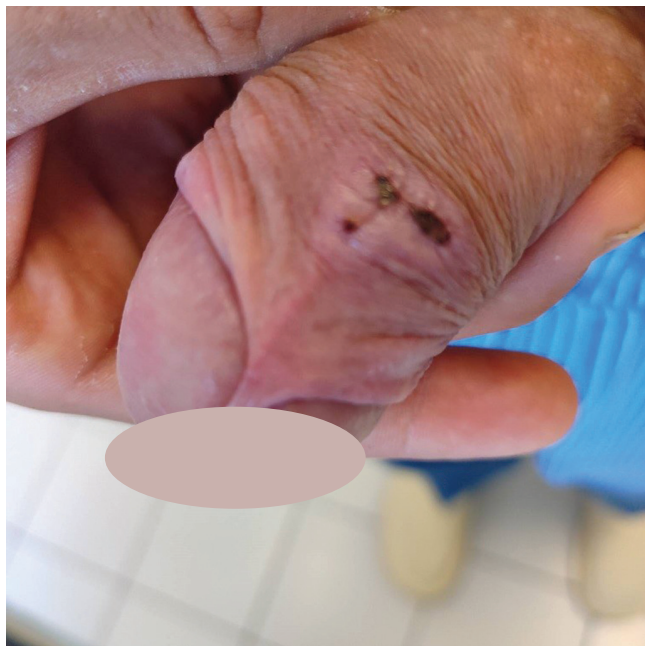


Рис. 3. Пациент М., 2003 г. В процессе лечения (28.06.2024 г.)

сосуд пальпируется в виде плотного эластического тяжа. Патологических высыпаний на коже туловища и других областях не обнаружено. Дермографизм красный. Окончательный диагноз: Сифилис первичный серопозитивный (A51.0). Назначено лечение: режим, диета 15, лоратадин, цефтриаксон 1,0, внутримышечно 1 раз в сутки, парацетамол, наружно примочки с физиологическим раствором.

После начала антибиотикотерапии у пациента развилась реакция обострения (Яриша-Герксгеймера), которая характеризовалась ознобом и резким повышением температуры тела до 38°C. В результате лечения изменения на половом члене разрешались (Рис. 3) и после окончания антибиотикотерапии изменения разрешились полностью с образованием нежных рубчиков (Рис. 4). Пациент выписан с рекомендациями на клинико-серологический контроль по месту жительства 1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения и 1 раз в 6 месяцев в последующие годы с постановкой нетрепонемных тестов, 1 раз в год – с постановкой трепонемного теста [2].

Таким образом, современная диагностика и лечение пациентов с первичным периодом сифилиса приводит к хорошему терапевтическому эффекту и выздоровлению пациента.

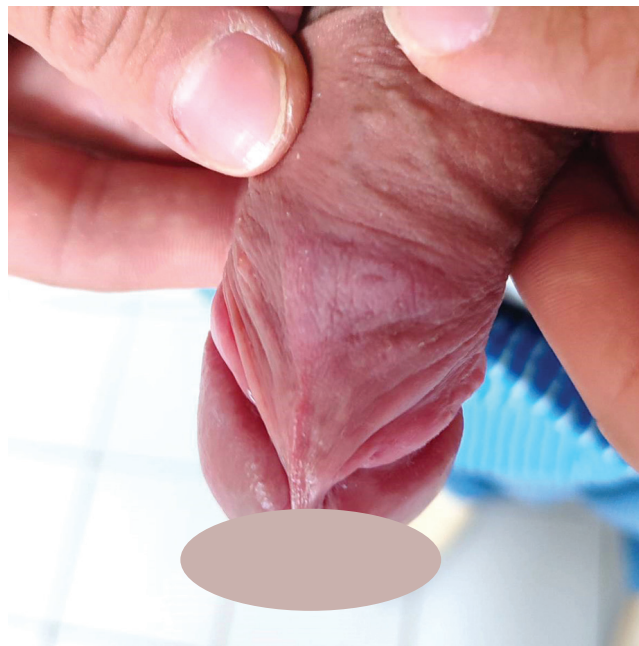


Рис. 4. Пациент М., 2003 г. После окончания антибиотикотерапии (04.07.2024 г.)

Литература

1. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л. Иванова.- М.: Медицина, 1997. - 352 с.: ил.
2. Клинические рекомендации – Сифилис – 2020-2021-2022 (02.07.2021) – Утверждены Минздравом РФ
3. Адашкевич В.П. Кожные и венерические болезни / В.П. Адашкевич, В.М. Козин. – М.: Мед. лит., 2006. – 672.: ил.
4. Джеймс Е. Фицпатрик, Джон Л.Элинг. Секреты дерматологии. /Пер. сангл. – М.; СПб.: «Издательство БИНОМ» - «Невский Диалект», 1999. – 512., ил.
5. Венерические болезни. Под. ред. О.К. Шапошникова. – М.: Медицина, 1980, 534 с. ил.

Контакты авторов:

Тарасенко Г.Н.

e-mail: drtarasenko@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 615.032

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2024.34.92.024

© Коллектив авторов, 2024

Парамонов Б.А.¹, Сивак К.В.², Скворцов Н.В.³, Пожарская Е.М.¹, Юдин В.Е.⁴, Косухин Е.С.⁴
КОЛЛАГЕНАЗЫ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия,

² ФГБУ НИИ Гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия,

³ ФГУП НИИ Гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России

⁴ Филиал № 2 ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны Российской Федерации.

Аннотация. Использование протеолитических ферментов для очистки ожогов и ран от раневого детрита позволяет улучшить результаты лечения. Другим показанием для применения коллагеназ является терапия рубцов. Протеолитическая и коллагенолитическая активность ферментов, полученных из различных источников сырья (и по разным технологиям), отличается в значительной степени. Особенности и различия препаратов данного типа в литературе отражены в недостаточной степени. В обзоре обсуждаются типы коллагеназ, источники сырья, основные этапы технологии получения. На основании биохимической активности обосновываются показания и особенности лечебной тактики.

Ключевые слова: коллаген, внеклеточный матрикс, коллагеназа, раны, ожоги, рубцы, раневой детрит.

Paramonov B.A.¹, Sivak K.V.², Skvortsov N.V.³, Pozharskaya E.M.¹, Yudin V.E.⁴, Kosuhin E.S.⁴
COLLAGENASES IN SURGICAL PRACTICE. LITERATURE REVIEW

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia,

² Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia,

³ Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology FMBA, St. Petersburg, Russia

⁴ Branch No 2 FSBI «The National Medical Research Center of High Medical Technologies - the Central Military Clinical Hospital of A.A. Vishnevsky» Russian defense Ministry

Abstract. Using of proteolytic enzymes to clean burns and wounds from wound detritus can improve treatment results. Another indication for the use of collagenases is scar therapy. The proteolytic and collagenolytic activity of enzymes obtained from various sources of raw materials (and using different technologies) differs significantly. The features and differences of drugs of the type are insufficiently reflected in the literature. The review discusses the types of collagenases, sources of raw materials, and the main stages of the production technology. Based on biochemical activity, indications and features of therapeutic tactic.

Keywords: collagen, extracellular matrix, collagenase, wounds, burns, scars, wound detritus.

Введение

В последние 20 лет мы наблюдаем возрастание интереса к применению фермента коллагеназы. Появились новые перспективные препараты, полученные из новых источников сырья и с использованием новых технологий. Коллагеназы (К) различного происхождения имеют определенные особенности, что обуславливает различные показания и способы их применения. В настоящее время К используются по двум основным показаниям: для ферментативной очистки ран от тканевого детрита (ТД) и для лечения рубцов кожи [1].

Целью настоящего обзора является отразить особенности применения коллагеназ различного происхождения в хирургической практике.

В ходе проведения анализа были использованы информационно-поисковые и библиотечные базы данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, ScholarGoogle, ResearchGate за временной интервал с 2000 по 2023 гг.), патентно-информационные базы (freepatent.ru, ntpo.com, fips.ru), справочная литература, Государственный реестр лекарственных средств и Государственный реестр медицинских изделий, а также техническая информация, представленная

производителями лекарственных средств и медицинских изделий. Глубина патентного поиска составила 40 лет. Ключевые слова в процессе поиска: коллагеназа, коллагенолитические ферменты, раны, лечение, рубцы.

Изложение материала следует начать с определения внеклеточного матрикса (ВКМ), являющегося основой построения всех органов и тканей. Излагая материал, мы в первую очередь имеем в виду матрикс кожи. С точки зрения биохимического состава ВКМ – это супрамолекулярный комплекс, содержащий разнообразные полисахариды и белки, которые секретируются самими клетками и организуются в упорядоченную сеть [2, 3]. Однако, это также - среда обитания клеток, и, по этой причине, в нем должны быть все необходимые компоненты, обеспечивающие их жизнь [3, 4]. Основная часть ВКМ кожи представлена в её глубоких слоях - дерме и гиподерме.

При ранениях и ожогах поврежденный ВКМ превращается в т.н. «тканевой детрит» (ТД), который в определенной степени препятствует заживлению ран. В случае ожогов такой ТД имеет название т.н. «струп» (англ. - eschar) [5]. Для удаления стру-

па разработаны различные методики. Часть из них предусматривает выполнение хирургических манипуляций (различные варианты некрэктомии). Другая основана на нанесении ферментов с протеолитической активностью на раневые поверхности. Третье направление - это провокация воспаления или индукция синтеза ферментов в ране, что достигается, в частности, применением мазей на основе салициловой или бензойной кислоты [5, 6].

Переходя к прочим видам патологии, нуждающейся в применении К, отметим следующее обстоятельство. В процессе жизни происходит постоянное обновление ВКМ кожи: «старые» или «поврежденные» молекулы разрушаются, вместо них синтезируются новые. *Ремоделирование внеклеточного матрикса* происходит при участии ферментов, обладающих коллагенолитической активностью (тканевых металлопротеаз) [2, 3, 4, 10-12].

В рубцово-измененной коже (в т.н. *неодерме*) «отклонения» состава ВКМ от нормы выражены весьма значительно, что требует проведения терапии.

Ещё одна сторона проблемы: ВКМ *является физико-химической основой*, которая обеспечивает необходимые биомеханические структурные свойства кожи [4, 6, 8, 9]. Коллаген является важнейшим компонентом внеклеточного матрикса кожи, обеспечивающим среди прочих его механическую прочность [4, 6, 8-12]. В настоящее время выделяют около 28 типов коллагена, присутствующих в норме. Варианты коллагена, включая нарушения его «укладки» в полной мере не изучены [10-12]. Библиография, посвященная данному белку, охватывает десятки тысяч публикаций. Пути синтеза коллагена, его роль в коже и особенности укладки отражены в ряде современных монографий [7-12]. Патологические варианты ВКМ (в частности, при развитии рубцов) достаточно многообразны и требуют отдельного описания [4].

Помимо ремоделирования дермы протеолитические ферменты (в том числе, коллагеназы) выполняют многочисленные другие физиологические функции. Они также участвуют в биохимических процессах (процессе свертывания белка, лизисе сгустков фибрина, созревании гормонов и биологически активных пептидов из белков-предшественников, транспорте белков через клеточные мембраны и др.).

Первые исследования коллагеназы были выполнены в середине XX столетия и связаны с именами *Mandl, Seifter, Harper VanWart* и *Bond* [4, 13-16]. За последние годы были достигнуты большие успехи в изучении данного фермента, произведена его классификация, отработаны пути выделения и очистки, определены направления практического применения [15].

Сравнение аминокислотных последовательностей, трехмерных структур и механизмов ферментативных реакций позволяет разделить протеолитические ферменты на несколько групп [4, 14, 15]. В последние годы были проведены многочисленные прикладные исследования, которые позволили изучить особенности фермента, выделяемого из различных природных источников сырья, понять его особенности, выявить факторы, от которых зависит его активность. В частности, изучены влияния различных параметров pH, температуры и микроэлементы. Обнаруженные «ингибиторы» и «активаторы» [17-24], которые, к тому же, являются полезными инструментами для исследования самого фермента (того или иного типа и происхождения). Установлено, что все К отличаются по чувствительности к различным ингибиторам. Так, сериновые протеазы ингибируются фенилметилсульфонилфторидом (PMSF) и диизопропилфторфосфатом (DFP); металлопротеазы - хелатирующими агентами, такими, как ЭДТА, ЭГТА, о-фенантролин; цистеиновые протеазы - йодоацетамидом и тяжелыми металлами и аспарагиновые - пепстатином. Сериновые протеазы обычно имеют слабощелочной оптимум pH, металлопротеазы - нейтральный, а цистеиновые и аспарагиновые протеазы - кислый [20-25].

Принципиально все ферменты можно разделить на 2 основных типа. Их можно назвать ещё и по-другому: *коллагеназы из пищеварительного тракта* и *тканевые*. С «биохимической» точки зрения - на основании механизме катализа, можно выделить 4 типа фермента: *сериновые протеазы; металлопротеазы; тиоловые (цистеиновые) и кислые (аспарагиновые)* [4, 13, 14, 25]. Различия в действии разных типов коллагеназы обусловлены той биологической ролью, которая им отведена [4, 25]. Кстати говоря, посыл к этой «роли» сразу делает легко понятными и их различия. Действительно, ферменты из пищеварительного тракта предназначены для переваривания широкого спектра поступающих белков (и прочих компонентов внеклеточного матрикса!) и обладают значительной коллагенолитической активностью. При этом, сериновые протеазы могут быть выделены из различных отделов желудочно-кишечного тракта. По этой причине они способны функционировать в *более широком диапазоне pH*.

Тканевые ферменты, как правило, более узко специализированы и предназначены для разрушения коллагена и «обломков» в ходе воспалительной реакции или регенерации [4, 14, 25]. В литературных источниках встречается термин «истинные» коллагеназы. Что это такое? *Истинные коллагеназы (тканевые и микробного происхождения), отно-*

сящиеся к классу **металлопротеаз** (3.4.24.3), расщепляют нативный коллаген в одной точке одной из трех полипептидных цепей основного структурного элемента нативного коллагена – тропоколлагена [4, 25].

Металлопротеазы присутствуют практически во всех органах и тканях живых организмов (больных и здоровых) из разных таксономических групп. Даже перечислить все известные работы, затруднительно, и, к тому же в этом нет необходимости. Они участвуют в метаболических процессах в норме и патологии, и, по этой причине их обнаружение в тканях не является чем-то чрезвычайным. Вопрос заключается в другом - в возможности получения достаточного количества фермента для последующего его применения в практике лечения. В этом плане становится актуальным поиск возможных сырьевых источников и отработка технологии выделения фермента [4, 14, 24].

Следует сделать ещё одно примечание. Далеко не все протеолитические ферменты обладают выраженной способностью разрушать коллаген - этот фибриллярный белок достаточно прочный. Сериновые коллагеназы из пищеварительной системы животных разного типа с этой задачей справляются заметно лучше. Наоборот, коллагеназы, как правило (чаще всего) обладают способностью разрушать прочие белки. Именно по этой причине такие ферменты как трипсин и химотрипсин (также добываемые из желудочно-кишечного тракта) мало пригодны для лечения рубцов, но вполне применимы для лечения ран [4, 27]. Их способность разрушать коллаген довольно слаба, и им бывает трудно справиться особенно с денатурированным коллагеном. При этом заметим, что трипсин относится к сериновым протеазам (но, не к коллагеназам!) [1, 4, 26, 27]. Субстратная специфичность во многом определяется структурой N-концевой последовательности и особенностями строения субстратсвязывающего центра этого фермента [27, 28].

Дистанцируясь от сложных для понимания вопросов энзимологии, делаем предварительное заключение: поиск источников высокоактивных коллагенолитических ферментов является сложной технической задачей. Для целей науки коллагеназу можно выделить практически из любого сырья. Совсем другое дело – масштабное (промышленное) производство фермента. О высокой заинтересованности в ферменте «ключевых участников» (производителей фармацевтических препаратов) свидетельствует также и такой факт: в Американской патентной базе мы нашли 233 патента с ключевым словом «*collagenase*», российских патентов найдено более 20.

Исходя из двух групп факторов (уровень активности ферментов и сырьевой базы), можно выделить несколько основных источников коллагеназы. Каждый из них имеет те или иные преимущества. Разберем их последовательно.

Необходимо отметить, что в начальном периоде развития технологий по производству коллагеназ ставка делалась на патогенные микроорганизмы [29]. Группа ученых под руководством I. Mandl (1953) выделила фермент с коллагенолитической активностью из клостридий газовой гангрены. Длительное время (почти 20 лет) этот фермент назывался «*клостридиопептидазой*». Отметим, как факт исторической справедливости то, что активность коллагеназ измеряют в единицах Мандла. С тех пор было получено довольно много ферментов такого рода.

Ферменты из микроорганизмов

Микробная клетка, подобно клеткам высших организмов, оснащена достаточно активным ферментативным аппаратом. Ферменты бактерий подразделяются на **экзо-** и **эндоферменты**. Эндоферменты (внутриклеточные катализаторы), в основном, катализируют реакции биосинтеза и энергетического обмена. Экзоферменты, наоборот, выделяются клеткой в окружающую среду - именно они нас интересуют. Мишенью их действия являются сложные органические соединения, которые расщепляются на более простые, доступные для ассимиляции микробной клеткой. Таким образом, это разнообразные гидролитические ферменты, играющие важную роль в осуществлении питания микроорганизмов. Ферменты микроорганизмов (МО) возможно разделить на **конститутивные** и **индуцибельные**. Многие из них, можно отнести к **факторам агрессии**, т.к. они разрушают ткани, способствуя распространению микроорганизмов и их токсинов в организме. Способность к разрушению тканей как раз и связана с протеолитическими (и как частный случай - коллагенолитическими) ферментами. Развившиеся технологии т.н. **микробиологического синтеза** (МС) позволяют получать большие количества фермента. Быстро размножающиеся при этом, микробные клетки сами синтезируют необходимые продукты [30]. МС включает ряд последовательных стадий: получение необходимой культуры микроорганизма-продуцента; его выращивание в заданных условиях, в ходе которого и осуществляется МС; фильтрация и отделение биомассы; выделение и очистка продукта; получение готовой формы [4]. Перечислить всех возможных продуцентов протеаз (и коллагеназ) очень сложно – их слишком много, и, поэтому, оставим этот вопрос профильным специалистам. При этом, ещё раз подчеркнем, далеко не все протеазы могут эф-

фективно расщеплять коллаген и, по этой причине, не интересны нам в контексте обсуждаемой темы.

В настоящее время известно большое количество микроорганизмов (помимо возбудителей газовой гангрены) – продуцентов коллагеназы: *Aspergillus terricola*; *Bacillus licheniformis*; *Bacillus amyloliquefaciens*; *Bacillus luentus*, *Streptomyces lavendulae* и многие другие [30-34]. В настоящей статье мы поминаем ферменты только тех «производителей», которые уже «дошли» до практического (медицинского) применения. Исходя из особенностей технологии получения фермента, можно предположить, что именно патогенные микроорганизмы являются наиболее ценным источником коллагеназы. Даже можно утверждать, что, чем более агрессивен микроорганизм (в плане разрушения тканей и его инвазивности), тем более он интересен и ценен в качестве продуцента коллагеназы.

Действительно, именно коллагеназа, выделяемая *Clostridium histolyticum*, разрушает соединительнотканые барьеры организма-хозяина и способствует инвазии и последующему распространению высокопатогенного МО в организме. Сама же бактерия не содержит коллагена и поэтому не подвергается действию коллагеназы [3, 29]. Именно по этой причине, анаэробные МО (возбудители газовой гангрены) попали в поле зрения микробиологов-технологов. После определенного количества потраченных усилий, они отработали технологию и стали производить коллагеназу (кlostридиопептидазу) в достаточных количествах. Так появились всем известные мази Ируксол и Сантил.

Для нашей страны наибольшее значение имеет препарат на основе микробной К, полученной из ультраконцентрата культуральной жидкости штамма *Streptomyces lavendulae* ИНМИ-36-SV [33]. В меньшей степени интересен *террилитин* [34], продуцируемый *Aspergillus terricola* Н-20. Данный список можно продолжить, но мы на этом остановимся.

Препараты на основе микробной коллагеназы имеют ряд недостатков. В частности, коллагеназы микробного происхождения расщепляют тройную спираль нативного коллагена в одной специфической точке (по связи Gly-Leu или Gly-Ile), образуя при этом крупные растворимые фрагменты, однако расщепление этих фрагментов и частично денатурированного коллагена происходит очень медленно [25, 31-34].

Получение коллагеназы из *Clostridium histolyticum* требует "анаэробность условий культивирования", что осложняет условия работы с этим микроорганизмом [30]. При этом получают продукцию различных факторов патогенности, присутствие которых осложняет технологию выделе-

ния и очистки фермента. Только для того, чтобы не упрощать ситуацию, скажем, что микробиологическое производство связано с огромным количеством экологических и технологических проблем. Есть ещё и другие проблемы, связанные с природой самого фермента (Ф). Так, Ф имеют склонность к аутолизу (саморазрушению). Справедливости ради, отметим, что такая проблема актуальна и для большинства типов коллагеназ, главным образом, животного происхождения, независимо от источника их выделения, стандартизации и технологии очистки. Для микробных препаратов актуальны примеси трипсина и химотрипсина.

Весьма близок по технологическим приемам (и, одновременно чрезвычайно перспективен для практики) способ, основанный на культивировании грибов-базидиомицетов видов *Correna unicolor*, *Ganoderma lucidum*, *Trametes ochracea*, *Coriolus versicolor*, *Pleurotus ostreatus*, *Hypsizygus ulmarius*, *Lentinus edodes*, *Funalia trogii*, *Fomes fomentarius* или *Coprinus lagopides* [35].

Ферменты растительного происхождения

В пищевой промышленности и в медицине применяются ферменты растительного происхождения. Наиболее широко известны следующие тиоловые протеазы – **папаин**, **химопapaiны А и В**, **бромелаин (бромелайн)** и **фицин** [36-38]. Эти три протеазы относятся к тиоловым, т.е. содержащим SH-группу в своем активном центре. Данные вещества являются ферментами с более широкой, чем у микробной, субстратной специфичности. Они гидролизуют пептидные связи, образованные лейцином или глицином, которые часто встречаются в белках [1]. **Папаин (химопapaiны)** выделяют из сока дынного дерева, **бромелаин** из сока зеленых стеблей ананаса, а **фицин** – из сока стеблей тропического инжира. Как правило, промышленный выпуск тиоловых протеаз растений производится в тропических странах, где произрастает сырье. Отметим, что в нашей стране освоен выпуск препаратов **папаина** из незрелых плодов дынного дерева, которые привозят из Эквадора. Все началось с того, что сока папайи способен разрушать жесткие волокна мяса, и его с применяли для этой цели в Южной Америке испокон веков [1, 4]. Из очищенного млечного сока незрелых плодов и листьев получают папаин, применяемый для улучшения пищеварения, и препараты «**Лекозим**» и «**Карпазин**» (смесь протеолитических ферментов: пептидазы папайи А и Б, лизоцим папайи, химопapaiны А и Б, ряд аминокислот и углеводов, а также соли натрия, кальция, магния и калия).

Возникает вопрос: неужели только в столь экзотических растениях содержатся протеолитиче-

ские ферменты? Отнюдь нет – они присутствуют во многих, в том числе, весьма привычных для нас растениях, имеющих пищевое значение. Так, в семенах злаковых и бобовых культур содержится целый комплекс протеаз. Указанные ферменты необходимы для того, чтобы расщеплять запасные белки до аминокислот в процессе прорастания семян. Например, из семян пшеницы выделены Ф, отличающиеся по оптимуму pH: кислые, нейтральные и щелочные. Наиболее интересны для технологов нейтральные, которые прочно связаны с белками клейковинного комплекса и способны расщеплять эти белки [1, 4, 6].

Ферменты «животного происхождения»

Первое, что приходит на ум – это выделение Ф из пищеварительных органов животных. Таких органов – достаточно много и нередко они представляют (с обывательской точки зрения) утильный материал. В частности, поджелудочная железа, которая не имеет *пищевой ценности*. В пищевой промышленности она используется для производства гидролизатов [1, 4, 6].

Трипсин секретируется поджелудочной железой в виде неактивного предшественника трипсиногена и активируется другим ферментом. При этом от трипсиногена отщепляется гексапептид, что приводит к образованию активной формы фермента. Другой Ф - *Химотрипсин* – секретируется поджелудочной железой в тонкий кишечник в виде неактивного химотрипсиногена. Активизируется трипсином; при этом отщепляются два дипептида. Химотрипсин гидролизует пептидные связи, образованные тирозином, триптофаном, фенилаланином.

Пепсин – вырабатывается слизистой желудка в виде пепсиногена, который превращается в активный пепсин под действием HCl или путем расщепления одной пептидной связи. Это кислая протеиназа, специфичность которой является в преимущественном гидролизе пептидных связей, образованных аминными группами фенилаланина и тирозина. В настоящее время данный Ф применяют в пищевой промышленности, в основном для свертывания казеина молока, а также в производстве пива. *Реннин* (и *ренниноподобные кислые протеазы*) – схожи с пепсином, содержатся в желудочном соке телят. С их помощью осуществляют свертывание молока и является компонентом препаратов, используемых для этой цели.

Таким образом, в промышленности вышеперечисленные ферменты уже давно применялись в относительно большом количестве и, можно предположить, что производственники подумывали о новых сферах применения ферментов.

Сделаем сразу следующее замечание. Безуслов-

но, **можно выделить коллагеназу из пищеварительных органов любых животных**. Зададим себе вопрос: «а у каких животных продуцируется больше коллагеназы и «чей» фермент более активный?». Ответ вполне очевиден: «у хищных животных и коллагеназы больше, и уровень её активности - выше...». Однако, есть проблема – хищники добываются в результате *промысла*, их достаточно трудно «разводить», как это делается с большинством сельскохозяйственных животных. Невероятно себе представить пасущиеся стада волков и рысей (вот ведь у кого есть отличная коллагеназа!). Невозможным является использование домашних хищников (кошек и собак) ради последующего получения коллагеназы.

В свою очередь, крупный и средний рогатый скот, столь удобные для промышленного животноводства, малоинтересны с точки зрения получения протеолитических ферментов. Только у свиней – животных со смешанным типом питания, можно выделить достаточное количество интересующего нас фермента.

Гидробионты и беспозвоночные

Коллагеназы широко распространены у беспозвоночных животных, у которых в отличие от высших млекопитающих, используются в процессе пищеварения. Так, из морской звезды *Rusporodia helianthoides* были выделены две протеиназы с коллагенолитическим действием. Одна из них отнесена к классу металлопротеиназ, а другая с меньшей молекулярной массой - химотрипсинового типа [39]. Коллагеназы беспозвоночных обнаружены у пиявок, различных насекомых, у креветок, различных видов крабов [25, 36-39]. Однако далеко не все они являются перспективными источниками коллагеназ, применяемых в медицине и других отраслях, что, как правило, связано с ограниченным количеством исходного материала [37].

В качестве сырья могут использоваться органы рыб (пилорические придатки терпуга, камбалы, трески, сельди, скумбрии, ставриды, мойвы, палтуса, сайры, анчоуса, лососей), и гидробионтов (гепатопанкреас краба, криля, кальмара), поджелудочную железу морских ластоногих и китообразных, а также крупного и мелкого рогатого скота, свиней, оленей, кур. В качестве достаточно необычного источника укажем, что в качестве сырья рассматривались даже личинки жука-кожееда рода *Dermeestes*, и была выделена коллагеназа с молекулярной массой 24 000! [39].

Безусловно, крупной вехой в развитии технологии явилась отработка технологии получения К из гепатопанкреаса камчатского краба. Отметим, что было получено несколько патентов, среди которых мы отмечаем в лучшую сторону разработку О.А. Кли-

мовой [26], которая привела к разработке препарата «Ферменкол». Препарат имеет отличительные особенности, о которых будет сказано ниже.

Близкими по биохимической активности и свойствам (к выделенной из краба) обладает коллагеназа, полученная из пищеварительного тракта из рыб. У рыб, в отличие от высших позвоночных животных, в связи с отсутствием слюнных желез, заглатываемая пища поступает в пищеварительный тракт *без предварительной химической обработки*, а ряд хищных рыб глотают пищу целиком и даже без предварительной механической обработки [41]. Недостаточная механическая обработка пищи с избытком компенсируется высокой активностью фермента, преимущественно, *африканского клариевого сома* (*Clarias gariepinus*) [40]. Отметим, что в ходе работы над технологией авторы изучили коллагеназу из множества хищных рыб (от окуня до морской лисицы и пираньи). Использование практически утильных материалов (потроха хищных рыб) существенно расширяет производственную базу и снижает потенциальную стоимость продукта.

Необходимо, хотя бы в общих чертах характеризовать методы выделения и очистки коллагеназ (что сделать довольно трудно из-за обилия возможных вариантов). Коллагеназы - это довольно крупные белковые молекулы. Напомним, что все белки различаются по следующим физико-химическим свойствам: **форме молекул (глобулярные и фибриллярные); молекулярной массе (от 6000 до 1 000 000 Д и выше); по суммарному заряду молекулы («изоэлектрическая точка» pI); соотношению полярных и неполярных групп на поверхности нативной молекулы белка; растворимости в водной среде и липидах, а также устойчивости к воздействию денатурирующих агентов.** Все вышеприведенные параметры имеют прямое отношение к выбору необходимой технологии выделения того или иного белка (в нашем случае – фермента-коллагеназы). Рассмотрим основные современные технологии выделения коллагенолитических ферментов [1, 4, 6, 7-20].

Выделение белка из любого биологического материала (тканей, органов, клеточных культур) требует проведения ряда операций (в различной технике исполнения и последовательности), включающих: размельчение биологического материала и разрушение клеточных мембран; фракционирование (разделение) органелл, содержащих те или иные белки; экстракцию белков (перевод их в растворённое состояние); разделение смеси белков на индивидуальные белки. Для разрушения (размельчения) исходного биологического материала используют самые разнообразные приемы: гомогенизация тка-

ни; метод попеременного замораживания и оттаивания; обработка клеток ультразвуком и другие. На следующем этапе стоит задача разделения молекул разного типа, для чего необходимо разрушить связи между ними. Для экстракции белков (для их выделения из сложных межмолекулярных структур) используют разного рода детергенты (чаще всего, используют тритон X-100, додецилсульфат натрия и др.). На следующем этапе необходимым является удаление из раствора прочих небелковых веществ и, уже затем, – выделение и очистка *желаемого* белка. Наиболее технически сложным и трудоёмким является именно этот этап. Это связано с целым рядом причин: наличием *сложной смеси* индивидуальных белков; незначительным присутствием целевого белка в общей массе протеинов; чувствительность его к физико-химическим воздействиям, применяемым в процессе выделения. Однако, оставим технологию выделения коллагеназы профессиональным биохимикам, ограничимся лишь перечислением основных технологических приемов. Отметим, что в современной научной и патентной литературе можно обнаружить немало методов выделения и очистки коллагеназы из различного вида сырья. Как ни вспомнить фразу: «Все дороги ведут в Рим...». Ну все-не-все, но многие, действительно ведут. Но ведут они все – по-разному. Итак, на этапе очистки коллагеназы от прочих компонентов *«биологического бульона»*, как правило, применяется метод т.н. **«высаливания»**, основанный на различиях белков в их растворимости при разной концентрации соли в растворе. При этом, достигается **обратимое осаждение** белков, но после удаления солей они (белки) вновь приобретают способность растворяться, сохраняя при этом свои исходные свойства. Наиболее часто для этой цели используют разные концентрации солей сульфата аммония - $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Уже для последующего разделения белков (а на этой стадии всегда присутствует смесь) часто используют хроматографические методы, основанные на распределении веществ между двумя фазами, одна из которых подвижная, а другая неподвижная. В основу хроматографических методов положены разные принципы: *гель-фильтрации; ионного обмена; адсорбции; биологического сродства.* Как правило, одним этапом дело не заканчивается, и выполняются следующие этапы, включающие различные процедуры, среди которых могут быть и электрофорез, и повторное высаливание с последующим диализом, и многое что ещё. Авторы не ставят перед собой в настоящей статье цель проведения детального анализа эффективности различных технологий выделения коллагеназы. Наша цель другая - отразить общую сложность технологии.

О механизмах действия коллагеназы

Признаемся себе и окружающим, что точные механизмы работы ферментов (в том числе – коллагеназ) до конца не выяснены до сих пор. Известно лишь, что в т.н. «ферментативную деятельность» вовлечена не вся белковая молекула, но лишь совсем небольшая часть её белковой глобулы. Остальная же её часть служит лишь как бы твердым каркасом, обеспечивающим «правильное» строение закрепленного на нем активного центра. Поэтому белки с совсем разной первичной структурой, и даже с совсем разной и пространственной структурой могут иметь одинаковые или очень сходные биохимические функции. Классическим примером являются *сериновые протеазы*. Есть два класса таких протеаз – *типа трипсина* и *типа субтилизина*. Они совсем не похожи ни по своей аминокислотной последовательности, ни по общей форме и даже принадлежат к разным структурным классам (трипсин – двухдоменный β -белок, субтилизин – однодоменный α/β -белок). Они имеют одинаковую конфигурацию лишь ключевых аминокислотных остатков в т.н. **каталитическом центре**, причем даже не всех остатков целиком, а лишь их функционально-важных «кончиков». Отметим, что они даже не имеют одинаковой конфигурации аминокислотных остатков даже в субстрат-связывающем кармане! [28]

О коллагенолитической активности [1, 4, 6]

Исходя из того, что сами по себе белки-коллагены представляют, во-первых, собой достаточно большой класс химических соединений и, во-вторых, в тканях они находятся в связи с другими молекулами, для начала нужно определиться, что же есть сама по себе коллагенолитическая активность (КЛА).

Даже если мы возьмем в исследование один конкретный вид фермента (коллагеназы), то и в этом случае возникает ряд вопросов:

- в отношении **всех разновидностей Коллагена** эта самая активность–КЛА проявляется одинаковым образом или нет?
- всегда ли разрушение коллагена происходит одинаковым образом?
- коллагенолитическая активность проявляется *напрямую* или через каскад взаимодействий?
- проявляется ли КЛА схожим образом *in vitro* или *in vivo*?
- насколько полно происходит разрушение коллагена и от чего это зависит?
- каким образом следует оценивать коллагенолитическую активность и в каких единицах её следует измерять?

И другие вопросы тоже могут появиться. Тем не менее, каким-то образом активность нужно измерять. Как правило, любую биохимическую активность определяют в опытах *in vitro*. Для характеристики активности ферментов используются различные единицы. В 1961 году Комиссия по ферментам Международного биохимического союза рекомендовала использовать т.н. «стандартные единицы» (обозначение на русском языке – Е, а на английском – U). Универсальное определение такое: **Стандартная единица** – это такое количество фермента, которое катализирует превращение одного микромоля данного субстрата за одну минуту при заданных условиях. В случае коллагена и коллагенолитической активности ситуация осложняется отсутствием стандартного субстрата.

Имеются и другие подходы. В 1972 г. Комиссия по ферментам Международного биохимического союза предложила выражать активность ферментов в т.н. «**каталах**» (рус.; междунар.: **kat**). Эта единица использовалась долгое время, но официально единицей СИ стала только в 1999 году, когда она была принята XXI Генеральной конференцией по мерам и весам.

Катал (символ «кат») – это такое количество фермента, которое способно превращать один моль субстрата за одну секунду (при оптимальных условиях). Следует отметить, что *катала* является производной единицы СИ, которая через основные единицы выражается следующим образом: $1 \text{ кат} = \text{моль}/\text{с}$.

К производным величинам, характеризующим активность ферментов, относят удельную каталитическую активность ферментов, концентрацию фермента в растворе и другие. Удельную каталитическую активность фермента или ферментативного препарата выражают в *каталах* на 1 кг белка ($\text{кат}\cdot\text{кг}^{-1}$) или чаще в мккат на 1 мг белка. Концентрацию фермента в растворе выражают в *каталах* на 1 литр ($\text{кат}\cdot\text{л}^{-1}$) или в других, кратных этому значению величинах. Однако заметим следующий любопытный факт: для многих ферментов активность в *каталах* установлена, а для коллагеназы – нет. *С чем это связано?*

Прежде всего, с высокой сложностью выделения и очистки фермента, а также с тем, что при малейших погрешностях стерилизации и хранения происходит потеря активности её. Но все-таки, основной причиной является то, что мало кто умеет выделять этот фермент в чистом виде. Вполне понятно, что определение процедуры активности фермента представляет интерес для компании-производителя.

При этом, следует помнить, что в большинстве случаев ферменты обладают строгой специфич-

ностью, а также лабильны, то есть могут изменять свою активность под действием pH, температуры, в присутствии активаторов и ингибиторов, и других факторов. Всё это влияет на точность определения.

Вспомним также, что *волоknистые* или *фибрилярные* формы коллагена (I, II, III, IV, V и VIII типов) являются достаточно прочными молекулами. Ведь именно от них зависит такая важная функция кожи – как её механическая прочность (подразумевается – «на разрыв»). Обратная сторона медали – **выделить коллаген из тканей в неизменном (нативном) состоянии тоже не удастся**. В принципе это относится и ко всей биохимии: чем больше по размерам и чем более сложно устроена молекула, тем сложнее её выделить из тканей без повреждений. Почему мы об этом вспомнили? А дело в том, что в нативных тканях коллаген существует в виде тех самых надмолекулярных структур, которые включают не только разные типы коллагена, но и другие белки и не только. Стало быть, идеальный стандартный (тестовый) образец создать невозможно! В любом случае он будет иметь те или иные изъяны, на что придется пойти. Заметим одновременно, что проблема медицинских измерений относится к категории вечных.

Итак, мы подходим к тому, что под само по себе понятие **коллагенолитическая активность** это довольно общий термин, поскольку в живом организме при распаде коллагена происходят достаточно многочисленные и, подозреваем, разнообразные химические реакции (и даже цепи реакций), происходящие в тканях.

Насколько точно можно определить КЛА *in vitro*? Неизвестно... Вот и получается, что в настоящее время коллагенолитическая активность – это достаточно плохо определенное понятие, что дает повод для возможности вольной трактовки результатов. Но опять вернемся к коллагенолитической активности.

В настоящее время, любые ферменты, которые хоть в какой-то мере способны разрушать структуру коллагена принято называть *коллагенолитическими ферментами*.

Дело не в названии!

Хочется привести примеры наличия КЛА у ферментов, казалось бы, имеющих *иное* предназначение. К ним относятся, в частности, *катепсин* и *эластаза*. Напомним, что **Катепсины** (от греч. *katherso*-перевариваю), это ферменты класса гидролаз, катализирующие гидролиз пептидной связи. Они содержатся в тканях человека, главным образом, в печени, почках и селезенке. Большинство катепсинов проявляют активность *внутри лизо-*

сом, разрушая *захваченные клеткой* молекулы. Но вот, что интересно – по строению активного участка катепсины разделяют на цистеиновые, сериновые и аспартатные протеазы [1, 4, 6, 7, 13].

Другая группа ферментов, имеет историческое название – *Эластаза*. Фермент синтезируется в поджелудочной железе в виде неактивной формы. Она входит в группу сериновых протеаз. В отличие от своих ближайших «родственников» – трипсина и химотрипсина – *Эластаза* способна расщеплять белок эластин и, как выяснилось, коллаген тоже. Как же следует тогда назвать *катепсины* и *эластаза*? Видимо, это протеазы, у которых присутствует, в том числе и коллагенолитическая активность.

О клиническом применении коллагеназы в хирургической практике

Накопленный хирургами опыт чрезвычайно велик. Применению разного рода ферментов (с коллагенолитической активностью посвящены сотни публикаций). На рынке присутствуют препараты, содержащие коллагеназу (преимущественно, микробного происхождения) и прочие протеолитические ферменты [42-47].

В течение последних 20 лет были проведены многочисленные исследования, показавшие возможность применения коллагеназы для терапии рубцов [1, 4, 42-47].

Основной нерешенной проблемой является сложность введения коллагеназы в рубцово-измененные ткани, что связано с большой молекулярной массой фермента. Для этого необходимо использовать физиотерапевтические методики. Попытки создания топических средств проводятся [45-48], однако результаты ещё не достигнуты.

В нашей практике мы имели возможность опробовать коллагеназы разного происхождения, которые применяли различным образом. Отмечены преимущества сериновых протеаз, выделенных из гидробионтов [1, 4].

Выводы

Для очистки ожогов и ран от омертвевших тканей пригодны все препараты, обладающие коллагенолитической активностью, независимо от источников и технологии получения фермента. Эффективность лечения в каждом случае будет разной. Она зависит от состояния тканевого детрита и от способа (включая частоту и количество) применения средства, а также от ряда прочих причин (включая состав мазевой основы).

Для лечения рубцов кожи ферменты микробного происхождения малоприспособны. Необходимо использовать сериновые коллагеназы.

Литература

1. Парамонов Б.А. Коллагенолитические ферменты. Часть 1. Нерешенные и спорные вопросы теории и практики / Б.А. Парамонов // *Косметика @ медицина*, 2016. - №1. - С.32-41.
2. Linares H.A. et al. The histiotypic organization of the hypertrophic scar in humans / H.A. Linares // *Journal of Investigative Dermatology*, 1972. - Т.59. - №.4. - PP. 323-331.;doi.org/10.1111/1523-1747.ep12627386.
3. Linares H.A. From wound to scar / H.A. Linares // *Burns*.- 1996. - Т. 22. - №. 5. - PP. 339-352. doi.org/10.1016/0305-4179(95)00164-6.
4. Парамонов Б.А. Рубцы кожи с позиции пластической хирургии / Б.А. Парамонов. - Изд-во "Медиапир" (в печати) ISBN978-5-00110-389-9).
5. Парамонов Б.А. Ожоги: Руководство для врачей / Б.А. Парамонов, Я.О. Порембский, В.Г. Яблонский. - Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2000. - 488 с. - EDN ZQVJA.
6. Парамонов Б.А. Коллагенолитические ферменты. Часть 2. Применение для очищения ран / Б.А. Парамонов // *Косметика и медицина*. - 2016. - № 2. - С. 38-48. - EDN VTUVVN.
7. Северин Е.С. Биохимия: учебник для ВУЗов / под ред. Е.С. Северина.-5-е изд. //М.: ГЭОТАР-Медиа.-2009.-768 с.
8. Хабаров В.Н. Коллаген, эластин, гиалуроновая кислота в молекулярной косметологии / В. Н. Хабаров. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. - 368 с. - ISBN 978-5-9704-7993-3. doi: 10.33029/9704-7993-3-KEG-2024-1-368.
9. Федоров А.Е. О механических свойствах кожи человека / А.Е. Федоров, В.А. Самарцев, Т.А. Кириллова // *Российский журнал биомеханики*, 2006. - Т. 10, №. 2. - С. 29-42. УДК 531/534: [57+61].
10. Данилов Р.К. Руководство по гистологии в 2 т. Т. 1 / Р.К. Данилов. - 2-е, испр. и доп.. - СПб: СпецЛит, 2010. - 831 с. - ISBN 9785299004212.
11. Кузнецов С.Л. Глава 12. Кожа и её производные / С.Л. Кузнецов, В.Л. Горячкина // *Руководство по гистологии в 2 т. Т. 2 : 2-е издание, исправленное и дополненное / Р. К. Данилов, Ю. И. Афанасьев, Д. В. Баженов и др. - 2-е, испр. и доп.. - СПб : СпецЛит, 2011. - 511 с. - ISBN 9785299004311.*
12. Кошевенко Ю.Н. Кожа человека. Структура, физиология и предназначение функциональных элементов кожного органа человека/ Ю.Н Кошевенко //М: Медицина. - 2006. - №. 2. - С. 227.
13. Holmbeck K. Collagenases / K. Holmbeck, H. Birkedal-Hansen // *Encyclopedia of Biological Chemistry*, 2013- P.542-544.
14. Шадрина А.С. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии / А.С. Шадрина, Я.З. Плиева, Д.Н. Кушлинский, А.А. Морозов, М.Л. Филиппко, В.Л. Чанг, Н.Е. Кушлинский // *Альманах клинической медицины*, 2017. - Т. 45. - №. 4. - С. 266-279. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279.
15. Ларионова Н.И. Введение в прикладную энзимологию / Н.И. Ларионова, В.П. Торчилин. Под ред. ИВ Березин, К. Мартинек. М.: МГУ. - 1982. - С. 284-305.
16. Vaes G. The release of collagenase as an inactive proenzyme by bone explants in culture / G. Vaes // *Biochem J* 1 January 1972 - V. 126, №2. - PP. 275-289. doi: doi.org/10.1042/bj1260275.
17. Clark I.M. Fragments of human fibroblast collagenase. Purification and characterization/ I.M. Clark, T.E. Cawston // *Biochemical Journal*. - 1989. - V. 263. - №. 1. - P. 201-206. doi.org/10.1042/bj2630201.
18. Sellers A. et al. Evidence that latent collagenases are enzyme-inhibitor complexes / A. Sellers // *Biochemical Journal*. - 1977. - V. 163. - №. 2. - С. 303. doi: 10.1042/bj1630303PMCID: PMC1164697.
19. Sovik S.L. Effect of season and fishing ground on the activity of cathepsin B and collagenase in by-products from cod species / S.L. Sovik, T. Rustad // *LWT-Food Science and Technology*. - 2006.- v.39., №1. -PP. 43-53. doi.org/10.1016/j.lwt.2004.11.006.
20. de Melo OLIVEIRA V. et al. Collagenase from smooth weakfish: extraction, partial purification, characterization and collagen specificity test for industrial application // *Boletim do Instituto de Pesca*. - 2017. - V. 43. - №. 1. - P. 52-64. doi: 10.20950/1678-2305.2017v43n1p52.
21. Eizen A.Z. An extractable collagenase from crustacean hepatopancreas / A.Z. Eizen, J.J. Jeffrey // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Enzymology*, 1969. - V. 191. - №. 3. - PP. 517-526.doi.org/10.1016/0005-2744(69)90345-3.
22. Eisen A.Z. Inhibition of human skin collagenase by human serum / A.Z. Eisen, K.J. Bloch, T. Sakai // *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1970. - V. 75. - №. 2. - P. 258-263. doi.org/10.5555/uri:p11:0022214370900120.
23. Sergeeva I.A. Influence of Activators and Inhibitors on the Collagenase with Collagen Interaction Monitored by Dynamic Light Scattering in Solutions / I.A. Sergeeva, A.V. Petrova, A.V. Shlenskaya, G. Petrova // *J. of Biomedical Photonics and Engineering-2021*. -V.7., №2. - PP. 020305-1 -020305-6. doi: 10.18287/JBPE21.07.020305.
24. Haard N.F. Proteases from aquatic organisms and their uses in the seafood industry / N.F. Haard, B.K. Simpson // *Fisheries processing: biotechnological applications*, 1994. - P. 132-154. doi.org/10.1007/978-1-4615-5303-86.
25. Daboor S.M. Extraction and purification of collagenase enzymes: A critical review / S.M. Daboor//*Am. J. Biochem.*, 2010 - V. 6. - №. 4. - PP. 239-263. ISSN 1553-3468.
26. Патент № 2365623 С2 Российская Федерация, МПК С12N 9/48, А61К 38/48, А61Р 17/02. Композиция индивидуальных протеолитических ферментов: № 2006147331/13: заявл. 20.12.2006: опубли. 27.08.2009 / О. А. Климова; заявитель Открытое акционерное общество Научно-производственная компания "Высокие Технологии". - EDN VXZVFH.
27. Парамонов Б. А. Коллагенолитические ферменты. Часть 2. Применение для очищения ран / Б.А. Парамонов // *Косметика и медицина*, 2016. - №. 2. - С. 38-48.
28. Финкельштейн А. В. Физика белка / А. В. Финкельштейн, О. Б. Птицын. - М.: Книжный дом «Университет», 2002. - Т. 41.

29. Руденская Г.Н. Выделение и свойства сериновой протеазы РС камчатского краба *Paralithodes camptochata* – протеолитического фермента широкой специфичности / Г.Н. Руденская, В.А. Исаев, В.М. Степанов // Биоорганическая химия, 1996. - Т.61.- вып. 6 - С. 1118-1131.
30. Mandl I. et al. Isolation and characterization of proteinase and collagenase from *Cl. histolyticum* / I. Mandl // The Journal of Clinical Investigation, 1953. - V. 32. - №. 12. - P. 1323-1329.
31. Безбородов А.М. Биохимические основы микробиологического синтеза / А.М. Безбородов. - М.: Легкая и пищевая промышленность, 1984. - 304 с.
32. Lecroisey A. et al. Purification stability and inhibition of the collagenase from *Achromobacter iophagus* / A. Lecroisey // FEBS letters.- 1975. - V. 59. - №. 2. - P. 167-172.
33. Патент № 2075219 С1 Российская Федерация, МПК С12Н 9/58, С12Р 1/56. Коллагеназа: № 95104309/13: заявл. 23.03.1995: опубл. 10.03.1997 / Н.С. Демина, С.В. Лысенко, В.В. Кудряшов, М.П. Семенов. - EDN EQNPCN.
34. Патент № 2584601 С1 Российская Федерация, МПК С12Н 9/62, С07К 1/34, С12Р 1/66. Способ выделения протеолитического фермента террилитина: № 2015103012/10: заявл. 29.01.2015: опубл. 20.05.2016 / В.П. Трухин, С.В. Петровский, Т.Г. Титова [и др.]; заявитель Федеральное государственное унитарное предприятие "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов" Федерального медико-биологического агентства (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России). - EDN QCPURQ.
35. Патент № 2758788 С1 Российская Федерация, МПК С12Н 9/58, С12Н 1/14, С12Р 1/645. Способ получения коллагенолитического фермента: № 2020118417: заявл. 25.05.2020: опубл. 01.11.2021 / М.М. Шамцян, Е.В. Воробейчиков, Д.В. Фотуньянц [и др.]. - EDN KNMLND.
36. Патент № 2711786 С1 Российская Федерация, МПК С12Н 11/10, С12Н 9/50. Способ получения гетерогенного препарата бромелайна, ковалентно связанного с матрицей хитозана: № 2018146925: заявл. 26.12.2018: опубл. 22.01.2020 / М.Г. Холявка, С.С. Ольшанникова, В.Г. Артюхов; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВО "ВГУ"). - EDN YRWKCS.
37. Патент РФ № 2 744 457 С1 Российская Федерация, МПК 12 С12Н 11/10, С12Н 9/50. Способ получения иммобилизованного ферментного препарата на основе фицина, гиалуроновой кислоты и полисахаридов, модифицированного виниловыми мономерами / М.Г. Холявка, В.Г. Артюхов, Т.Н. Беляева и др.; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВО "ВГУ").
38. Патент РФ №) 2 201 447 С1 Российская Федерация, МПК 12 С12Н 9/50, Способ получения папаина / А.В. Шумилин С.А. Калкутин, И.П. Иванов, А.А. Алексеев и др.
39. Патент № 2236460 С1 Российская Федерация, МПК С12Н 9/64, С12Н 9/48. способ получения препарата коллагеназы: № 2003114709/13: заявл. 20.05.2003: опубл. 20.09.2004 / В.А. Исаев, А.М. Шмойлов, Г.Н. Руденская, Р.Д. Жантиев; заявитель Закрытое акционерное общество "Научно-производственное предприятие "Тринита". - EDN UMEGPV.
40. Патент № 2610669 С1 Российская Федерация, МПК С12Н 9/50, С12Н 9/64, А61К 38/48. Способ получения протеолитического препарата для медицинского применения: № 2015144538: заявл. 16. 10. 2015: опубл. 14.02.2017 / С.Ф. Антонов, М.П. Зайчук; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "Научно-исследовательский институт средств противоожоговой терапии". - EDN EKADAV.
41. Кузьмина В.В. Процессы пищеварения у рыб. Новые факты и гипотезы / В.В. Кузьмина // Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН. - Ярославль: Филигрань, 2018 - 300 с.
42. Парамонов Б.А. Применение ферментов при лечении больных с гипертрофическими рубцами / Б.А. Парамонов, И.И. Турковский, С.В. Бондарев // Вестник хирургии имени И.И. Грекова, 2007. - Т. 166. - №. 4. - С. 84-85.
43. Парамонов Б.А. Ферментная терапия патологических рубцов кожи. Часть 1. Сравнительная оценка способности ферментных препаратов разрушать компоненты внеклеточного матрикса / Б.А. Парамонов, И.И. Турковский // Искусство профессионалов красоты, 2012. - №2. - С. 50-52.
44. Кузнецов А.П. Динамика гидратации рубцовой ткани при местном лечении препаратами коллагеназы / А. П. Кузнецов, И. И. Турковский, Б.А. Парамонов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2007. - Т. 143. - № 5. - С. 560-562. - EDN HZXENN.
45. Майорова А.В. Коллагеназы в медицинской практике: современные средства на основе коллагеназы и перспективы их совершенствования / А.В. Майорова, Б.Б. Сысуев, Ю.О. Иванкова, И.А. Ханалиева // Фармация и фармакология, 2019. - 7(5). - С. 260-270.
46. Майорова А.В. Разработка состава противорубцового олеогеля с коллагеназой камчатского краба / А.В. Майорова, Б.Б. Сысуев // Медико-фармацевтический журнал «Пульс», 2021. - Т. 23. - №. 6. - С. 200-205.
47. Майорова А.В. Фармацевтическая разработка наружных лекарственных средств с коллагеназой / А.В. Майорова, Ю.О. Иванкова, Б.Б. Сысуев // Гармонизация подходов к фармацевтической разработке, 2020. - С. 45-48.
48. Майорова А.В. Фармацевтическая разработка топического средства противорубцового действия на основе коллагеназы камчатского краба / А.В. Майорова, Б.Б. Сысуев // Актуальные вопросы современной медицины, 2019. - С. 311-313.

Контакты авторов:

Парамонов Б.А.

e-mail: pba1959@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-07:616.831-001.34:616.8-009 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2024.60.49.025

© Коллектив авторов, 2024

Проскуряков А.А.¹, Иволгин А.Ф.²

ОСОБЕННОСТИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА СОТРЯСЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПРОВЕДЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ С АСТЕНО-НЕВРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Филиал №5 ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России
ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России

Аннотация. В современных вооруженных конфликтах закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ) в форме сотрясения головного мозга (СГМ) отличается высокой частотой встречаемости и в то же время имеется ряд объективных трудностей в ее достоверной диагностике на всех этапах медицинской эвакуации. Изменения характера боевых действий с использованием оружия, отличающегося большой кинетической мощностью, требуют изменения подходов к диагностике ЗЧМТ.

Ключевые слова: закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга, астено-невротический синдром, шкала экспресс-оценки закрытой черепно-мозговой травмы.

Proskuryakov A.A.¹, Ivolgin A.F.²

FEATURES OF DIAGNOSIS OF BRAIN CONCUSSION AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH ASTHEN-NEUROTIC SYNDROME

Branch No. 5 Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for High Medical Technologies - A.A.Vishnevsky Central Military Clinical Hospital" of the Russian Ministry of Defense

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for High Medical Technologies - A.A.Vishnevsky Central Military Clinical Hospital" of the Russian Ministry of Defense

Abstract. In modern armed conflicts, closed traumatic brain injury (CTBI) in the form of cerebral concussion (CCT) is characterized by a high incidence and at the same time there are a number of objective difficulties in its reliable diagnosis at all stages of medical evacuation. Changes in the nature of combat operations using weapons with high kinetic power require changes in approaches to diagnosing traumatic brain injury.

Keywords: closed craniocerebral injury, concussion, asthen-neurotic syndrome, rapid assessment scale for closed craniocerebral injury.

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) имеет высокую распространенность и частоту среди травматических повреждений, что обуславливает значительные экономические потери на ее лечение и медицинскую реабилитацию. В общей структуре черепно-мозговых повреждений преобладает легкая ЧМТ, к которой относится СГМ и ушиб головного мозга легкой степени. Наиболее распространенным вариантом является СГМ, частота встречаемости которого, по данным различных источников, колеблется от 63% до 90% [1-3]. Частота госпитализаций пострадавших с легкой ЧМТ значительна и составляет от 132 до 317 случаев на 100 тысяч населения, т.е. от 60% до 82% всех госпитализаций по поводу ЧМТ [1, 2].

Распространенное мнение об известной скудности объективных данных в остром периоде СГМ, что заставляет врача в основном ориентироваться на субъективные данные, которые не всегда соответствуют действительности. [5]. Нередки случаи аггравации или симуляции, гипо- и гипердиагностики [6]. В диагностике СГМ особенно важно

оценивать обстоятельства травмы и информацию свидетелей произошедшего. Двойную роль могут играть следы травмы на голове и такие факторы, как алкогольное опьянение, психологическое состояние пострадавшего и т.п. [7].

Актуальность правильной и своевременной диагностики ЧМТ возрастает при вооруженных конфликтах, так как составляет значимую часть санитарных потерь.

В настоящее время четких клинических критериев диагностики наличия у пациента СГМ в литературе не представлено. Интерпретация клинических проявлений СГМ по данным разных авторов носит статистический характер и не стандартизирована. Отсутствие однозначных подходов в диагностике ЗЧМТ, СГМ определяет необходимость проведения дальнейших исследований и обусловлена:

1) трудностями постановки диагноза первичным медицинским звеном;

2) отсутствием единого представления об анамнестических критериях сотрясения головного мозга и сроках постановки диагноза;

3) неправильной интерпретацией жалоб и клинических признаков ЗЧМТ;

4) необходимостью вынесения экспертного заключения с целью определения тяжести травмы и категории годности к военной службе при проведении военно-врачебной комиссии военнослужащим, получившим сотрясение головного мозга.

Материалы и методы. Обследовано 215 пациентов (мужчины), средний возраст 32,9 лет. Исследование проводилось на этапе медицинской эвакуации (отдельный медицинский отряд) в условиях повышенного воздействия неблагоприятных (стрессовых) факторов. Обязательным критерием включения в исследование было наличие травмирующего фактора (взрыв, удар и т.д.) в течение предшествующих 3 суток, специфических жалоб, характерных для ЗЧМТ, СГМ. Пациенты с давностью травмы более 3 суток, а также с явными «функциональными нарушениями» в исследовании не включались.

При постановке диагноза «ЗЧМТ, СГМ» руководствовались «Методическими рекомендациями по диагностике легкой закрытой черепно-мозговой травмы и акubarотравмы в военно-медицинских подразделениях, частях и организациях Министерства обороны Российской Федерации» ГВМУ от 07.05.2022 года и клиническими рекомендациями «Сотрясение головного мозга» (утвержденные Министерством здравоохранения, 2022 год).

Статистическую обработку проводили с помощью анализа (силы) и направления корреляционных связей при уровне статистической значимости результатов исследования $p < 0,05$. Статистическая обработка данных реализовывалась с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 10.0 в операционной среде Windows 10.

Результаты и обсуждение. В структуре представленного потока было выделено две группы: 1-я группа – 44 пациентам (20,5%) установлен диагноз «ЗЧМТ, СГМ», 2-я группа – 171 пациенту (79,5%) установлен диагноз «астенический синдром» или «астено-невротическое состояние» (F 48.0), при котором данные анамнеза, жалобы и объективные данные не соответствовали в полной мере современным представлениям о клинической картине ЗЧМТ, СГМ.

Среди пациентов с установленным диагнозом «астено-невротическое состояние», у подавляющего большинства (80%) жалобы и клинические проявления возникали остро. Данное состояние расце-

нивалось как декомпенсация скрытого постепенно развивающегося астено-невротического синдрома.

Предъявляемые жалобы были структурированы по их характеру и частоте встречаемости среди двух исследуемых групп пациентов (табл. 1).

Эмоционально-волевые нарушения (повышенная возбудимость, раздражительность, подавленность настроения, апатия) достоверно чаще выявлялись у лиц с астено-невротическим и родственными ему синдромами. В подавляющем большинстве случаев жалобы характеризовались оживлением и возбуждением пациентов, агрессивностью, болтливостью, повышенной раздражительностью, снижением мотивации к продолжению исполнения служебных обязанностей. У пациентов с поведенческими нарушениями в виде вялости, апатии, подавленности настроения следует исключать «ЗЧМТ, СГМ».

Тошнота и рвота достоверно чаще встречались у пациентов с установленным диагнозом «ЗЧМТ, СГМ», что абсолютно соответствует современным представлениям о клинических проявлениях СГМ ($r = 0,58$ при $p < 0,05$). У подавляющего большинства пациентов с жалобами на рвоту с установленным диагнозом «ЗЧМТ, СГМ» ($n = 29$; 78,4%) выявлялось оживление глоточного рефлекса. Для пациентов с астено-невротическим синдромом оживление глоточного рефлекса не характерно.

Определенными трудностями в постановке диагноза «ЗЧМТ, СГМ» при жалобах пациента на тошноту и рвоту являются:

1) выяснение периода возникновения тошноты и рвоты (у некоторых пациентов тошнота и/или рвота возникали отсрочено (от 30 минут до 2 суток после предполагаемой травмы), и как правило, были связаны с отвлекающими факторами обстановки (сосредоточенность на выполнении задания, высокий уровень сенсорного воздействия, покидание места дислокации после взрыва и др.); отсроченность возникновения тошноты и/или рвоты тесно коррелирует с отсутствием потери сознания и ретроградной амнезии после предполагаемой травмы;

2) некоторые пациенты, не имеющие очаговой неврологической симптоматики и лабораторно-инструментальных признаков повреждения черепа и головного мозга предъявляли жалобы на неукротимую упорную рвоту в течение нескольких часов или суток после травмирующего события, отказывались от приема пищи, при этом за продолжитель-

Таблица 1

Структура жалоб обратившихся за медицинской помощью военнослужащих с подозрением на закрытую черепно-мозговую травму, сотрясение головного мозга

№п/п	Характер жалобы	Пациенты с установленным диагнозом «ЗЧМТ, СГМ», чел (%)	Пациенты с установленным диагнозом «астено-невротическое состояние», «астенический синдром», чел (%)
1	Эпизод потери сознания	36 (87,8%)	7 (5,1%)
2	Эмоционально-волевые нарушения (повышенная возбудимость, раздражительность, подавленность настроения, апатия)	6 (13,6%)	77 (45,0%)
3	Тошнота	42 (95,5%)	78 (45,6%)
4	Рвота	37 (84,1%)	21 (12,3%)
5	Головная боль	41 (93,2%)	136 (79,5%)
6	Головокружение	23 (52,3%)	51 (29,8%)
7	Заложенность ушей	7 (15,9%)	47 (27,5%)
8	Шум (звон) в ушах	10 (22,7%)	57 (33,3%)
9	Локальное уплотнение и/или болезненность кожи головы	16 (36,4%)	2 (1,7%)
10	Общая слабость	20 (45,5%)	24 (14,0%)
11	Нарушение речи	3 (6,8%)	16 (9,4%)
12	Нарушение сна	4 (9,1%)	12 (7,0%)
13	Светобоязнь	5 (11,4%)	4 (2,3%)
14	Звукобоязнь	5 (11,4%)	1 (0,6%)
15	Двоение в глазах	1 (2,3 %)	1(0,6%)
16	Боль при взгляде вверх	14 (31,8 %)	8 (4,7%)

ный период врачебного наблюдения рвоты у таких пациентов не наблюдалось (отмечалась лишь тошнота), биохимические показатели крови оставались нормальными, признаков обезвоживания не выявлялось; при жалобах на многократную рвоту у военнослужащих при подозрении на «ЗЧМТ, СГМ» следует обращать внимание на наличие рвотных масс и их следов на обмундировании и одежде.

Головная боль имела принципиальные отличия в двух исследуемых группах и характери-

зовалась различными болевыми ощущениями (табл. 2):

1. среди лиц с подозрением на «ЗЧМТ, СГМ» головная боль характеризовалась, как тупая, ноющая или колющая в месте воздействия повреждающего фактора на череп, нередко была «зеркальной». Для этих пациентов характерна головная боль лобной локализации, с ощущением давления на глаза. Боль в глазных яблоках усиливалась при взгляде вверх, что

создавало ложное впечатление о парезе зора вверх. Интенсивность головной боли по ВАШ достигала 3-5 баллов, хорошо купировалась приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

2. среди лиц с астено-невротическим синдромом головная боль характеризовалась как «каска на голове» или «обруч на голове», чаще всего была опоясывающей, давящего характера. Для этих пациентов была характерна головная боль затылочной локализации, усиливающаяся при поворотах головы, в горизонтальном положении. При пальцевом исследовании поверхностных сосудов головы в ряде случаев отмечалась напряженная пульсация височных артерий. У 40% пациентов этой группы, доступных осмотру в динамике, наблюдались изменения характера головной боли (уменьшение или увеличение интенсивности, появление или исчезновение провоцирующих факторов, изменение ощущений и локализации головной боли).

Выраженность головной боли в обеих группах пациентов чаще характеризовалась как умеренная, причем в группе с астено-невротическим синдромом головная боль легкой интенсивности встречалась достоверно реже, чем при ЗЧМТ, СГМ (табл. 3). У всех пациентов с нестерпимой головной болью исключены наиболее распространенные острые неврологические заболевания и осложнения (субарахноидальное кровоизлияние, синдром Дюпрэ и т.д.).

Головокружение достоверно чаще встречалось у пациентов с ЗЧМТ, СГМ, при этом оно характеризовалось преимущественно неустойчивостью при ходьбе. В неврологическом статусе отмечался истощаемый двухсторонний горизонтальный нистагм, мимопадание при координаторных пробах, неустойчивость в позе Ромберга и незначительной латерализации при проведении пробы Панова «звездочки». Наличие у пациентов головокружения достоверно часто сочеталось с жалобами на снижение слуха и звон в ушах.

Заложенность ушей и звон в ушах не являются патогномичными признаками повреждения ЦНС и требуют участия в осмотре ЛОР врача с целью исключения акубаротравмы. Изолированная жалоба пациентов на снижение слуха или звон в ушах исключает ЗЧМТ.

Ушиб мягких тканей лица и черепа требует исключения закрытой черепно-мозговой травмы. Однако, отсутствие видимых ушибов волосистой части

головы не исключает ЗЧМТ. Только лишь у 36,4% обратившихся с подозрением на «ЗЧМТ, СГМ» были выявлены следы ушиба мягких тканей волосистой части головы. Примечателен факт, что при обследовании пациентов с травмами мягких тканей лица, диагноз «ЗЧМТ, СГМ» устанавливался значительно реже, чем при травме волосистой части головы и эти данные не имеют статистической значимости.

Общая слабость у пациентов с подозрением на «ЗЧМТ, сотрясение головного мозга» характеризовалась также и диффузным снижением тонуса мышц, повышенной мобильностью в крупных суставах, снижением длительности мышечного сопротивления. У пациентов с астено-невротическим синдромом общую слабость можно охарактеризовать как быструю утомляемость при выполнении привычной повседневной работы.

Нарушения речи и сна статически не значимы в условиях современных конфликтов. Ввиду определенных личностных особенностей у некоторых пациентов без прямого воздействия повреждающих факторов развивался логоневроз, который не связан с наличием у них того или иного неврологического заболевания (травмы).

Потеря сознания наблюдалась в обеих исследуемых группах пациентов. В группе пациентов с подозрением на «ЗЧМТ, СГМ» кратковременная потеря сознания отмечалась у 36 пациентов (87,8%). Она возникала либо сразу после травмирующего события, либо несколько отсрочено (как правило, в течение 15 минут), некоторые пациенты отмечали ощущение спутанности сознания «как в тумане». Выявлена умеренная положительная корреляционная связь между потерей сознания и наличием ЗЧМТ, СГМ ($r=0,695$ при $p<0,05$). В группе пациентов с астено-невротическим синдромом потеря сознания отмечалась у 7 пациентов (5,1%). Она характеризовалась как продолжительная по времени, нередко многократная, при этом другие признаки ЗЧМТ (например, амнезия на события, предшествующие предполагаемой травме) отсутствовали. У пациентов с многократными эпизодами потери сознания исключена другая острая неврологическая патология.

Среднее количество одновременно предъявляемых жалоб среди пациентов с установленным диагнозом «ЗЧМТ, сотрясение головного мозга» 6,4. Среднее количество одновременно предъявляемых жалоб среди пациентов с астено-невротическим синдромом 3,5. Таким образом, чем больше пациент предъявляет специфические для ЗЧМТ

Таблица 2

Характеристика головной боли у пациентов с подозрением на закрытую черепно-мозговую травму, сотрясение головного мозга

№п/п	Критерий головной боли	Пациенты с установленным диагнозом «ЗЧМТ, СГМ», чел (%)	Пациенты с установленным диагнозом «астено-невротическое состояние», «астенический синдром», чел (%)
1	Лобная локализация	30 (73,2%)	9 (6,6%)
2	Затылочная локализация	3 (7,3 %)	27 (19,9%)
3	Височная локализация	6 (14,6%)	76 (55,9%)
4	Опясывающая головная боль	2 (4,9%)	89 (65,4%)
5	Головная боль в месте предполагаемого травмирующего фактора	31 (75,6%)	7 (5,1%)
6	Боль в глазах	27 (65,9 %)	8 (5,9%)
7	Боль в области ушей и за ушами	14 (34,1%)	54 (39,7%)

Таблица 3

Интенсивность головной боли у пациентов с подозрением на закрытую черепно-мозговую травму, сотрясение головного мозга

№п/п	Интенсивность	Пациенты с установленным диагнозом «ЗЧМТ, СГМ», чел (%)	Пациенты с установленным диагнозом «астено-невротическое состояние», «астенический синдром», чел (%)
1	Легкая (1-3 балла по ВАШ)	7 (17,1%)	13 (9,6%)
2	Умеренная (4-6 баллов по ВАШ)	21 (51,2%)	82 (60,3%)
3	Выраженная (7-9 баллов по ВАШ)	10 (24,4%)	34 (25,0%)
4	Нестерпимая (10 баллов по ВАШ)	3 (7,3%)	7 (5,1%)

жалобы, тем более вероятен диагноз при наличии соответствующего анамнеза и объективных клинических проявлений.

Среди пациентов с ЗЧМТ, СГМ достоверно чаще отмечалась ретроградная амнезия ($r=0,55$ при $p<0,05$). Выявлена положительная корреляция умеренной силы между наличием у пациента жалоб на потерю сознания и потерей памяти на события, предшествующие предполагаемой травме ($r=0,57$ при $p<0,05$).

В неврологическом статусе пациентов наибольшее количество симптомов выявлялось в группе пациентов с ЗЧМТ, СГМ. Для пациентов с «астено-невротическим синдромом» абсолютно не характерно

оживление сухожильных рефлексов, снижение чувствительности, наличие патологических пирамидных рефлексов, которые нельзя объяснить имеющимся неврологическим заболеванием, анизокория, ригидность затылочных мышц (табл.4).

Для пациентов с ЗЧМТ, СГМ наиболее характерны следующие неврологические симптомы: снижение поверхностных рефлексов, оживление глубоких рефлексов с одной стороны и наличие патологических пирамидных кистевых рефлексов, мимопопадание при пальценосовой пробе. У пациентов с ЗЧМТ достоверно чаще встречается невыраженная ригидность затылочных мышц.

Наличие аксиальных и кистевых патологических рефлексов в неврологическом статусе является фактически облигатным признаком у лиц, перенесших СГМ [5].

Выявлена положительная корреляционная связь между наличием у пациента СГМ и снижением поверхностных рефлексов ($r=0,64$ при $p<0,05$), оживлением глубоких рефлексов ($r=0,579$ при $p<0,05$). Примечательно, что снижение поверхностных рефлексов достоверно чаще сочеталась с потерей сознания ($r=0,52$ при $p<0,05$), рвотой ($r=0,495$

при $p<0,05$), оживлением глубоких рефлексов с одной стороны ($r=0,535$ при $p<0,05$).

Среднее количество рассеянных неврологических симптомов, выявляемых при неврологическом осмотре пациентов с подозрением на «ЗЧМТ, СГМ», составило 3,18. Среднее количество рассеянных неврологических симптомов, выявляемых при неврологическом осмотре пациентов с астено-невротическим синдромом, составило 0,47, при этом примерно половина пациентов не имела рассеянной неврологической симптоматики (табл. 5).

Таблица 4

Наиболее частые неврологические симптомы, выявленные у лиц с подозрением на закрытую черепно-мозговую травму, сотрясение головного мозга

№п/п	Критерий	Пациенты с установленным диагнозом «ЗЧМТ, СГМ», чел (%)	Пациенты с установленным диагнозом «астено-невротическое состояние», «астенический синдром», чел (%)
1	Горизонтальный двухсторонний нистагм	3 (6,8%)	0
2	Слабость конвергенции	7 (15,9%)	8 (4,7%)
3	Гипергидроз ладоней и стоп	1 (2,3 %)	10 (5,8%)
4	Снижение поверхностных рефлексов	33 (75%)	9 (5,3%)
5	Оживление глубоких рефлексов (1 сторона)	22 (50%)	0
6	Оживление глубоких рефлексов (2 стороны)	7 (15,9%)	1 (0,6%)
7	Снижение чувствительности по гемитипу (1 сторона)	2 (4,5%)	0
8	Парциальное снижение чувствительности	3 (6,8%)	8 (4,7%)
9	Мимопопадание при пальценосовой и пальцемолоточковой пробах	13 (29,5%)	7 (4,1%)
10	Ригидность затылочных мышц	9 (20,5%)	0
11	Патологический пирамидный кистевой рефлекс Россолимо (1 сторона)	14 (31,8 %)	0
12	Патологический пирамидный кистевой рефлекс Россолимо (2 стороны)	2 (4,5%)	3 (1,8%)
13	Патологический пирамидный стопный рефлекс Бабинского (1 сторона)	2 (4,5%)	0
14	Постуральный тремор кистей	3 (6,8%)	14 (8,2%)
15	Тремор подбородка при открытии рта	0	4 (2,3%)
16	Тремор головы	1 (2,3 %)	3 (1,8%)
17	Анизокория	3 (6,8%)	0

Таким образом, можно сделать вывод, что у пациентов с подозрением на «ЗЧМТ, СГМ» должно быть выявлено не менее, чем 2 неврологических симптомов. При этом наличие неврологического дефицита не должно объясняться наличием у пациента иных неврологических заболеваний и последствий предыдущих травм. Наличие рассеянной органической симптоматики является одним из основных критериев диагностики ЗЧМТ, СГМ.

В настоящее время в литературе отсутствуют четкие клинические критерии оценки наличия у пациента ЗЧМТ, СГМ. Многообразие клинических проявлений не всегда позволяет точно установить данный диагноз. У одного и того же пациента разными специалистами может быть, как и установлен, так и снят диагноз «ЗЧМТ, СГМ». Это связано с рядом факторов, таких как «размытость» клинической картины, разница в опыте и «насмотренности» у соответствующих врачей, особенности изложения обстоятельств травмы пациентом, воздействие факторов окружающей среды, ограничивающих полноценный неврологический осмотр, и другие. В соответствии с полученными статистическими данными, были выделены ключевые особенности клинической картины ЗЧМТ, СГМ, на основе которых создана экспресс-шкала оценки наличия у пациента ЗЧМТ, СГМ.

Шкала экспресс-оценки состоит из двух блоков: жалобы и рассеянная неврологическая симптоматика.

Отбор жалоб для создания шкалы производился с учетом наибольшей патогмоничности и выявленных статистически значимых корреляционных связей. Таким образом, в шкалу было включено 6 основных жалоб, которые предъявляют пациенты с клинической картиной ЗЧМТ, СГМ:

1. потеря сознания;

2. тошнота;
3. однократная рвота;
4. головокружение;
5. локальное уплотнение и/или болезненность в области волосистой части головы;
6. ретроградная амнезия.

Остальные жалобы либо не имели статистически значимых корреляционных связей, либо разница частоты их встречаемости в двух исследуемых группах была статистически не значима. Также в шкалу оценки не включались жалобы с выраженным полиморфизмом, например «головная боль».

Таким образом, оставалось ответить на вопрос: сколько жалоб из перечисленных выше должен иметь пациент, чтобы заподозрить у него диагноз «ЗЧМТ, СГМ» (рис. 1).

Как видно из графика распределения пациентов по количеству предъявляемых жалоб, пациенты с ЗЧМТ, СГМ достоверно чаще выявлялись при наличии у них 3 и более жалоб. Таким образом, пациент с сотрясением головного мозга должен иметь не менее 3 из перечисленных выше 6 жалоб.

Для подтверждения диагноза ЗЧМТ, СГМ необходимо введение дополнительных критериев. Таким образом, очевидно, нужно учитывать клиническую картину, наблюдаемую у пациента.

Рассеянная неврологическая симптоматика была включена в шкалу в соответствии со статистически значимой разницей частоты встречаемости у пациентов обеих групп, а также с учетом наличия статистически значимых корреляционных связей. Было определено 5 основных неврологических симптомов:

1. снижение поверхностных рефлексов;
2. оживление глубоких рефлексов с одной

Таблица 5

Структуризация пациентов с подозрением на закрытую черепно-мозговую травму, сотрясение головного мозга по количеству неврологических симптомов

№п/п	Количество выявленных неврологических симптомов	Количество пациентов с установленным диагнозом СГМ, чел (%)	Количество пациентов с «астено-невротическим состоянием», «астеническим синдромом», чел (%)
1	Не имели рассеянной неврологической симптоматики	0	119 (69,6%)
2	1 симптом	5 (11,4%)	37 (21,6%)
3	2 симптома	11 (25,0%)	15 (8,8%)
4	3 и более симптомов	28 (63,6%)	0

- стороны;
- наличие патологических пирамидных кистевых рефлексов;
 - невыраженная ригидность затылочных мышц;
 - мимопадание при координаторных пробах.

Как видно из «таблицы 5», 88% пациентов с ЗЧМТ, СГМ имели два и более неврологических симптомов, в то время как во второй группе подавляющее большинство пациентов имело менее двух неврологических симптомов (91% пациентов). Таким образом, пациенты с ЗЧМТ СГМ должны иметь не менее двух рассеянных органических симптомов.

Можно сделать вывод, что пациенты с ЗЧМТ, СГМ должны иметь не менее трех жалоб при наличии не менее чем двух органических симптомов. У пациентов, имеющих менее трех жалоб и/или менее двух органических симптомов, следует исключать ЗЧМТ, СГМ.

В результате проведенного исследования, после обработки предъявленных жалоб и выявленной неврологической симптоматики, имевших статистически значимые показатели, была сформирована шкала экспресс-оценки, по которой при наличии ≥ 3 жалоб и ≥ 2 неврологических симптомов,

при условии давности травмы головы не более 72 часов, можно достоверно выставлять диагноз ЗЧМТ, СГМ (табл. 6).

Выводы:

- У пациентов с подозрением на «ЗЧМТ, СГМ» должно быть выявлено не менее, чем 2 неврологических симптома из перечисленных: снижение поверхностных рефлексов, оживление глубоких рефлексов с одной стороны, наличие патологических пирамидных кистевых рефлексов, ригидность затылочных мышц, мимопадание при координаторных пробах. При этом наличие неврологической симптоматики не должно объясняться наличием у пациента иных неврологических заболеваний и последствий предыдущих травм. Наличие рассеянной органической симптоматики является одним из основных критериев диагностики ЗЧМТ, СГМ.

- У пациентов с подозрением на «ЗЧМТ, СГМ» должно быть не менее 3 жалоб из перечисленных: потеря сознания, тошнота, однократная рвота, головокружение, ушиб волосистой части головы, ретроградная амнезия.

- Разработанная шкала экспресс-оценки ЗЧМТ, сотрясения головного мозга, показавшая высокую чувствительность и специфичность, может позволить стандартизировать подход к диагностике СГМ.

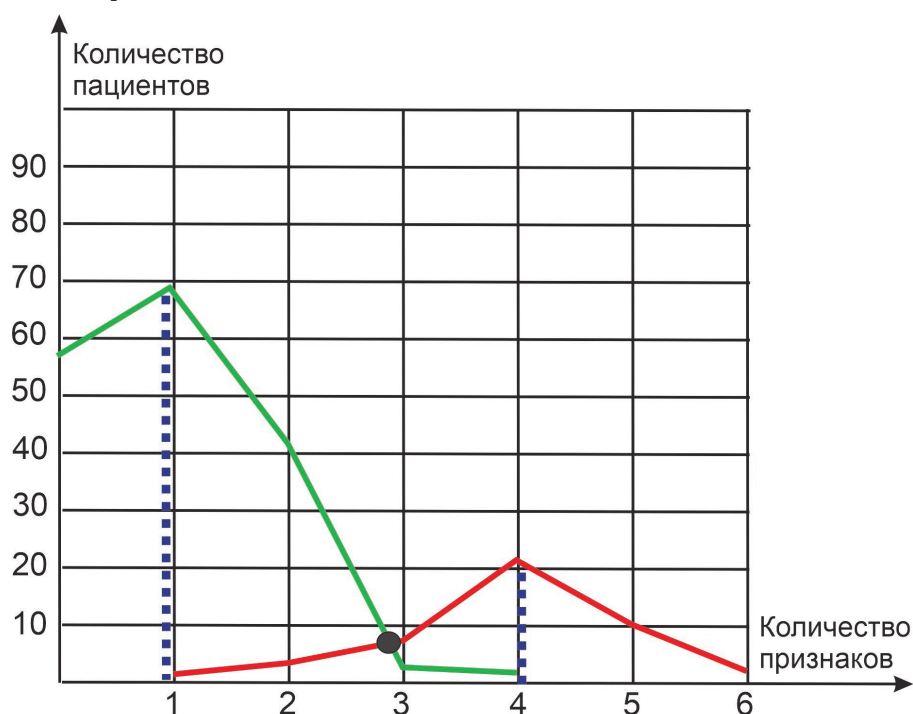


Рис. 1. Зеленая кривая – распределение пациентов с астено-невротическим синдромом в зависимости от наличия у них патогномоничных для СГМ жалоб; красная кривая: распределение пациентов с СГМ в зависимости от наличия у них патогномоничных для СГМ жалоб; синяя пунктирная линия: среднее количество предъявляемых жалоб (в пределах указанных) в каждой исследуемой группе (0,95 и 4,04 соответственно для групп с астено-невротическим синдромом и СГМ)

Таблица 6

Шкала экспресс-оценки ЗЧМТ, сотрясения головного мозга
(≥3 жалоб, ≥2 симптомов)

№ П/П	Критерий
I. Жалобы	
1	Потеря сознания (кратковременная, непосредственно после предполагаемой травмы головы)
2	Тошнота
3	Однократная рвота, возникшая после предполагаемой травмы головы с коротким временным интервалом
4	Головокружение
5	Локальное уплотнение и/или болезненность в области волосистой части головы
6	Ретроградная амнезия
II. Рассеянная неврологическая симптоматика	
1	Снижение поверхностных рефлексов
2	Оживление глубоких рефлексов с одной стороны
3	Наличие патологических пирамидных кистевых рефлексов
4	Невыраженная ригидность затылочных мышц
5	Мимопопадание при координаторных пробах
Критерии исключения ЗЧМТ, СГМ	
1	<i>Наличие травмирующего фактора головы в течение более чем 72 часа назад</i>
3	<i>Пациент имеет менее 3 жалоб из перечисленных</i>
4	<i>Пациент имеет менее 2 симптомов рассеянной неврологической симптоматики из перечисленных.</i>

Литература

1. Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. М.: Мед. газета, 2003.
2. Могучая О.В. Эпидемиология черепно-мозговой травмы среди взрослого населения, вопросы профилактики и научное обоснование организации лечебно-профилактической помощи в крупном городе (по модели Санкт-Петербурга) 1993.
3. Непомнящий В.П., Лихтерман Л.Б., Яриев В.В., Акшулаков С.К. Эпидемиология черепно-мозговой травмы. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под редакцией А.И. Коновалова и др.: Витидор, 1998, 1: 129-147.
4. Частота офтальмологических симптомов у больных с сотрясением головного мозга. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2010; 3 (20): 105-106.
5. Михайленко А.А., Одинак М.М., Литвиненко И.В., Ильинский Н.С., Юрин А.А., Сеницын П.С. Неврологическая симптоматика в остром периоде сотрясения головного мозга. Неврологический журнал. 2015; 20 (3): 29-36.
6. Одинак М.М., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю. Открытое сравнительное исследование эффективности мемантина в терапии посттравматических когнитивных расстройств. Неврологический журнал. 2005; 10 (6): 32-8.
7. Клинические рекомендации «Сотрясение головного мозга» 2022 г.

Контакты авторов:

Иволгин А.Ф.

e-mail: aivolgin@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-085:612.1111.19:616.12-089 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2024.83.33.026

© Коллектив авторов, 2024

Кушнарера Ю.Б.¹, Бабенко И.Ю.¹, Паценко М.Б.², Гуляев Н.И.¹**ТРУДНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ ХОЛЕСТЕРИНА
ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ СОЧЕТАННЫХ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России² ФГБВОУ ВО Филиал военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве, Минобороны России

Аннотация. Сочетанное поражение коронарных артерий и клапанов сердца — нередкая патология, в связи с чем закономерно постоянное увеличение числа комбинированных хирургических вмешательств. Дислипидемия лежит в основе причины развития этих заболеваний. Достижение и удержание целевых уровней ХС ЛНП у этих больных является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы. Особенности послеоперационного периода создают трудности в достижении целевых значений ЛНП ввиду необходимости назначения высоких доз статинов, способных привести к повышению риска серьезных осложнений антикоагулянтной терапии и увеличению частоты побочных явлений. Особое внимание уделено роли PCSK9-таргетной терапии в коррекции дислипидемии и улучшении прогноза у пациентов с сочетанным поражением коронарных артерий и клапанов сердца.

Ключевые слова: сочетанные кардиохирургические операции, гиперлипидемия, ХС ЛНП, гиполлипидемическая терапия.

Kushnareva Yu.B.¹, Babenko I.Y.¹, Patsenko M.B.², Gulyaev N.I.¹**DIFFICULTIES IN ACHIEVING TARGET LEVELS OF LOW DENSITY
LIPOPROTEID CHOLESTEROL IN PATIENTS AFTER COMBINED CARDIAC
SURGERY AND WAYS TO SOLVE THEM**¹ FSBI «National Medical Research Center high medical technologies of A.A. Vishnevskiy» the Minister of Defense of Russia² Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia

Abstract. Combined lesions of the coronary arteries and heart valves are not uncommon pathologies, and therefore there is a regular increase in the number of combined surgical interventions. Dyslipidemia underlies the cause of the development of these diseases. Achieving and maintaining target LDL cholesterol levels in these patients is a main factor influencing prognosis and improving cardiovascular outcomes. Features of the postoperative period create difficulties in achieving target LDL levels due to the need to prescribe high doses of statins, which can lead to an increased risk of serious complications of anticoagulant therapy and an increase in the incidence of side effects. Particular attention is paid to the role of PCSK9-targeted therapy in the treatment of dyslipidemia and improving outcomes in patients with combined lesions of the coronary arteries and heart valves.

Keywords: combined cardiac surgery, hyperlipidemia, LDL-C, lipid-lowering therapy.

Введение

Сочетание пороков клапанного аппарата и ишемической болезни сердца (ИБС) является значимой проблемой современной кардиологии и кардиохирургии. На протяжении последних нескольких десятилетий очевиден рост числа сочетанных операций по сравнению с изолированными. В настоящее время доля таких вмешательств варьирует в пределах от 15 до 41% [1].

Наблюдаемое в последние годы в большинстве развитых стран мира постарение населения сопровождается увеличением количества клапанных пороков сердца, связанных с возрастом и кальцинозом клапанов. Причем кальцинирующие поражения сердца стремятся занять лидирующее положение среди заболеваний у пожилых. Большинство клинико-эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в пожилом и

старческом возрасте происходит «накопление» болезней: после 60 лет почти у каждого человека наблюдается 4–6 заболеваний, а с каждым последующим десятилетием их число увеличивается (Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф., 2005). При анализе аутопсии лиц старше 65 лет, Робертс с соавт. [3] показали, что у 100% людей, имеющих кальциноз аортального или митрального клапанов, также имеются кальцификации в одной или более коронарных артериях [4, 5].

По данным многоцентрового исследования ЭС-СЕ-РФ, проведенного в 13 регионах РФ, распространенность гиперхолестеринемии (уровень общего холестерина более 5,0 ммоль/л) в среднем составила 58,4±0,34%. С возрастом распространенность гиперхолестеринемии увеличивается практически в 2 раза: от 37,7±0,73% в возрастной группе 25-34 года до 74,5±0,54% среди лиц в возрасте от 55 до

64 лет ($p < 0,01$). Атерогенные сдвиги в липидном профиле обусловлены в основном повышенным ($\geq 3,0$ ммоль/л) уровнем ХС ЛНП [6].

Значительные поражения коронарных артерий чаще встречаются у пациентов с пороком аортального клапана, чем у пациентов с пороком митрального клапана. В настоящее время изменилась структура аортального стеноза, значительно уменьшилось количество пациентов с ревматическим аортальным стенозом, при этом, наряду с увеличением продолжительности жизни населения в промышленно развитых странах увеличилась и доля кальцинированного аортального стеноза [1,3]. Н. А. Шостак, А. А. Клименко [3] выделяют следующие основные причины АС: кальцинированный трехстворчатый аортальный клапан (35%); кальциноз и стеноз врожденного двухстворчатого клапана (30%); ревматический клапанный стеноз – сращение и кальцификация по краям створок (17%); сочетанное поражение (стеноз и недостаточность клапана) неуточненной этиологии (18%). Таким образом, в большинстве случаев АС у взрослых обусловлен кальцификацией нормального трехстворчатого или врожденного бicuspidального аортального клапана [3].

О причинах возникновения АС и патогенетических механизмах, лежащих в его основе, дискуссии ведутся десятилетиями. Но до сих пор по данным многих авторов атеросклеротическая гипотеза имеет значимый вес. Основные аргументы сторонников атеросклеротической теории: сопровождение порока у 50% больных всевозможными проявлениями выраженного атеросклероза различной локализации, в том числе у 44% пациентов ИБС, «омоложение» порока, подобно ИБС, начало морфологических изменений от основания заслонок (возможно, переход процесса с аорты), липоидоз, наличие пенистых клеток, кристаллов холестерина, фиброзных бляшек в аортальном клапане у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) до развития кальциноза [5].

В литературе имеются указания на взаимосвязь нарушений липидного обмена, гиперлипопротеинемии (а) и развитие атеросклеротического поражения аортального клапана [5]. Дислипидемии также чаще выявляются у пациентов с аортальным стенозом.

В настоящее время изучается возможность применения статинов с учетом использования их плейотропного эффекта для замедления скорости прогрессирования стеноза. Вызывает большой интерес терапия препаратами ингибиторами про-

теинозой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), способных снижать уровень ХС ЛНП до 70-80% и Лп(а) – до 30-35% [23].

Бокерия Л.А. и соавт. [3] при анализе результатов операций по коррекции приобретенных пороков сердца у больных старше 65 лет сделали вывод, что возраст ни в коей мере не должен являться причиной для отказа от оперативного вмешательства.

Сочетание атеросклеротического поражения коронарных артерий с патологией клапанного аппарата сердца характеризуется наличием синдрома взаимного отягощения, при котором миокард, скомпрометированный ишемией, вынужден функционировать в условиях постоянной гемодинамической перегрузки [1, 4]. Основными показаниями к выполнению сочетанной операции являются наличие органического поражения клапанного аппарата (стеноз, недостаточность или их сочетание) и гемодинамически значимое поражение коронарных артерий (стеноз 70% и более).

Больные ИБС с сопутствующей клапанной патологией, перенесшие операции реваскуляризации миокарда, относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что диктует необходимость более агрессивного подхода к коррекции всех имеющихся факторов риска атеросклероза [7]. Согласно рекомендациям по нарушениям липидного обмена 2023 г. [6], Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий (после 2020 г.), в группе очень высокого риска необходимо стремиться к снижению ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л и независимо от исходного уровня ХС ЛНП больные данной категории должны получать терапию в режиме высокой интенсивности (high intensity), что возможно лишь для аторвастатина и розувастатина в дозах 40–80 и 20–40 мг соответственно [6, 7]. Пациенты с протезированными клапанами сердца нуждаются в длительной или пожизненной антикоагулянтной терапии варфарином. В результате межлекарственного взаимодействия варфарина и статинов наблюдается повышение содержания в крови одновременно обоих препаратов, это может приводить к повышению процента развития статиновых миопатий и осложнений антикоагулянтной терапии.

В связи с этим перед нами была поставлена цель – изучить имеющиеся в литературе источники, посвященные этой проблеме, и сопоставить с клиническими данными, на примере уже пролеченных пациентов в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 59 историй болезни, в который были включены все пациенты, перенесшие сочетанное кардиохирургическое вмешательство (аортокоронарное шунтирование и протезирование клапанов сердца) в ФГБУ “НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого” Минобороны России за 2022 год. Количество сочетанных операций за 2022 год из числа всех кардиохирургических операций составило 7,6% (всего проведено 773 операции в кардиохирургическом центре за 2022 год). Из них преобладающее большинство – 45 случаев (76,2%) – протезирование аортального клапана по поводу дегенеративного стеноза и шунтирование коронарных артерий. 11 (18,6%) из числа сочетанных операций – сочетание замены митрального клапана в результате его недостаточности, обусловленной ишемической дисфункцией подклапанных структур, и шунтирования коронарных артерий. Среди пациентов преобладали люди пожилого возраста (65-74 года) – 55,9%. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Проанализированы показатели липидного обмена (холестеин, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицериды), глюкозы, креатинфосфокиназы, трансаминаз, фибриногена, СРБ, коагулограммы у пациентов до операции и в послеоперационном периоде: на 2-3 сутки и 7-8 сутки после операции. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ: Statistics 20.0 и Microsoft Excel 2011.

Результаты

По результатам анализа отмечено недостижение целевых значений ХС ЛНП в 69,5% случаев до операции и в 83,05% случаев в послеоперационном периоде. У 49,15% (29 человек) больных в послеоперационном периоде концентрация ХС ЛНП превышала 3,0 ммоль/л. Все пациенты до операции и в послеоперационном периоде принимали среднетенсивные дозировки статина (аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг), со стандартной медикаментозной терапией.

В 32,2% случаев (у 19 человек) уровень КФК четырехкратно превышал границы верхних допустимых значений на 2-3 сутки после операции, что препятствовало гиполипидемической терапии статинами. На 7-8 сутки число больных с 4-х кратным превышением КФК уменьшилось и составило 22,03% (13 человек). У 11 человек (18,6 %) отмечено более чем трехкратное повышение трансаминаз, начиная со 2-х суток послеоперационного периода. Этим пациентам в послеоперационном периоде гиполипидемическая терапия не проводилась из-за риска побочных явлений.

Среди пациентов, получающих терапию из комбинации статина и эзетимиба, препаратов из класса ингибиторов PCSK9 не зарегистрировано.

В послеоперационном периоде к уже принимаемым препаратам присоединялся фраксипарин, нестероидные противовоспалительные препараты (кетопрофен, ибупрофен), на 2-3-и сутки назначался варфарин 2,5 мг с 2 таб/сутки с дальнейшим

Таблица 1

Характеристика пациентов, n=59.

Признак	Количество случаев
КШ+АК	45 (76,2%)
КШ+МК	11 (18,6%)
КШ+АК+МК	2 (3,4%)
АК+2 шунта	12 (20,3%)
Возраст	72,4 лет (48-81 лет)
-65-74 года	33 чел (55,9%)
-старше 75 лет	18 чел (30,5%)
Пол	мужчин – 41 чел (69,4 %) женщин – 18 чел (30,6%)

Примечания: КШ - коронарное шунтирование, АК - аортальный клапан, МК - митральный клапан

титрованием дозировки под контролем МНО с интервалом в 2 дня.

Отмечено, что только у 6 больных (10,17%) были достигнуты целевые значения МНО к выписке (8-10 сутки), остальные больные выписывались с рекомендациями продолжения титрования дозировки варфарина на следующем этапе реабилитации, зачастую в амбулаторных условиях.

Повышение уровня глюкозы выше нормальных

значений отмечалось у всех пациентов на 2-3 и 7-8 сутки после операции вне зависимости от наличия сахарного диабета в анамнезе, причем наиболее выраженное повышение ($7,9 \pm 2,7$) отмечено на 2-3 сутки после операции.

Повышенные уровни фибриногена и СРБ отмечены на 2-3 сутки после операции и уровень их возрастает до 7-8 суток, что указывает на течение воспалительного процесса.

Таблица 2

Основные лабораторные показатели группы пациентов до и после операции

показатель	исходно	2-3-и сутки после операции	7-8 сутки	p
ОХС, ммоль/л	5,2±1,12	4,9±0,91	5,4±1,24	0,004
ХС ЛНП, ммоль/л	2,86±0,63	3,21±0,47	3,36±0,63	0,002
ХС ЛВП, ммоль/л	1,11±0,26	0,87±0,16	0,91±0,25	0,045
триглицериды, ммоль/л	1,97±0,29	1,83±0,31	2,26±0,36	0,057
Глюкоза, ммоль/л	6,2±2,9	7,9±2,7	7,5±2,3	0,015
КФК, ед/л	176±36	872±78	336±64	0,003
АЛТ, ед/л	39±12	164±93	89±48	0,035
АСТ, ед/л	36±15	129±86	73±39	0,046
Фибриноген, г/л	3,8±0,6	7,4±2,2	8,2±1,9	0,013
СРБ, мг/л	4,2±1,1	26,7±2,1	29,4±3,7	0,001
МНО	0,98±0,13	0,92±0,16	1,59±0,51	0,017

Примечания: ОХС - общий холестерин, ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП - холестерин липопротеидов высокой плотности, МНО - международное нормализованное отношение, КФК - креатинфосфокиназа, АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, СРБ - С-реактивный белок.

Таблица 3.

Уровень ХС ЛНП

Диапазон ХС-ЛНП, ммоль/л	Исходно n (%)	2-3 сутки после операции, n (%)	7-8 сутки после операции, n (%)
≤1,4	18 (30,5%)	16 (27,1%)	10 (16,95%)
1,4-1,8	10 (16,95%)	8 (13,56%)	9 (15,25%)
1,8-3,0	12 (20,34%)	6 (10,17%)	11 (18,6%)
≥3,0	19 (32,20%)	29 (49,15%)	29 (49,15%)

Обсуждение

В 2022 году Всемирной организацией здравоохранения была опубликована дорожная карта по холестерину, в которой особое внимание экспертов обращено на необходимость достижения целевых уровней ХС ЛНП [22]. Но, несмотря на все достижения современной медицины, по ряду причин, это условие во многих странах не соблюдается. По данным неинтервенционного ретроспективного исследования по оценке качества оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гиперлипидемией в реальной клинической практике (в исследование вошло 12918 больных 5 клиник разных регионов РФ) [22] отмечена низкая частота (лишь 12,5%) достижения целевых значений ХС ЛНП, которая была обусловлена невысокой частотой назначения гиполипидемических препаратов, редким назначением комбинированной гиполипидемической терапии и препаратов с инновационными механизмами действия.

Статины, назначаемые всем пациентам с ИБС, помимо гиполипидемического эффекта оказывают плеiotропное действие: противовоспалительное, антитромботическое, антиишемическое, антиаритмическое, подавление пролиферации гладкомышечных клеток и коррекция эндотелиальной дисфункции, которые так важны в послеоперационном периоде для предупреждения осложнений в ближайшем и отдаленном периодах, улучшении прогноза и качества жизни пациентов после операции на сердце.

По данным многоцентрового регистра [7], включившего 3227 больных, назначение статинов в течение года после КШ приводило к снижению риска смертельных исходов на 51% (0,49; 95% ДИ 0,24–1,00; $p=0,05$), повторной реваскуляризации – на 26% (0,74; 95% ДИ 0,56–1,00; $p=0,05$).

Согласно данным систематического обзора результатов исследований, опубликованных в период с 1987 по 2009 г., назначение статинов до КШ было связано с уменьшением риска перипроцедурной смертности, инсульта и фибрилляции предсердий [14]. Следует отметить, что статины оказывают влияние на прогноз этих больных, уменьшая количество повторных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти по любой причине. Назначение статинов после КШ тормозит прогрессию атеросклероза в нативных коронарных артериях и препятствует поражению венозных анастомозов [15].

Противовоспалительные эффекты, положительное влияние на функцию эндотелия, прогноз больных, антиаритмическое действие статинов позволяют сделать вывод о целесообразности назначения препаратов этой группы, всем кандидатам на КШ, даже независимо от уровня ХС ЛНП.

Но сочетанные операции на сердце (КШ и протезирование клапана) имеют особенности в сравнении с изолированным КШ, обусловленные объемом хирургического вмешательства, длительностью операции, обязательным назначением антикоагулянтной терапии, взаимоотягощающими эффектами статинов и варфарина.

Ранний послеоперационный период после сочетанных операций на сердце характеризуется сдвигами углеводного (гипергликемия), водно-электролитного, белкового обмена, изменениями состава крови (анемия, лейкоцитоз, изменение количества тромбоцитов), повреждением тканей с повышением уровня его маркеров в крови (повышение трансаминаз, КФК), воспалением (повышение СРБ, фибриногена), гемостазиологическими нарушениями, скелетно-мышечными болями, астеноневротическими и кардиофобическими симптомами.

Особенности послеоперационного периода создают трудности в достижении целевых значений ЛНП ввиду необходимости назначения высоких доз статинов, способных привести к повышению частоты их побочных явлений и повышению риска серьезных осложнений антикоагулянтной терапии.

Вне зависимости от типа клапанного протеза (биологический или механический) согласно рекомендациям ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца 2021 г. в послеоперационном периоде все больные длительно (3 месяца и более) или пожизненно должны получать антикоагулянтную терапию варфарином с поддержанием МНО от 2-3 (для протезированного аортального клапана) и 2,5-3,5 (митрального клапана), а при наличии ИБС необходимо добавить АСК в низкой дозировке у пациентов с низким риском кровотечения (Класс IIb) [16].

Имеются указания, что антикоагулянтная терапия варфарином может повышать риск эмболии частицами атеросклеротических бляшек [8]. Клинически значимые лекарственные взаимодействия между статинами и варфарином были признаны в ходе тематических исследований на протяжении многих лет. Эти взаимодействия бывают двух типов - фармакодинамические и фармакоки-

нетические. Последние могут проявляться снижением метаболизма варфарина путем ингибирования участвующих в этом процессе изоферментов цитохрома P450, а также вытеснением антикоагулянта из связи с белками в плазме крови. Конкуренция за метаболизм опосредован цитохромами P450 2C9 и 3A4. Варфарин примерно на 99% связан с белками. Фармакологическое действие оказывает его свободная фракция, равная 1%. Любое ее увеличение может привести к побочным эффектам, включая кровотечение [18].

В инструкции к варфарину отмечено, что при одновременном применении с ингибиторами микросомальных ферментов печени усиливается антикоагулянтное действие варфарина и повышается риск развития кровотечений [8]. При одновременном назначении статинов с варфарином описаны клинически значимое повышение МНО и осложнения в виде кровотечения. Необходимо чаще мониторировать МНО, особенно при начале или прекращении терапии статинами, или при изменении их дозы. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта [8]. Особо следует отметить тот факт, что при взаимодействии статинов и варфарина наблюдается повышение содержания в крови одновременно обоих препаратов, это также приводит к повышению процента развития статинных миопатий [17].

По данным Franco D, Hennaо Y, Monsalve M, et al., Farm Hosp. тяжесть побочного эффекта при взаимодействии аторвастатина и варфарина расценивается как возможное развитие тяжелого побочного явления с высокой степенью риска (случаи рабдомиолиза).

В исследованиях с оценкой риска желудочно-кишечных кровотечений при совместном назначении варфарина и статинов наиболее проблемными оказались аторвастатин, симвастатин и розувастатин [18]. В руководстве Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) по клинически значимым межлекарственным взаимодействиям статинов отмечено взаимодействие между варфарином и симвастатином, ловастатином, розувастатином и флувастатином, способствующее повышению значений МНО и риска кровотечений [18].

Повышение концентрации аторвастатина, симвастатина и ловастатина на фоне сопутствующего назначения ингибиторов СYP3A4 может приводить к развитию диффузной миалгии, повышению уровня креатинфосфокиназы, тяжелой дегенера-

ции скелетных мышц (рабдомиолиз), острой почечной недостаточности [17].

В нашем исследовании мы обратили внимание на повышение глюкозы в крови всех пациентов в послеоперационном периоде. В литературе все чаще появляются указания на способность статинов повышать уровень глюкозы в крови, что расценивается как класс-эффект этой группы препаратов [19]. Саттар (Sattar N.) и коллеги в журнале «Lancet» также опубликовали данные о мета-анализе уже 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и также обнаружили 9-процентное повышение риска развития сахарного диабета, из 91 тысячи включенных участников диабет развился у 4278. Причем авторы отметили, что наибольшему риску подвержены пациенты старше 65 лет [19].

Пациенты в послеоперационном периоде испытывают выраженный болевой синдром, обусловленный перенесенной стернотомией, миалгии, требующие назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, что в сочетании с повышенным КФК после операции создает трудности своевременного выявления миалгии, являющейся результатом возможного побочного действия статинов. В тяжелых случаях это может приводить к жизнеугрожающему состоянию – рабдомиолизу.

Таким образом, высокие дозы статинов необходимы в предоперационном и послеоперационном периоде, но наличие таких факторов, как пожилой возраст, межлекарственные взаимодействия (в частности с варфарином), особенности послеоперационного периода могут усиливать их побочные эффекты (миопатии, диабетогенность, гепатотоксичность).

По нашим данным низкая частота достижения целевых значений ХС ЛНП в послеоперационном периоде (лишь у 16,95%) обусловлена препятствием к их назначению или повышению дозировки из-за наличия значимого повышения КФК (у 32,2%), трансаминаз (у 18,6%).

Современная кардиохирургия сделала огромный шаг в лечении пациентов с ИБС и сочетанной клапанной патологией. Однако ряд вопросов, касающихся изучения непосредственных и отдаленных результатов, определения факторов риска, влияющих на летальность, оценки качества жизни больных в отдаленные сроки после операции протезирования клапанов сердца и реваскуляризации миокарда, в литературе освещены недостаточно или основаны на единичных клинических наблюдениях.

Выводы

1. Больные, перенесшие сочетанные операции на сердце – реваскуляризации миокарда и протезирования клапанов сердца, относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Достижение и удержание целевых уровней ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л у этих больных является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы.

2. Послеоперационный период характеризуется повышением факторов воспаления, гипергликемией, гиперферментемией и в сочетании с гиперлипидемией оказывает неблагоприятное влияние на состояние сосудов у пациентов, перенесших реваскуляризирующую операцию, что по данным литературы повышает риск развития рестенозов, тромбозов и острых сосудистых катастроф.

3. Сложности подбора адекватной гиполипидемической терапии у данной категории больных, принимающих варфарин, обусловлены возможными ограничениями назначения высоких доз статинов ввиду их неблагоприятного межлекарственного взаимодействия с варфарином, что способно приводить к повышению риска кровотечений и частоты развития побочных эффектов от приема статинов в высоких дозах.

4. Пациенты после операции на сердце в раннем послеоперационном периоде отмечают скелетно-мышечные боли (обусловленные стернотомией, хирургическим вмешательством), получают обезболивающие препараты, что может в свою очередь маскировать статиновые миопатии, а в сочетании с довольно частым (по нашим данным до 32,2% случаев) более чем 4-кратным повышением КФК должно вызывать повышенную настороженность в отношении развития этого побочного явления.

5. Всем пациентам необходимо назначать гиполипидемическую терапию с достижением целевых значений ЛНП как в предоперационном, так и послеоперационном периодах, осуществлять более частый мониторинг таких параметров как глюкоза крови, КФК, МНО, трансаминазы, в то время как, согласно рекомендациям по дислипидемиям Минздрава 2023 г., у других пациентов рутинный контроль печеночных ферментов и КФК во время лечения статинами не рекомендуется.

6. У данной категории больных предпочтительно назначение метаболически нейтральных генно-инженерных препаратов как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. На сегод-

няшний день это препараты, воздействующие на пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9) – моноклональные антитела (Ig G) эволокумаб и алирокумаб и препарат ми-РНК (двухцепочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота) – инклизирин. В клинических рекомендациях Российского и Европейского кардиологического общества, а также в рекомендациях Американской коллегии сердца PCSK9-таргетные препараты являются средствами дополнительной гиполипидемической терапии при недостижении целевых показателей ЛНП у пациентов высокого риска <1,8 ммоль/л и очень высокого риска <1,4 ммоль/л, на максимальной терапии статинами и эзетимибом, а также при непереносимости статинов и обеспечивают снижение ЛНП до 75-80%. Ввиду метаболической нейтральности, отсутствия межлекарственного взаимодействия, иммунологической безопасности эта группа препаратов является приоритетной у категории больных после сочетанных кардиохирургических операций.

Литература

1. Бокерия Л.А., Газал Белал. Сочетанная патология аортального клапана с ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2009; 10 (4): 22-33.
2. Бокерия Л.А. Пожилой возраст как фактор риска при операциях на открытом сердце / Грудная и серд.-сосуд. хир. – 2007. – N 3. – С. 9–12.
3. Шостаков Е.А., Клименко А.А. Приобретенные пороки сердца: тактика ведения больных и профилактика инфекционного эндокардита // Антибиотики и химиотерапия – 2006. – Т. 51, No 8. – С. 19–26.
4. Жбанов И.В., Урюжников В.В., Киладзе И.З. и др. Хирургическое лечение пожилых больных ишемической болезнью сердца с дегенеративным стенозом аортального клапана/ Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2019, т. 14, № 4.
5. Гуляев Н.И. Дисфункция эндотелия у больных с дегенеративным стенозом клапана аорты: современное состояние проблемы/ КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА, № 5, 2015.
6. Клинические рекомендации – Нарушения липидного обмена – 2023-2024-2025 (15.02.2023) – Утверждены Минздрава РФ
7. Ежов М.В. Актуальность применения высоких доз статинов до и после реваскуляризации миокарда // Журнал Медицинский совет. 2016. №13.
8. Справочник лекарственных средств. VIDAL. 2023 г.

9. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics/
10. J Clin Pharmacol /Volume:45 Part:8/Aug Page:927-34 / 2005
11. Pharmacodynamic evaluation of warfarin and rosuvastatin co-administration in healthy subjects Eur J Clin Pharmacol /Volume:61 Part:9/Oct Page:621-5 / 2005
12. Rosuvastatin-acenocoumarol interaction Clin Ther / Volume:27 Part:6/Jun Page:782-4 / 2005
13. Myalgia, hyper-CK-aemia, and hypocoagulability in a patient under rosuvastatin and warfarin Eur J Neurol / Volume:12 Part:8/Aug Page:660 / 2005
14. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein and low-dose anti coagulation on obstructive changes in saphen ous-vein coronary artery bypass grafts. N Engl J Med, 1997, 336: 153-62
15. Kulik A, Ruel M. Statins and coronary artery bypass graft surgery: preoperative and postop erative efficacy and safety. Expert Opin Drug Saf, 2009, 8: 559-71
16. Magovern JA, Moraca RJ, Bailey SH, Dean DA, Simpson KA, Maher TD, et al. Preoperative sta tin is associated with decreased operative mortality in high risk coronary artery bypass patients. J Cardiothorac Surg, 2010, 24(5): 8.
17. Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца/ Российский кардиологический журнал 2022;27(7)
18. Тарловская Е.И., Козиолова Н.А. Проблема лекарственного взаимодействия в кардиологической практике: что должен учитывать врач? Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 91-101
19. Леонова М.В. Лекарственное взаимодействие с варфарином/ Фарматека 2022.
20. Драпкина О.М., Шептулина А.Ф. Статины и сахарный диабет: риск и польза. Consilium Medicum. 2013; 15 (5): 60-62.
21. Алексеева И.А., Бурдейная А.Л., Тмоян Н.А., Ежов М.В. Роль липопротеида(а) в развитии мультифокального атеросклероза и аортального стеноза. Клинический случай и обзор литературы. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3(40): 69-76.
22. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензин превращающего фермента// Consilium medicum.- 2001. - №2. - с.61-65.
23. Ежов М.В., Чубыкина У.В., Дмитриев В.А. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):27-34.
24. Кушнарёва Ю.Б., Паценко М.Б., Алехнович А.В. Клиническая эффективность применения монотерапии моноклональным иммуноглобулином G2 у больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии и непереносимостью статинов / Журнал Госпитальная медицина: наука и практика. Том 1, №2, 2019 г. С.50-53.

Контакты авторов:

Кушнарёва Ю.Б.

e-mail: yuliya-treshhalina@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-01.45:616-329

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2024.84.91.027

© Коллектив авторов, 2024

*Ахиев М.И., Китаев В.М.***К ВОПРОСУ О СКОПЛЕНИИ ВОЗДУХА В СРЕДОСТЕНИИ ПРИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПОЛНЫХ РАЗРЫВАХ ПИЩЕВОДА***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, г. Красногорск, Россия*

Аннотация. Проведен ретроспективный сравнительный анализ наблюдений 11 раненых с полным разрывом пищевода и 50 раненых с проникающими ранениями грудной полости без повреждения пищевода. Определены особенности локализации воздуха в средостении в обеих группах в зависимости от времени, прошедшего после ранения.

Ключевые слова: КТ диагностика полного разрыва пищевода; пневмомедиастинум при разрывах пищевода.

*Akhiev M.I., Kitaev V.M.***ON THE ISSUE OF AIR ACCUMULATION IN THE MEDIASTINUM IN CASE OF GUNSHOT COMPLETE RUPTURES OF THE ESOPHAGUS***FSBI "National Medical Research Center of High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk*

Abstract. A retrospective comparative analysis of observations of 11 wounded with a complete rupture of the esophagus and 50 wounded with penetrating wounds of the chest cavity without damage to the esophagus was carried out. The features of air localization in the mediastinum in both groups were determined depending on the time elapsed after the injury.

Keywords: CT diagnosis of complete rupture of the esophagus; pneumomediastinum with esophageal ruptures.

Актуальность

По существующей классификации ранения пищевода разделяют на внутренние или закрытые, когда повреждения происходят со стороны слизистой оболочки, и наружные или открытые, при повреждениях со стороны поверхностной фасции наружной группы мышц. Выделяют также неполные, в пределах одного или двух слоев, и полные разрывы - на всю глубину стенки (Войновский А.Ю., Шабалин Д.Р., 2012). Повреждения пищевода при проникающих ранениях грудной полости встречаются относительно редко – 0,7% (Мешков Н.А., 2022). Существует единодушное мнение о трудностях диагностики по клиническим признакам (Вегнер Д.В., 2021; R.V.Wagner, 1988). Авторы единодушно заключают, что внутригрудные повреждения чаще могут быть клинически немymi или замаскированными, пока медиастинит и эмпиема не приведут к неизбежному септическому шоку. Поэтому отсутствие специфических клинических признаков, особенно в отношении внутригрудного и абдоминального отделов пищевода, вынуждает уделять больше внимания результатам комплексного лучевого и инструментального исследований. Вместе с тем, как показал ретроспективный анализ просматриваемых нами КТ изображений проникающих ранений грудной полости, все внимание рентгенологов обычно направлено на ана-

лиз повреждений легких и недостаточно уделяется внимания состоянию средостения. На пищевод обращают внимание уже при развитии фатальных осложнений. Но не должно вызывать сомнения, что выявлять КТ признаки полного разрыва пищевода необходимо при первичном исследовании раненого в грудную полость.

Пневмомедиастинум является постоянным и очевидным признаком полного разрыва пищевода. В то же время, совершенно очевидно, что в условиях боевой травмы груди повреждение плевральной полости, легких, костных структур случается постоянно. Все это создает условия для формирования пневмоторакса с дальнейшей миграцией воздуха по интерстициальному пространству в средостение. Поэтому в связи с постоянным присутствием в плевральной полости воздуха при проникающих ранениях груди и его возможной миграцией в средостение, диагностический интерес представляет поиск возможных отличий по количеству и топографии скоплений воздуха в средостении при разрывах пищевода.

Цель исследования: изучение особенностей локализации и распространения воздуха в средостении при проникающих ранениях грудной полости с полным разрывом пищевода.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели были

сформированы три группы анализа – одна основная и две контрольные. Основную группу составили лица с полными разрывами пищевода, отобранные посредством открытой выборки (11 пациентов). В первую контрольную группу (50 человек) отобрали лиц с проникающими ранениями грудной полости. Отбор в эту группу проводили посредством простой случайной выборки из раненых, поступивших с проникающими ранениями грудной полости. Вторая контрольная группа была создана для проверки возможного влияния на симптоматику фактора повреждения средостения. В эту группу посредством открытой выборки вошли лица, получившие сочетанные ранения груди и средостения, но без повреждения пищевода. В обеих группах

контроля критерием включения являлось выполнение КТ в день поступления; критерием исключения служило поступление в госпиталь на четвертые и более сутки после ранения.

Статистическая обработка материала представлена в виде количественных распределений и простых процентных соотношений. Для оценки нормальности распределения количественного признака использовался критерий Z-Шапиро-Уилка (p value). Основываясь на значении p value, делали вывод о статистической значимости результатов. Различия считались статистически достоверными при уровне $p < 0,05$. Для обработки данных и проведения методов статистического анализа было использовано программное обеспечение Statistica 10,0 и Medcalc v20.104.

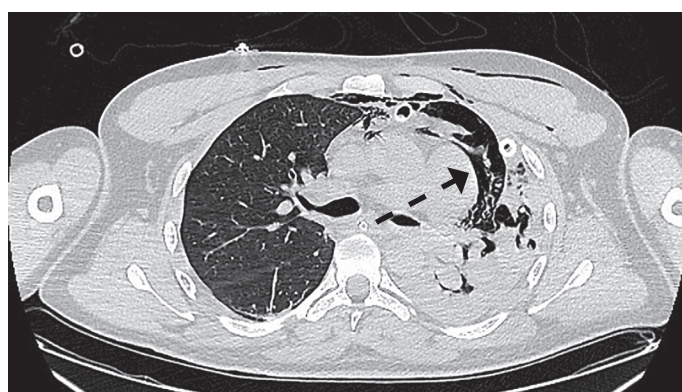
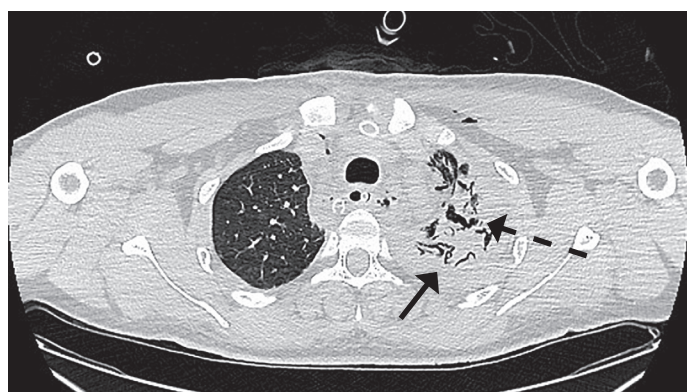


Рис. 1. Четвертые сутки после МВ проникающего ранения грудной полости. Ушиб левого легкого, Состояние после ИВЛ. КТ нативное исследование. На фоне ушиба левого легкого определяется характерное скопление воздуха в интерстициальном пространстве вдоль бронхососудистых структур (сплошные стрелки). Скопление воздуха также определяется в стенке и в полости перикарда (пунктирные стрелки). Средостение расширено

Таблица 1

Сравнение частоты распределения воздуха в грудной полости при проникающих ранениях у лиц контрольных групп

Группы анализа	n	Распределение воздуха и частота					
		Пневмоторакс	Средостение		Связки перикарда	Подкож. эмфизема	Всего
			Верхний этаж	Нижний этаж			
1-я группа контроля	50	43 (86,0%)	13 (26,0%)	7 (14,0%)	11 (22,0%)	9 (18,0%)	43 (86,0%)
2-я группа контроля	50	40 (80,0%)	18 (36,0%)	8 (16,0%)	19 (18,0%)	12 (24,0%)	41 (82,0%)
Сравнительная статистика групп							
1-я и 2-я группы контроля	P value Z	0,259	0,1	0,686	0,004	0,487	0,99

Полученные результаты и их обсуждение

Факта миграции воздуха в средостение при проникающих ранениях грудной полости получил неоспоримое подтверждение при КТ исследовании пациента, находившегося на ИВЛ в условиях повышенного давления нагнетаемого воздуха (рис. 1).

Результаты частоты распределения воздуха в грудной полости у раненых контрольных групп анализа показаны в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что воздух в грудной полости у раненых 1-й и 2-й групп контроля обнаруживался на КТ в 86% и 82% соответственно. По частоте и по распределению показателей статистически достоверные различия были обнаружены только по отношению скоплений воздуха в связках перикарда ($p>0,05$). Поэтому можно считать, что скопление воздуха и его распределение в грудной полости при проникающих ранениях происходило с повреждением средостения и без такового происходило примерно одинаково ($p>0,05$). Факт ранения средостения влиял только на частоту проникновения воздуха в переднюю верхнюю связку перикарда. Это дало основание проводить последующие сравнения только между основной и первой группами. Сравнение частоты выявления и распределения воздуха в грудной полости и подкожной жировой клетчатке у раненых основной и первой контрольной групп показано в таблице 2.

Показатели таблицы 2 указывают, что имеющиеся различия в распределении воздуха в грудной полости раненых основной и контрольной групп ста-

статистически достоверны ($p<0,05$). Из 11 наблюдений разрывов пищевода пневмоторакс присутствовал только в четырех: три наблюдения соответствовали разрыву среднего и нижнего отделов пищевода, и только одно – верхнего. Из них в двух наблюдениях на момент исследования пневмоторакс был минимальным. Воздух в плевральной полости локализовался со стороны сопутствующего ранения легкого. Пневмомедиастинум при первичном обследовании в госпитале был обнаружен у всех 11 поступивших. Необходимо заметить, что двум раненым КТ исследование проводилось на первичном этапе эвакуации, у них наличие воздуха в средостении в протоколах исследования зафиксировано не было. Однако при первичном КТ в госпитале воздух в средостении был подтвержден. При комплексном обследовании диагностирован разрыв средней части пищевода.

В случаях разрыва верхней трети пищевода (6 наблюдений) воздух локализовался в верхнем этаже средостения у всех шести раненых. Пузырьки воздуха распределялись диффузно, занимая передний и задний отделы, а в трех наблюдениях они опускались в нижний этаж вдоль стенок пищевода и аорты. В этих случаях они формировали или линейные структуры и/или ограниченные скопления. При разрывах средней и нижней частей пищевода количество воздуха в средостении было заметно меньше, он локализовался только в нижнем этаже, и отображался пузырьками или отдельным ограниченным скоплением, прилежащим к пищеводу (рис. 2).

Таблица 2

Сравнение частоты выявления воздуха в грудной полости при проникающих ранениях груди и разрывах пищевода

Группы анализа	n	Распределение воздуха и частота					
		Пневмоторакс	Средостение		Связки перикарда	Подкож. эмфизема	Всего
			Верхний этаж	Нижний этаж			
Группа контроля	50	43 (86,0%)	13 (26,0%)	7 (14,0%)	11 (22,0%)	9 18,0%	43 (86,0%)
Основная группа	11	4 (36,3%)	6 (54,5%)	8 (72,7%)	5 (45,4%)	6 (54,6%)	11 (100%)
Сравнительная статистика групп							
Группа контроля и основная группа	P value	<0,001	0,003	<0,001	0,01	<0,001	1

Проникновение воздуха в переднюю связку перикарда наблюдалось в 4-х наблюдениях ранений верхней части пищевода (рис. 3) и отсутствовало при ранениях средней и нижней частей. Подкожная эмфизема также была характерна только для ранений верхней части пищевода и при этой локализации повреждения наблюдалась в 100% случаев.

Сопоставление данных основной группы с первой группой контроля показало, что при разрывах пищевода воздух в грудной полости обнаруживался в 100%, в то время как в 1-й контрольной группе – в 86%. Пневмоторакс, наличие воздуха в связках перикарда, пневмомедиастинум и подкожная эмфизема чаще и статистически достоверно наблюдались в основной группе.

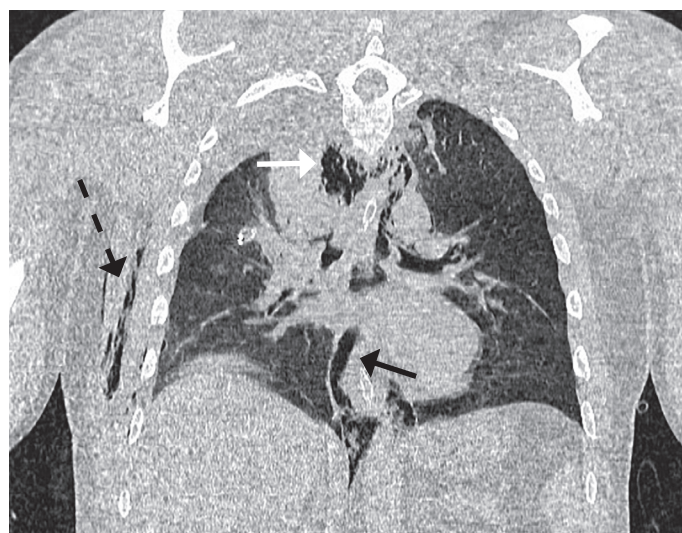
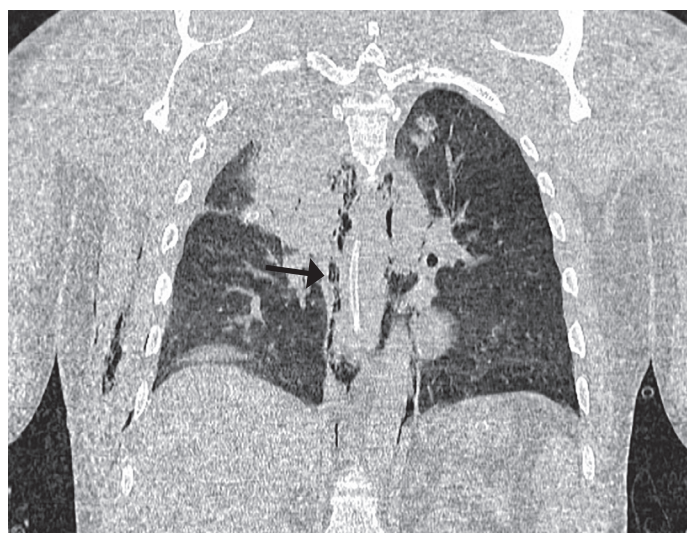


Рис. 2. Одни сутки после МВ проникающего ранения груди, ушиб верхней доли правого легкого. Полный разрыв пищевода на уровне верхней трети. Средостение расширено. Скопление пузырьков воздуха в верхнем этаже средостения (белые стрелки), и проникновение на нижний этаж (черные стрелки). Подкожная эмфизема (пунктирная стрелка)

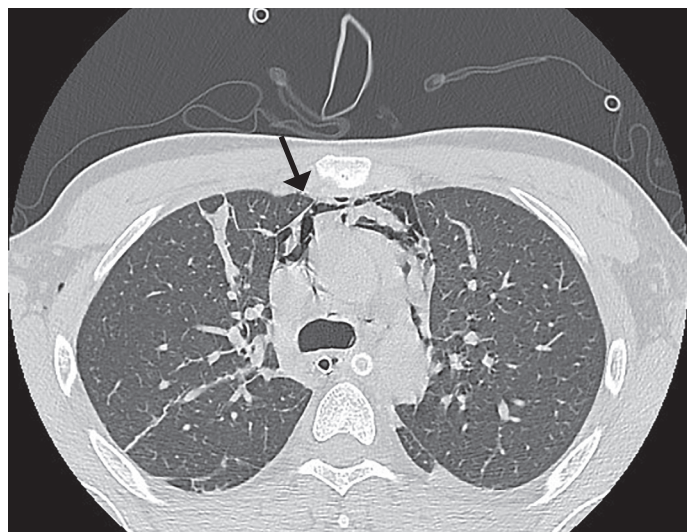


Рис. 3. Двое суток после полного разрыва верхней трети пищевода. В верхней передней связке перикарда определяется большое скопление воздуха (стрелка). Воздух проникает в фиброзный листок перикарда (черная стрелка) и в нижнюю переднюю связку (пунктирная стрелка)

Понятно, что показанные в таблице 2 различия, взятые в отдельности, не помогут диагностике, поскольку распространение воздуха зависит от многих факторов, это интервал времени после ранения, наличие плевральных дренажей, наличие трахеостомической трубки и, возможно, уровня разрыва пищевода. В этой связи в основной группе было изучено распределение воздуха в зависимости от уровня разрыва пищевода и времени, прошедшего после ранения. Результаты показаны в таблице 3.

Из анализа представленных в таблице 3 наблюдений распределения воздуха в средостении и в мягких тканях грудной клетки можно заключить, что воздух в средостении появлялся во всех случа-

Таблица 3

Частота распределения воздуха в грудной полости в зависимости от уровня разрыва пищевода

Локализация разрыва пищевода	Распределение воздуха в грудной полости (n=11)				
	Пневмомедиастинум		Пневмоторакс	Верхняя связка перикарда	Подкожная эмфизема
	Верхний этаж	Нижний этаж			
Верхняя часть	6 54,5%	3 27,2%	1 9,0%	4 36,%	6 54,5%
Средняя часть	0	2 18,2%	2 18,2%	0	0
Нижняя часть	0	3 27,2%	1 9,0%	0	0
Всего	6 54,5	8 72,7%	4 36,3%	4 36,3%	6 54,6%

ях перфорации пищевода и достоверно превалировал над группой контроля. При разрывах верхнего отдела пищевода наблюдалось большее скопление воздуха, он локализовался преимущественно в верхнем этаже и в 3-х наблюдениях распространялся на нижний этаж. При ранениях среднего и нижнего отделов пищевода воздух в средостении присутствовал минимально. Выявляемый при первичном исследовании пневмоторакс был небольшим и чаще обнаруживался при ранениях нижнего этажа средостения (в трех наблюдениях из пяти). Сопоставление выявленных закономерностей со временем прошедшем после ранения показало, что, несмотря на выполнение КТ в день поступления в госпиталь, время с момента получения ранения в пяти наблюдениях соответствовало интервалу от 1 до 3 суток, а в шести - от 5 до 14 суток. Необходимо подчеркнуть, что у всех раненых плевральные полости были дренированы. Сравнение частоты выявления и распределения воздуха у раненых основной и контрольной групп в зависимости от времени, прошедшего с момента ранения, показало, что обнаруженные различия объяснялось временным фактором. Все случаи большого скопления воздуха у раненых в контрольной группе соответствовали временному интервалу от ранения до КТ исследования 1- 3 суток. При большем временном интервале воздух уходил из средостения, в ряде случаев задерживался подкожно или в связках перикарда. В группе раненых с разрывами пищевода приток воздуха в средостение осуществлялся небольшими порциями и был постоянный, поэтому его присутствие в средостении было длительным. Прове-

денный анализ позволяет заключить, что признак «скопление воздуха в средостении» всегда нужно рассматривать с учетом временного фактора, хотя во всех случаях он указывает на возможную перфорацию пищевода. Достоверность указанного признака значительно возрастает в случаях обнаружения изолированного скопления в нижнем этаже заднего средостения (т.е. при отсутствии воздуха в других отделах средостения). Исключение составляют случаи изолированного присутствия воздуха в нижнем отделе задней висцеральной связки перикарда и в нижней грудинной связке перикарда. В указанные места воздух может проникать после ранений живота или операций на брюшной полости и забрюшинном пространстве.

Выводы

1. В каждом случае проведения КТ раненым с проникающими ранениями груди, осматривая средостение, необходимо обращать внимание на скопления и распределение газа.
2. При разрывах верхнего отдела пищевода обычно наблюдается большее скопление воздуха, при разрывах среднего и нижнего отделов объем воздуха, как правило, невелик, и воздушные пузырьки изолированно скапливались в нижнем этаже средостения.
3. Полученные результаты необходимо увязывать со временем от момента ранения. Наличие даже минимального изолированного скопления воздуха в средостении в нижнем этаже средостения в интервале более 3 суток после ранения с большой вероятностью указывает на перфорацию пищевода.

4. Обнаружение характерных для разрыва скоплений воздуха в средостении, увязанных со временем, служит абсолютным показанием к проведению референтных исследований (КТ эзофагографии или эндоскопического исследования). Срочность их проведения должна определяться хирургами и реаниматологами с учетом сопутствующих ранений и общего состояния раненого.

Литература

1. Вегнер Д.В. Сочетанная травма груди и живота и синдром взаимного отягощения. Обзор литературы // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2021. – Т.6. – №4. – С 38–50.
1. Войновский А.Ю., Шабалин Д.Р. Структура огнестрельных проникающих ранений груди в современных внутренних вооруженных конфликтах // Медицинский вестник МВД. – 2012. – (3). – С. 14–16.
1. Игнатюк А.Н., Карпицкий А.С. Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – Т.19. № 2. – С 122–128.
1. Мешков Н.А. Эпидемиология боевой патологии в вооруженных конфликтах и медицинская реабилитация участников боевых действий // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21(4). – С. 176–190.
1. Wagner R.B. Classification of parenchymal injuries of the lung // Radiology. – 1988. – Vol. 167, N 1. – P. 77–82.

Контакты авторов:

Ахиев М.И.

e-mail: akhiev@yandex.com

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.5-001.17:616.85 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2024.76.83.028

© Коллектив авторов, 2024

Алексеев А.А.^{1,2}, Филимонов К.А.¹, Бобровников А.Э.^{1,2}, Хромина С.С.²

К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Аннотация. Одной из главных задач лечения больных с ожогами является восстановление целостности кожного покрова, что не всегда возможно, особенно у тяжелообожженных, при дефиците донорских ресурсов. Целью исследования явилось улучшение результатов хирургического лечения пациентов с обширными ожогами на основе применения биотехнологических методов с использованием аутологических клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани. Проанализированы результаты лечения 21 пациента, находившихся на лечении в ожоговом центре ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России в период 2022-2023 г. Предложенный способ комбинированного применения аутологичной стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани с одномоментной аутодермопластикой расщепленным перфорированным трансплантатом, позволил добиться начала процессов краевой эпителизации в перфорационных ячейках пересаженных ауто-трансплантатов на $3,8 \pm 1,4$ суток после аутодермопластики, и полного восстановления целостности кожного покрова на $9,7 \pm 1,4$ суток, а так же снизить частоту послеоперационных осложнений на 25%.

Ключевые слова: ожоги, стромально-васкулярная фракция, аутодермопластика, мезенхимальные стволовые клетки.

Alekseev A.A.^{1,2}, Filimonov K.A.¹, Bobrovnikov A.E.^{1,2}, Khromina S.S.¹

ON THE ISSUE OF USING THE STROMAL-VASCULAR FRACTION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DEEP BURNS

¹A.V.Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Abstract. One of the main tasks of treating patients with burns is to restore the integrity of the skin, which is not always possible, especially in the severely malnourished, with a shortage of donor resources. The aim of the study was to improve the results of surgical treatment of patients with extensive burns based on the use of biotechnological methods using autologous cells of the stromal vascular fraction of adipose tissue. The results of the treatment of 21 patients who were treated at the burn center of the Federal State Budgetary Institution of the Vishnevsky Institute of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation in the period 2022-2023 were analyzed. The proposed method of combined application of autologous stromal vascular cell fraction of adipose tissue with simultaneous autodermoplasty with a split perforated graft made it possible to achieve the beginning of the processes of marginal epithelialization in the perforation cells of transplanted autografts on 3.8 ± 1.4 days after autodermoplasty, and complete restoration of the integrity of the skin on 9.7 ± 1.4 days, as well as reduce the frequency of postoperative complications by 25%.

Keywords: burns, stromal-vascular fraction, autodermoplasty, mesenchymal stem cells.

Введение. Ожоговая травма является одной из широко распространенных видов травм. Лечение обширных ожоговых поражений и их последствий дорогостоящее и трудоемкое, требует длительной госпитализации и реабилитации пострадавших. При этом одной из главных задач лечения больных с ожогами является как можно более быстрое восстановление целостности кожного покрова, что не всегда возможно, особенно у тяжелообожженных при дефиците неповрежденной кожи.

В связи с этим, по-прежнему, актуальны биотехнологические методы лечения, связанные как с применением отдельных клеток (кератиноцитов, фибробластов, стволовых клеток), так с созданием биотехнологических продуктов на их основе. Несмотря на то, что разработка биотехнологических методов лечения ран и ожогов проводится во многих крупнейших научно-исследовательских институтах мира, приемлемой альтер-

нативы аутодермопластике перфорированным кожным трансплантатом в решении проблемы нехватки донорских ресурсов при лечении обширных и глубоких ожогов, в клинической практике пока не предложено.

В последнее время стали появляться сообщения о возможности применения мезенхимальных стволовых клеток в лечении ран различного характера. Гипотезу о существовании стволовых клеток высказал в начале прошлого века гистолог, профессор военно-медицинской академии Санкт-Петербурга Александр Максимов, чьим последователем стал Александр Яковлевич Фриденштейн. В 1968-1969 г. под руководством А.Я. Фриденштейна впервые было не только доказано, что во взрослом организме существуют стволовые стромальные клетки, но также был разработан метод культивирования мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [1].

Стволовые клетки представляют собой популяцию самообновляющихся недифференцированных клеток, которые способны дифференцироваться в различные функциональные клетки [2, 3]. Такой клеточный материал легко культивируется и дифференцируется, возможно использовать, как аутологичные, так и аллогенные клетки [4].

Наиболее перспективными источниками мезенхимальных стволовых клеток для применения в регенеративной медицине считаются костный мозг и жировая ткань, хотя в научной литературе есть данные о других источниках стволовых клетках.

В 2004 г. М.Ф. Расулов с соавт. впервые сообщил о возможности использования мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в местном лечении ожоговых ран. Исследование, проведенное на крысах, показало, что использование мезенхимальных стволовых клеток уменьшает клеточную инфильтрацию, ускоряет процессы неоангиогенеза и образования грануляционной ткани. Опыт применения данных клеток при лечении пациентов с обширными ожогами кожи также показал их положительное влияние на заживление ран [5]. Однако, МСК костного мозга, получают путем аспирационной биопсии, при которой объем костного мозга крайне ограничен. Данная процедура болезненна и травматична, проводится под общей анестезией, существуют риски послеоперационных осложнений. Кроме того, при наличии обширных ран, дополнительная потеря части кроветворной ткани может усугубить течение болезни.

После того, как в начале 2000-х годов команда пластических хирургов и исследователей из Питсбургского университета под руководством Bill Futrell (приведено по Zuk P.A. с соавт. [6]) доказала, что жировая ткань является огромным источником зрелых мезенхимальных стволовых клеток, способных к дифференциации в разных направлениях, в зависимости от условий в которых они находятся, начались их активные клинические исследования. Оказалось, что клетки, выделенные из жировой ткани, более удобны относительно простоты их получения и минимальной травматизации в зоне донорского локуса при их получении [7, 8]. МСК ЖТ могут быть получены под местной анестезией при сравнительно безболезненной вакуумной липосакции подкожного жира или путем липэктомии. При этом аспират, полученный при липосакции жировой ткани, представляет собой тонко измельченную жировую ткань, состоящую в основном из жизнеспособных клеток. В аспириате могут обнаруживаться В- и Т-лимфоциты,

тучные клетки, НК-клетки, макрофаги, моноциты, стволовые кроветворные клетки и предшественники эндотелиальных клеток. Такие клеточные фракции могут быть использованы в клинической практике без стадии культивирования [9, 10]. По данным С.Б. Кузнецова с соавт. из жировой ткани может быть получено в 500 раз больше МСК, чем из костного мозга [11].

В настоящее время, гетерогенную фракцию, отделенную от стромы и адипоцитов с использованием коллагеназ, принято называть стромально-васкулярной фракцией жировой ткани (adipose-derived stromal vascular fraction, SVF) [9-12, 13] СВФ (SVF) характеризуется неоднородностью и значительной вариабельностью клеточного состава в зависимости от состояния донора, его возраста и области забора биологического материала [8, 14].

В 2018 г. Е.В. Зиновьевым с соавт. [15], было опубликовано исследование по применению аллогенных культивируемых мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при лечении ожогов кожи II-III степени. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки человека, культивированные *in vitro* в виде суспензии, вводили двукратно тяжелообожженным пациентам после ранней некрэктомии по периметру раны и субфасциально при одномоментной аутодермопластике. Полученные данные позволили авторам заключить, что местное использование МСК ЖТ в различных концентрациях дает возможность ускорения заживления ожогов II-III степеней.

Рябковым М.Г. с соавт. проведено исследование с целью оценки безопасности и эффективности биомедицинской технологии трансплантации стромально-васкулярной фракции жировой ткани для заживления ран донорской зоны у пациентов с ожогами III степени. Проведены липосакция, ферментное выделение стромально-васкулярной фракции с мезенхимальными стволовыми клетками, внутридермальное введение препарата в исследуемый участок и плацебо в контрольный участок раны донорской зоны. Эпителизация ран донорской зоны на 10-е сутки зафиксирована у всех пациентов [16].

Самойлов А.С. с соавт. (2018) во время проведения плановых хирургических обработок ожоговых поверхностей, под общим наркозом проводили аспирационную липосакцию в нижней трети передней брюшной стенки у 9 больных. Объем аспирируемой жировой ткани составлял от 150 до 250 мл, в среднем $172,8 \pm 24,5$ мл. Полученную жировую ткань отмывали, проводили ферментативную об-

работку коллагеназой, центрифугировали и получали стромально-васкулярную фракцию (СВФ) ЖТ. Далее пациентам в асептических условиях во время аутодермопластики осуществляли введение суспензии жизнеспособных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани в количестве 15×10^6 или 10×10^6 в объеме 2-4 мл суспензии в 10-15 точек вокруг каждой раневой поверхности. На 25 ± 5 сутки после операции пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Отмечалось полное восстановление утраченных кожных покровов с хорошим косметическим и функциональным результатом, патологические рубцы отсутствовали [17]. Однако авторы в своих наблюдениях использовали для аутодермопластики неперфорированные кожные трансплантаты у больных с ограниченными по площади ожогами, сравнительного изучения эффективности аутодермопластики с использованием СВФ и традиционного метода не проводилось.

С учетом вышеизложенного, остается актуальным дальнейшее изучение вопроса эффективности применения трансплантации аутологичных клеток СВФ при аутодермопластики трансплантатами с большим коэффициентом перфорации (1:6) у больных с обширными, глубокими ожогами.

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения пациентов с обширными ожогами на основе применения биотехнологических методов с использованием аутологичных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани.

Материалы и методы. В ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России проводится разработка биотехнологических эффективных методов лечения у больных с обширными ожогами с использованием СВФ. В частности, проводится сравнение результатов применения аутодермопластики кожными трансплантатами с коэффициентом перфорации 1:6 в комбинации с аутологичными клетками СВФ и без применения последних у больных с обширными и глубокими ожогами. К настоящему времени в исследование включен 21 пациент. Средний возраст пациентов составил $39,5 \pm 4,3$ лет, общая площадь ожоговых ран в среднем равнялась $43,2 \pm 1,7\%$ поверхности тела (п.т.), площадь глубокого ожога составила $25 \pm 3,2\%$ п.т.

Результаты. Больные разделены на две группы: основная группа (11 больных), которым производилась аутодермопластика расщепленными сетчатыми кожными аутоотрансплантатами с перфорацией ячеек 1:6 в комбинации с инъекционным методом введения аутологичных клеток СВФ и группа

сравнения (10 больных), которым выполнялась стандартная аутодермопластика расщепленными перфорированными трансплантатами с коэффициентом перфорации 1:6.

Пациентам, во время перевязки под общим наркозом, выполнялась шприцевая липосакция с целью забора липоасpirата в объеме от 100 до 150 мл. Полученную жировую ткань, в соответствии с разработанным протоколом, отмывали, проводили ферментативную обработку коллагеназой, центрифугировали и выделяли стромально-васкулярную фракцию. При выполнении хирургического этапа, после иссечения грануляционной ткани проводилась аутодермопластика трансплантатом с коэффициентами перфорации 1:6 в комбинации с трансплантацией аутологичных клеток СВФ инъекционным методом через перфорационные ячейки. Интрадермально вводилось от 0,05 до 0,1 мл раствора СВФ на $1-2 \text{ см}^2$. В группе сравнения начало эпителизации перфорантных ячеек (1:6) отмечалось на $5,6 \pm 2,7$ сутки, в то время, как в основной группе, начало эпителизации ячеек кожных трансплантатов было зафиксировано к $3,8 \pm 1,4$ ($p < 0,05$) суткам, а окончательное приживление трансплантатов, при отсутствии послеоперационных осложнений, было отмечено на $9,7 \pm 1,4$ ($p < 0,05$) сутки. При этом частота послеоперационных осложнений у пациентов исследуемой группы уменьшилась до 15%, а в группе сравнения составила 27%.

С целью иллюстрации эффективности применения предложенного способа комбинированной аутодермопластики перфорированным трансплантатом с аутологичными клетками стромально-васкулярной фракции приводим клиническое наблюдение.

Пациент Г, 27 лет с ожогом пламенем I-II-III степени 40% п.т. (III ст. – 30% п.т.) На 14-е сутки после травмы, на фоне комплексного лечения выполнена хирургическая некрэктомия ожоговых ран. На 30-е сутки после травмы произведен забор липоасpirата для получения стромально-васкулярной фракции (рис. 1). На 31-е сутки произведена хирургическая обработка гранулирующих ран нижних конечностей с одномоментной аутодермопластикой расщепленным трансплантатом на площади 10% п.т. трансплантатом кожи с коэффициентом перфорации 1:6. При этом на левой нижней конечности выполнялась аутодермопластика в комбинации с инъекционным введением суспензии аутологичной стромально-васкулярной фракции, концентрация клеток (128,7 млн кл. в 14 мл) на площади 5% п.т. (рис. 2) На правой нижней конечности

для сравнительного изучения так же на площади 5% п.т. выполнена традиционная аутодермопластика. В первом случае, появление эпителизации в ячейках зафиксировано на 3-е сутки (рис. 3), тогда как на сравнительном участке начало эпителизации отмечалось на 4-5-е сутки (рис. 4). Полное приживление аутотрансплантата с эпителизацией перфорированных ячеек на участке с трансплантацией СВФ отмечалась на 7-8-е сутки, тогда как во втором случае на 10-

12-е сутки. Послеоперационных осложнений (инфицирования и лизиса) не было отмечено.

Представленное клиническое наблюдение показывает как этапность с принципами выполнения, так и эффективность предложенной методики трансплантации минимально манипулированных клеток стромально-васкулярной фракции в комбинации с аутодермопластикой перфорированным трансплантатом у пациентов с ожоговой травмой.



Рис. 1. Забор липоасpirата



Рис. 2. Трансплатнация суспензии СВФ



Рис. 3. Вид ран на 7-е сутки после аутодермопластики в комбинации с СВФ



Рис. 4. Вид ран на 7-е сутки после аутодермопластики без применения СВФ

Профилактическая медицина

Preventive medicine

УДК 377.1:614.88

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2024.27.82.029

© Коллектив авторов, 2024

Какурин О.В., Станкевич В.Р., Иванов Ю.В., Величко Е.А.

ОРГАНИЗАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ СИСТЕМЫ ОБУЧЕНИЯ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Аннотация. Увеличение числа чрезвычайных ситуаций, острых состояний и травм, делает проблему обучения различных категорий населения навыкам оказания первой помощи пострадавшим чрезвычайно актуальной и важной. Цель работы – разработка организационной модели распространения системы навыков оказания первой помощи среди населения. Для этого была выполнена экспертная оценка необходимости модернизации процесса обучения навыкам оказания первой помощи рядовыми гражданами, а также проведена сравнительная оценка базового уровня знаний у повторно прошедших курсы по первой помощи. Использованные методы исследования: анкетирование, аналитический, статистический, социологический. Необходима единая система подготовки и аккредитации преподавателей на базе образовательного центра первой помощи, которым может стать одна из образовательных организаций, проводящих курсы по первой помощи, укомплектованная квалифицированными специалистами, имеющими необходимые знания и практический опыт.

Ключевые слова: первая помощь, система обучения, организационная модель, анкетирование.

Kakurin O.V., Stankevich V.R., Ivanov Y.V., Velichko E.A.

ORGANIZATIONAL MODEL OF THE FIRST AID TRAINING SYSTEM

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency

Abstract. The increase in the number of emergencies, acute conditions and injuries makes the problem of teaching first aid skills to victims to various categories of the population extremely relevant and important. The purpose of the work is to develop an organizational model for the dissemination of first aid skills among the population. For this purpose, an expert assessment of the need to modernize the process of teaching first aid skills to ordinary citizens was carried out, as well as a comparative assessment of the basic level of knowledge of those who have repeatedly completed first aid courses. The research methods used are: questionnaire, analytical, statistical, sociological. A unified system of teacher training and accreditation is needed on the basis of an educational first aid center, which can be one of the educational organizations conducting first aid courses, staffed by qualified specialists with the necessary knowledge and practical experience.

Keywords: first aid, training system, organizational model, questionnaire

Введение. Оказание первой помощи (ПП) – это одна из основных компетенций по сохранению здоровья и жизни пострадавшего от действия различных опасных и вредных техногенных, природных и социальных факторов, а также при неотложных состояниях [1]. Внезапные, жизнеугрожающие ситуации могут произойти с человеком на глазах у очевидцев, которые не всегда могут быть готовы оказать первую помощь - из-за неуверенности в своих действиях или боязни быть наказанными за некорректные действия. До настоящего времени, например, значимый процент смертей при дорожно-транспортных происшествиях или от сердечно-сосудистых заболеваний происходит до приезда бригады скорой медицинской помощи (СМП) [2, 3]. Важно отметить, что до приезда бригады СМП практически никто из находящихся рядом с пострадавшим людей не занимается борьбой

за сохранение жизни и здоровья пострадавшего, тогда как именно в этот достаточно короткий промежуток времени и определяется судьба большинства пострадавших. Пока бригада СМП находится в пути, нарушения в организме пострадавшего при тяжелых травмах быстро нарастают и усугубляют его состояние. Как правило, действия, выполняемые очевидцами, ограничиваются только вызовом бригады СМП [4].

Проведенный социологический опрос показал, что большинство граждан (60,7%) не считает оказание ПП своей задачей. Основными причинами, по которым граждане не готовы оказывать ПП являются отсутствие знаний и практических навыков (82,1%), боязнь навредить пострадавшему (67,6%), боязнь юридической ответственности (63,5%), отсутствие средств для оказания первой помощи (51,3%) [3].

В связи с увеличением в последнее время числа возникновения чрезвычайных ситуаций с большим числом пострадавших, острых состояний и травм, подготовка различных категорий населения по вопросам оказания первой помощи (ПП) является очень важным вопросом. Статистические исследования, проведенные в России, показывают, что из 70% нуждающихся в ПП при различных состояниях только 2% она была оказана [5]. Своевременное и правильное действие родственников, коллег, прохожих, педагогов по оказанию ПП при состояниях, сопровождающихся ухудшением состояния здоровья человека, позволяет не только улучшить результаты лечения, но и зачастую спасти человеческую жизнь [4]. Однако зачастую обучение навыкам оказания ПП проводится по неутвержденным, либо устаревшим учебно-методическим материалам [6,7]. До сих пор не существует законодательно закрепленной системы подготовки населения к оказанию ПП, что тормозит распространение знаний и навыков в данной области [8].

Цель исследования: разработка организационной модели распространения системы навыков оказания ПП среди населения.

Материалы и методы. Для разработки организационной модели была выполнена: экспертная оценка необходимости модернизации процесса обучения навыкам оказания ПП рядовыми гражданами, а также проведена сравнительная характеристика оценки базового уровня знаний по ПП у повторно прошедших курс ПП по предложенной нами методике.

С целью изучения экспертного мнения о необходимости модернизации процесса обучения навыкам оказания ПП рядовыми гражданами было опрошено 188 лиц, занимающих руководящие должности в сфере здравоохранения (главный врач/заместитель главного врача) и проходивших сертификационные циклы на кафедрах общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова и Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с января 2023 г. по март 2024 г. Возраст респондентов составил от 35 до 65 лет, из них 86 мужчин и 102 женщины. Всем экспертам было задано 8 вопросов (метод анкетирования):

- 1) необходимые сроки оказания ПП;
- 2) оценка существующих знаний и имеющихся навыков населения по оказанию ПП;
- 3) знания организаторов здравоохранения о наличии организаций, проводящих обучение навыкам оказания ПП в РФ;

- 4) наличие единой программы обучения навыкам оказания ПП в РФ;

- 5) выбор категории лиц, нуждающихся в освоении навыков оказания ПП;

- 6) необходимость создания унифицированного курса обучения населения навыкам оказания ПП;

- 7) самооценка организаторов здравоохранения своих возможностей в оказании ПП;

- 8) наличие юридической защищенности лиц, оказывающих ПП по мнению руководителей медицинских организаций.

Для проведения сравнительной характеристики оценки базового уровня знаний по ПП у повторно прошедших курс ПП были изучены отдаленные результаты обучения на курсах ПП, проведенные по нашей методике, с обязательным использованием симуляционного оборудования. Опрашивались студенты средних и высших учебных заведений (колледжи, институты, всего 87 респондентов), спустя 12-24 месяца после пройденного курса.

По результатам экспертной оценки необходимости модернизации процесса обучения навыкам оказания ПП рядовыми гражданами и сравнительной характеристики оценки базового уровня знаний по ПП у повторно прошедших курс ПП по предложенной методике, разработана организационная модель распространения системы навыков ПП среди населения.

Использованные методы исследования: анкетирование, аналитический, статистический, социологический.

Результаты исследования. При изучении мнения экспертов о необходимых сроках оказания ПП (1 вопрос) были получены следующие данные. О необходимости оказания ПП на месте происшествия высказались 93,1% опрошенных (175 человек). Девять человек, считали, что к ПП необходимо приступать в машине скорой помощи, либо в стационаре, что составляет 4,8%. То есть, эти респонденты абсолютно неверно толковали понятие «первая помощь». Остальные 2,1% опрошенных (4 человека) неверно поняли вопрос, либо не ответили на него. Таким образом, можно сделать вывод, что 6,9% респондентов ошибочно считают возможным проведение мероприятий ПП не на месте происшествия, а на других этапах эвакуации, ставя под сомнение саму необходимость ПП.

При ответе на 2 вопрос (оценка знаний и имеющихся навыков населения об оказании ПП) выяснилось, что лишь 4,8% организаторов здравоохранения (9 человек) считает, что население в до-

статочном объеме владеет знаниями об оказании ПП. При этом, только 3,2% ответивших (6 человек) были уверены, что каждый гражданин способен оказать ПП на месте происшествия. Интересен тот факт, что всего 13,3% организаторов здравоохранения (25 человек) утверждали, что каждый медицинский работник всегда в состоянии оказать качественную ПП на месте происшествия. 41 опрошенный, что составляет 21,8%, ответили, что знания населения по ПП только частично соответствуют требованиям к ее оказанию. А 76,6% (144 респондентов) оценили знания населения по ПП как неудовлетворительные. 83,5% опрошенных (157 человек) согласны с необходимостью акцентирования обучения навыкам оказания ПП в системе образования.

При оценке знаний организаторов здравоохранения о наличии организаций, проводящих обучение навыкам оказания ПП в РФ (вопрос 3), респонденты могли самостоятельно дать несколько ответов одновременно. Ответы распределились в следующем порядке (табл. 1).

Интересен тот факт, что 22,3% организаторов здравоохранения (42 человека) затруднилось ответить, какие организации обучают население навыкам оказания ПП. Нелепы, на наш взгляд, предположения респондентов о том, что навыкам ПП обучают в ЖЭКах или Министерстве здравоохранения РФ.

Ответ на 4 вопрос касался мнения экспертов о наличии единой программы обучения навыкам оказания ПП в РФ. Лишь 6,3% опрошенных (12 респондентов), заявили о наличии в РФ единой программы обучения навыкам оказания ПП. Из них 10, полагали о необходимости создания такового.

7,5 % респондентов (14 человек) ответило, что каждая организация, проводящая обучение населения навыкам оказания ПП, имеет собственную программу обучения, которая, вероятно, может отличаться от программ других организаций.

А 86,2% опрошенных (162 человека) были уверены в отсутствии единой программы обучения населения навыкам оказания ПП.

В одном из вопросов анкеты (5 вопрос) респондентам предлагалось выбрать категории лиц, нуждающихся в освоении навыков ПП. О необходимости обучения всех категорий гражданского населения, высказался 91% экспертов (171 опрошенный).

Лишь 9% (17 человек) респондентов предлагали обучать выборочно: либо учащихся средних школ, либо студентов медицинских училищ и ВУЗов, либо сотрудников милиции, МЧС, военнослужащих, либо водителей и прочих работников транспорта. Таким образом, и в этом вопросе не было получено единодушного мнения экспертов. К сожалению, это свидетельствует об отсутствии совершенности системы распространения знаний по ПП.

Таблица 1

Организации, обучающие навыкам первой помощи (по мнению организаторов здравоохранения)

№	Название обучающей организации	Количество ответов	% ответов
1.	Учреждения среднего образования	92	48,9
2.	Учреждения ГО и ЧС	83	44,1
3.	Учреждения высшего образования	60	31,9
4.	Автошколы	31	16,5
5.	Красный	28	14,9
6.	Медицинские организации	21	11,2
7.	ДОСААФ	5	2,7
8.	Вооруженные силы	5	2,7
9.	Министерство здравоохранения	4	2,1
10.	Предприятия	3	1,6
11.	ЖЭК	1	0,5
12.	Затруднилось ответить	42	22,3

В ответе на 6 вопрос оценивалось мнение экспертов о необходимости создания унифицированного курса обучения населения, навыкам оказания ПП. На необходимость специального курса обучения населения, навыкам оказания ПП указало подавляющее большинство экспертов – 94,2% (176 человек). Однако 5,3% высказали мнение, что такой курс создать невозможно. И только один из всех организаторов здравоохранения посчитал, что не имеет смысла обучать навыкам ПП население, в условиях развитой современной медицины.

При самооценке своих возможности в оказании ПП (7 вопрос) почти все респонденты – 98,2% утверждали, что способны оказать ПП (185 человек). И лишь 1,8% экспертов организации здравоохранения (3 человека) заявили, что предоставили бы оказание ПП своим подчиненным.

При ответе на 8 вопрос мнение руководителей медицинских организаций о наличии юридической защищенности лиц, оказывающих ПП распределились следующим образом. 79,2% респондентов – 149 человек, считали, что законодательная база недостаточно совершенна, чтобы оказывающий ПП чувствовал себя защищено и был бы мотивирован к ее оказанию.

18,1% ответивших – 34 человека, полагали, что оказывающий ПП строго ограничен рамками закона в своих действиях.

Удивительно, но 3 (1,6%) организатора здравоохранения ответили, что не медицинский работник не должен вообще прикасаться к пострадавшему. А 2 (1%) респондента, посчитали, что оказывающий ПП гражданин юридически неприкосновенен.

Таким образом, методом экспертной оценки было установлено, что в настоящее время законодательная база недостаточно совершенна, чтобы оказывающий ПП чувствовал себя защищено и был бы мотивирован к ее оказанию. При этом на необходимость оказания ПП на месте происшествия настаивали 93,1% респондентов, однако ряд экспертов высказали сомнение (13,3%) в том, что каждый медицинский работник всегда в состоянии оказать качественную ПП на месте происшествия и лишь 9 % от общего числа опрошенных считает, что население в достаточном объеме владеет необходимыми знаниями для оказания ПП.

Помимо изучения результатов анкетирования лиц, занимающих руководящие должности в сфере здравоохранения, был проведен анализ отдаленных результатов обучения на курсах ПП, по разработанной нами методике и с обязательным

использованием симуляционного оборудования. Опрос был проведен среди учащихся, спустя 12-24 месяца после пройденного курса.

На повторный курс обучения ПП пришло 87 человек. Количество правильных ответов, при входном контроле знаний, в данной группе составило 1033. Средняя величина правильных ответов в данной группе оказалась равна 11,87, (79,13% от возможного), что выше исходного уровня знаний на 36% (средняя величина правильных ответов повторного курса 79,13%, средняя величина исходного уровня знаний – 43,1%).

При анализе полученных данных по критерию Стьюдента установлена статистически достоверная разница ($p < 0,05$) в знаниях у обучающихся впервые (включая медработников) и группы, проходившей ранее предлагаемый курс ПП по используемой нами методике. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности методики предлагаемого курса ПП, с использованием симуляционного оборудования, что обеспечивает лучшее усвоение и более длительное сохранение приобретенных знаний и навыков по данному предмету.

После проведенных нами исследований, изучив мнение экспертов в области организации здравоохранения о необходимости модернизации процесса обучения навыкам оказания ПП рядовыми гражданами и проведя сравнительную оценку базового уровня знаний по ПП у повторно прошедших курс ПП мы остановились на следующей организационной модели распространения системы навыков ПП среди населения (рис. 1).

Системообразующим элементом представленной организационной модели, является образовательная организация, деятельность которой обеспечивается наличием совокупности следующих обязательных частей:

- педагогический состав, аккредитованный для преподавания дисциплины «первая помощь»;
- учебная литература, соответствующая современным представлениям о ПП, регулярно обновляемая, не реже 1 раза в 5 лет (или чаще, в зависимости от сроков пересмотра алгоритмов ПП);
- адаптированный учебно-методический комплекс, включающий в себя дидактический материал, симуляционное оборудование, необходимое количество расходных материалов.

По нашему мнению, подготовкой преподавательского состава должна заниматься профессиональная медицинская ассоциация, в сферу практи-

ческих интересов которой будут включены вопросы ПП. В эту ассоциацию должны входить представители медицинских специальностей, подготовка по которым включает разделы дисциплины ПП: хирургия, реаниматология, травматология и др. Кроме того, на профессиональную медицинскую ассоциацию по ПП должна быть возложена: подготовка учебно-методических рекомендаций, аккредитация педагогов, утверждение образовательных программ, а также осуществление координирующей и контролирующей функции.

Непосредственное руководство деятельностью профессиональной медицинской ассоциации должен осуществлять соответствующий департамент министерства здравоохранения. Кроме того, необходимо своевременное внесение изменений (при необходимости), разработка соответствующих нормативно правовых актов по вопросам организации оказания ПП, отвечающие современным требованиям медицинской науки. Таким образом, нормативно-правовая база должна защищать как пострадавшего, так и лица, оказывающего ПП.

Заключение. С учетом проблем оказания ПП, их межведомственного характера и высокой социальной значимостью, необходимо создание единого нормативного документа, определяющего права и ответственность граждан по оказанию ПП, объем и порядок ее оказания. Кроме того, необходима единая система подготовки и аккредитации преподавателей на базе образовательного центра ПП, которым может стать одна из образовательных организаций, проводящих курсы по ПП, укомплектованная квалифицированными специалистами, имеющими необходимые знания и практический опыт.

При изучении результатов анкетирования руководителей здравоохранения, выявлено абсолютное мнение, которое отражает необходимость создания универсального курса ПП, с единым алгоритмом действия, подобным принятому в странах Европейского Союза, США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, и др. странах – BLS (Basic Life Support). Создание и разработку программ обучения населения навыкам оказания ПП следует рассматривать как динамичный развивающийся процесс, соот-



Рис. 1. Организационная модель системы распространения навыков оказания первой помощи

ветствующего уровню достижений современных медицинских знаний. Следует совершенствовать программы обучения ПП медицинских работников на до-, и последипломном уровне с целью обеспечения их своевременной адаптации к изменениям в подходах оказания ПП.

При формировании учебной программы для расширения навыков оказания ПП целесообразно учитывать 4 основных момента: определение целевой группы обучения; подбор педагогов, обеспечивающих максимальную эффективность образовательного процесса; подготовка учебно-методического комплекса; мониторинг эффективности учебной программы с точки зрения достижения ее целей. При проведении занятий по ПП для обеспечения наилучшего усвоения знаний необходимо шире использовать индивидуальный подход к обучающемуся и возможности симуляционного оборудования: манекены для реанимации, симуляторы травм и др., в рамках образовательных программ, соответствующих современным общепризнанным международным стандартам.

Литература

1. Пискунова В.В. Обучение первой помощи в ВУЗе как компонент педагогики безопасности // Вестник Прикамского социального института. 2023. Т.96. №3. - С. 90-93.
2. Гаязетдинова А.Э., Мелякова О.А. Организация обучения оказания первой помощи // Аграрное образование и наука. 2022. №4. С. 9-14.
3. Дежурный Л.И., Закурдаева А.Ю., Гуменюк С.А., Колодкин А.А. Опыт профильной комиссии Минздрава России по направлению «первая помощь» по совершенствованию перечня мероприятий по оказанию первой помощи: организационно-правовой аспект // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2024. №1. С. 667-682. doi: 10.24412/2312-2935-2024-1-667-682
4. Гигаль А. Обучение населения правилам оказания первой помощи и волонтерское движение // Первая помощь – 2020: Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции (в соответствии с планом научно-практических мероприятий МЗ РФ), 9-10 октября 2020 года / Под редакцией Л.И. Дежурного. Москва: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2020. С. 54-58.
5. Биркун А.А., Дежурный Л.И. Нормативно-правовое регулирование оказания первой помощи и обучения оказанию первой помощи при внегоспитальной остановке сердца // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2021. Т.1. №10. С. 141-152. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-141-152.
6. Яковлева Е.В., Фролов А.С. Рассмотрение современных методов обучения оказания первой помощи пострадавшим, на примере использования программного обеспечения – «СПЭК. Первая помощь» // Вестник сельского развития и социальной политики. 2020. Т.27. №3. – С. 38-43.
7. Кузнецова Т.Ю., Коротких В.А. Эффективность использования симуляционных тренажеров при обучении первой помощи учащихся // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. С. 103-110.
8. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323 [принят Гос. Думой 01.11.2011] (редакция, действующая с 11 января 2023 года) // Электронный фонд «Кодекс» URL: <https://docs.cntd.ru/document/902312609> (дата обращения: 24.02.2023).

Контакты авторов:

Величко Е.А.

e-mail: velichko_eugen@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 614.2

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2024.86.76.030

© Коллектив авторов, 2024

Полухин К.И.¹, Масликов А.Т.², Нассиф У.², Толстых А.А.²

ОПРОСНИК ПО КУЛЬТУРЕ БЕЗОПАСНОСТИ (AHRQ): ВАЛИДАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

¹ Тамбовское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Рассказовская центральная районная больница». Отделение скорой помощи² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина». Кафедра общественного здоровья и здравоохранения

Аннотация. В статье представлены результаты валидации опросника по культуре безопасности (AHRQ) с выявлением соответствия его содержания предложенной иерархической модели безопасности пациентов. Так же были изучены точки приложения опросника в рамках личного, группового и сетевого подходов социологии. Валидация Опросника по культуре безопасности (AHRQ) на соответствие иерархической модели безопасности пациентов была проведена с помощью метода экспертного интервью и метода экспертных оценок.

Ключевые слова: культура безопасности, медицинская организация, экспертная оценка.

Polukhin K.I.1, Maslikov A.T.2, Nnassif O.2, Tolstyh A.A.2

CULTURAL SAFETY QUESTIONNAIRE (AHRQ): VALIDATION AND SOCIOLOGICAL ASPECTS OF APPLICATION IN MEDICAL ORGANIZATIONS

¹ Tambov Regional State Budgetary Institution of Health Protection «Rasskazovo central district hospital». Emergency department² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tambov State University named after G.R. Derzhavin. Department of Public Health and Healthcare

Abstract. The article presents the results of the validation of the cultural safety questionnaire (AHRQ) with the identification of its compliance with the requirements of the hierarchical model of patient safety. The points of view of the applications of the questionnaire within the framework of the personal, group and network approach of sociology were also considered. Validation of the Cultural Safety Questionnaire (AHRQ) in the direction of the hierarchical model of patient safety was carried out using the method of expert interviews and the method of expert assessments.

Keywords: safety culture, medical organization, expert assessment

Введение. Согласно руководству стандарта JCI (Joint Commission International), медицинская организация должна на регулярной основе оценивать уровень и параметры безопасности в медицинской организации, для чего используются опросники HSPSC (AHRQ, 2004) и SAQ. В случаях, когда в медицинских организациях не организован сбор информации об инцидентах и их разбор, у персонала формируется чувство «мнимого благополучия», не соотносящееся с реальным положением дел (Абдувохидов 2021). В связи с этим возникает необходимость не только понимания того, на какие области безопасности направлены те или иные опросники (в частности – Опросник по культуре безопасности), но и в рамках какой концепции рассматривать результаты, поскольку от их интерпретации зависит адекватность и эффективность управленческих решений, принимаемых с целью улучшения качества и безопасности медицинской деятельности.

Цель работы. Провести валидацию опросника по культуре безопасности (AHRQ) с выявлением соответствия его содержания предложенной иерархической модели безопасности пациентов; изучить точки приложения опросника в рамках

личностного, группового и сетевого подходов социологии.

Материалы и методы. В основу опросника по культуре безопасности пациентов HSPSC (AHRQ), положена идея изучения культуры безопасности и реального отношения персонала к проблеме регистрации нежелательных явлений, возникающих при оказании медицинской помощи, полномасштабного отслеживания инцидентов.

Валидация Опросника по культуре безопасности (AHRQ) (сам опросник представлен в монографии Ройтберг Г. Е. и соавт. (Ройтберг 2018)) на соответствие иерархической модели безопасности пациентов была проведена с помощью метода экспертного интервью и метода экспертных оценок. Эта социологическая методика позволяет получить количественную и качественную информацию, которая напрямую зависит от бэкграунда экспертов: образования, должности, опыта работы, места работы, участия в мероприятиях по обеспечению качества и безопасности медицинской деятельности, вовлеченность в процессы качества в МО, этических и корпоративных установок (Верификация 2018).

В качестве экспертов приглашены 27 сотрудников МО Тамбовской области, занимающих руководящие должности (руководитель МО, заместитель руководителя МО, руководитель подразделения МО). Эксперты получили задание оценить возможности опросника по культуре безопасности (AHRQ) и соответствие его разделов (информации, получаемой при анкетировании) иерархической структуре безопасности пациентов в МО. Эксперты ставили оценки в каждой категории по 100-балльной шкале, где 0 – полное несоответствие, а 100 – полное соответствие. Также они предлагали разделы опросника, соответствующие задаче. Эксперты показали хорошую степень согласованности ($w=0,81$ при $p<0,05$).

Результаты и обсуждение. В таблице 1 приведены итоги экспертной оценки. Если среднее число баллов было менее 70 (значение округлено до целого), то соответствие не принималось как значимое (расценивалось как несоответствие), также

не приняты в расчёт случаи, когда раздел опросника отметили менее 22 экспертов.

Таким образом, из оценок экспертов следует, что опросник по культуре безопасности:

- Показывает хорошие результаты (80 баллов и более) при изучении таких параметров как Концепция пациентоцентричности; Внутренний контроль качества и безопасности в МО; Концепция безопасности пациентов в МО.
- Показывает удовлетворительные результаты (70–79 баллов) при оценке параметров Восприятие мероприятий по безопасности и приверженность им; Принятые в МО модели поведения, Самоконтроль.
- Показывает низкие результаты (менее 69 баллов) при оценке параметров Ценности личности и Миссия медицинской организации.

Акторно-сетевая теория (Бруно Латур и др. (Демин 2019)) полезна для понимания того, как социальные эффекты внутри медицинского сооб-

Таблица 1

Результаты усреднения оценок экспертов по соответствию опросника по культуре безопасности (AHRQ) иерархической модели безопасности пациентов

		Оценка соответствия по 100-балльной шкале (среднее значение 27 экспертов)	Ранг	Раздел опросника и Кол-во экспертов отметивших соответствие разделов опросника
Индивидуальная культура безопасности	Ценности личности	68	7	Основной раздел - 23
	Восприятие мероприятий по безопасности и приверженность им	79	4	Раздел С. Коммуникации – 25 Раздел D. Сообщение об ошибках - 22
	Самоконтроль	72	6	Основной раздел - 23
Групповая культура безопасности	Принятые модели поведения	78	5	Основной раздел - 27
	Внутренний контроль качества и безопасности	82	2	Раздел F. Клиника – 25 Раздел В. Ваш непосредственный руководитель - 22
Ценности организации	Концепция безопасности пациентов	80	3	Раздел D. Сообщение об ошибках – 25 Раздел F. Клиника – 23 Раздел E. Степень безопасности пациента - 22
	Концепция пациентоцентричности	84	1	Раздел F. Клиника - 25
	Миссия организации	61	8	Раздел В. Ваш непосредственный руководитель – 22 Раздел F. Клиника - 22

щества (в частности – внутри медицинской организации) рождаются в результате взаимодействия между различными участниками сети. (Cresswell, K.M.,2010).

Концептуальный подход сетевой теории к социальной группе довольно существенно отличается от двух крайностей, принятых в других социологических концепциях, которые можно представить следующим образом:

Теории, делающие акценты на личные характеристики субъектов, независимо от других акторов, действующих в группе (атомистический подход). Такой взгляд больше концентрируется на индивидуальных психологических различиях, личностной мотивации, реакциях, не учитывая линии взаимо-

отношений в группе, а точнее, делая эти взаимоотношения вторичными, производными от индивидуальной психологической формы индивидуума. (Абрамов 2012).

Теории, смещающие внимание на группу, как актор и субъект отношений. Они не учитывают внутригрупповые отношения, влияние и динамику по другой причине – из-за представлений о группе как довольно монолитной структуре, обладающими по меньшей степени общими стереотипами реакции. В такой теории довольно жёсткая детерминация мнений и поведения членов группы не учитывает сложно направленную динамику внутригрупповых отношений (Галкина 2006).

В основе сетевой теории лежит представление о



Рис. 1. Акценты социологических исследований в медицине в зависимости от выбранной концепции

Таблица 2

Распределение вопросов из Опросника по культуре безопасности (АНРQ) в зависимости от точки приложения

Номер группы	Категория вопросов	Кол-во вопросов в опроснике	Характеристика	Пример из Опросника
1	Индивидуально-психологический подход	4	Вопросы отражают личное мнение на безопасность и этические взгляды работника	Я думаю, что серьезные ошибки не происходят в нашем подразделении по чистой случайности
2	Групповой социальный подход	26	Вопросы отражают общую культуру безопасности и поведение руководства	У нас достаточно персонала для нашего объема работы
3	Акторно-сетевой подход	12	Вопросы отражают информационный обмен, взаимодействие и взаимовлияние в конкретных условиях МО	Сотрудники поддерживают друг друга
4	Базовая информация и место работы	8	Имеет значение при углубленном социологическом анализе	Сколько часов в неделю вы работаете в организации

группе, как феномене, определяемом внутрigrупповыми взаимодействиями, которые в свою очередь опираются на культуру социализации, процессы социализации, благодаря которым и формируется группа как общность, обеспечивая единообразие норм и ценностей. (Ластовкина 2022).

Вопросы, представленные в Опроснике по культуре безопасности (АНРQ) можно разделить на четыре группы (категории), согласно логике, представленной в Таблице 2:

1. Вопросы, относящиеся к ценностям и личному отношению восприятию,

2. Вопросы, относящиеся к ценностям, миссии организации и позиции высшего руководства МО,

3. Вопросы, раскрывающие поведение медицинского работника в рамках взаимодействия внутри МО.

4. Базовая информация и место работы (рис.1);

Согласно классификации, представленной нами выше (рис.1), одно и то же событие (явление) может быть рассмотрено с трёх точек зрения (в рамках каждого из трёх социологических подходов). В соответствии с этим выбирается формулировка вопроса. Например, мы хотим сформулировать вопрос поддержки сотрудниками друг друга в сложных и неординарных ситуациях. В зависимости от точки зрения (социологической теории) мы можем иметь три различных формулировки:

- В сложных и неординарных ситуациях я всегда поддерживаю коллег (индивидуально-психологический подход).
- Руководство медицинской организации поддерживает стремление сотрудников помогать друг другу в сложных и неординарных ситуациях, поощряет соответствующее поведение (групповой социальный подход).
- Сотрудники нашей медицинской организации в сложных и неординарных ситуациях стремятся поддерживать друг друга (акторно-сетевой подход).

Всего в Опроснике 50 вопросов, включая один открытый. Итоги анализа опросника представлены в Таблице 2.

Заключение

Исходя из вышесказанного, можно отметить, что практической стороной такого разделения вопросов по точкам приложения является выработка и принятие обоснованных управленческих решений, которые учитывают реальные проблемы личности, взаимодействия/коммуникации в МО и вопросов культуры безопасности в целом, позволяя подбирать эффективные варианты решения проблемы начиная от индивидуального воздействия на работника (обучение, переобучение, перевод, увольнение, помощь в борьбе с выгоранием и т.д.),

до налаживания коммуникации и изменения поведения руководства МО.

Литература

1. Абдувохидов Х., Исмоилжонов Е., Комилов Б. Системы менеджмента качества в здравоохранении: мифы и реальность // Universum: технические науки. 2021. №9-2 (90). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/quality-management-systems-in-healthcare-myths-and-reality> (дата обращения: 10.02.2023).
2. Ройтберг Г. Е. Медицинская организация по международным стандартам качества: практическое руководство по внедрению / Г. Е. Ройтберг, Н. В. Кондратова. – М.: 2018. – 218 с. : илл.
3. Верификация и валидация имитационных моделей систем: методические указания для лабораторной работы по дисциплине «Математическое моделирование объектов машиностроения» [Электронный ресурс]: для обучающихся направления подготовки 15.03.05 Конструкторско-технологическое обеспечение машиностроительных производств всех форм обучения / сост. А. Н. Стародубов, В. В. Зиновьев, П. И. Николаев, И. С. Кузнецов; КузГТУ. – Электрон. дан. – Кемерово, 2018. – Систем. требования: Pentium IV; ОЗУ 8 Мб; Windows 95; мышь. – Загл. с экрана.
4. Демин Т.С. Бруно Латур и аналитическая эпистемология / ж. Социология власти., 2019. - Т. 31. - № 2. - С. 116-135.
5. Cresswell, K.M., Worth, A. & Sheikh, A. Actor-Network Theory and its role in understanding the implementation of information technology developments in healthcare. BMC Med Inform Decis Mak 10, 67 (2010). <https://doi.org/10.1186/1472-6947-10-67>
6. Абрамов А.П. Личность в социологических теориях: категории, концепции и принципы изучения // Гуманитарий: актуальные проблемы гуманитарной науки и образования. - 2012. - №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lichnost-v-sotsiologicheskikh-teoriyah-kategorii-kontseptsii-i-printsipy-izucheniya> (дата обращения: 13.03.2023).
7. Галкина Т. П. Малая группа как субъект деятельности социальной организации // Вестник КрасГАУ. - 2006. - №11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/malaya-gruppa-kak-subekt-deyatelnosti-sotsialnoy-organizatsii> (дата обращения: 13.03.2023).
8. Ластовкина Д.А. Сетевой подход в социологии: теоретический обзор основных направлений // Society and Security Insights. - 2022. - №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/setevoy-podhod-v-sotsiologi-teoreticheskiy-obzor-osnovnyh-napravleniy> (дата обращения: 13.03.2023).

Контакты авторов:

Полухин Кирилл Игоревич
e-mail: k656vy@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

ISSN 2658-6681



9 772658 668000



2 4 0 0 4

>