peer-reviewed scientific and practical journal

ISSN 2500-0268 (Print) ISSN 2541-9897 (Online)

научно-практический рецензируемый журнал

# ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ

№ 1(13) 2019

#### Наименование издания:

«Инновационная медицина Кубани» №1(13)/2019

#### Учредитель:

ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

#### Главный редактор:

Порханов В.А.

#### Издатель:

ООО «Кубанькурортресурс», 350000, г. Краснодар, ул. Красная,113, оф. 403

Тираж: 500 экземпляров

#### Адрес редакции:

350029, г. Краснодар, ул. Российская, 140, тел. 8 (861) 252-83-34, imk-jourmail@mail.ru, http://inovmed.elpub.ru

Журнал «Инновационная медицина Кубани» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 09.12.2015 г.

#### **Регистрационный номер:** ПИ № ФС 77-63978

#### Периодичность издания:

4 раза в год

#### Ответственный редактор:

С.А. Шевчук

E-mail: imk-journal@mail.ru

Перевод: Т.М. Поповчук

#### Адрес типографии:

ООО «Полибит 1», 350020, г. Краснодар, ул. Дзержинского, 5 Заказ № 1282 от 22.03.2019 г. Дата выхода: 27.03.2019 г.

#### Подписка

Подписку на журнал «Инновационная медицина Кубани» можно оформить в любом почтовом отделении России. Индекс издания – 43412 по каталогу «Пресса России».

Редакция журнала сообщает, что в издании соблюдаются принципы Международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee On Publication Ethics – COPE).

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных материалах несут рекламодатели.

Журнал включен в национальную информационно-аналитическую систему — Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) и зарегистрирован в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, лицензионный договор №444-08/2016.

# Инновационная медицина Кубани

Научно-практический рецензируемый журнал

 $1(13) \cdot 2019$ 

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.А. Порханов – д.м.н., профессор, академик РАН

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Е.Д. Космачева, д.м.н., профессор (Краснодар)

Г.Г. Музлаев, д.м.н., профессор (Краснодар)

А.А. Афаунов, д.м.н., профессор (Краснодар)

А.А. Воротников, д.м.н., профессор (Ставрополь)

**А.Н. Блаженко**, д.м.н., профессор (Краснодар)

**М.А. Барабанова**, д.м.н., профессор (Краснодар)

**Н.Е. Иванова**, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

М.И. Коган, д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)

В.Л. Медведев, д.м.н., профессор (Краснодар)

**Е.В. Болотова**, д.м.н., профессор (Краснодар)

**И.В. Михайлов**, д.м.н., профессор (Краснодар)

В.В. Голубцов, д.м.н., профессор (Краснодар)

**А.В. Поморцев**, д.м.н., профессор (Краснодар)

**И.М. Быков**, д.м.н., профессор (Краснодар)

**Ю.П. Малышев**, д.м.н., профессор (Краснодар)

**А.Г. Барышев,** д.м.н. (Краснодар)

**Л.В. Шульженко**, д.м.н. (Краснодар)

**К.О. Барбухатти**, д.м.н. (Краснодар)

А.Н. Федорченко, д.м.н. (Краснодар)

И.А. Пашкова, д.м.н. (Краснодар)

**Е.Ф. Филиппов**, д.м.н. (Краснодар)

**В.В. Ткачев**, д.м.н. (Краснодар)

И.С. Поляков, к.м.н. (Краснодар)

В.П. Леонов, к.т.н. (Анапа)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Л.А. Бокерия**, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

**А.А. Потапов**, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

**И.И. Затевахин**, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

**Р.С. Акчурин**, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

С.Ф. Гончаров, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

**А.М. Караськов**, д.м.н., профессор, академик РАН (Новосибирск)

**А.Ш. Хубутия**, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

**И.Н. Пронин**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва)

**В.Е. Синицын**, д.м.н., профессор (Москва) **К.Г. Жестков**, д.м.н., профессор (Москва)

П.К. Яблонский, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

П.В. Царьков, д.м.н., профессор (Москва)

В.Д. Паршин, д.м.н., профессор (Москва)

И.Е. Тюрин, д.м.н., профессор (Москва)

С.Н. Алексеенко, д.м.н. (Краснодар)

Ж. Массард, д.м.н., профессор (Страсбург, Франция)

В.Л. Зельман, д.м.н., профессор (Лос-Анджелес, США)

Р. Флорс, д.м.н., профессор (Нью-Йорк, США)

П. Голдстроу, д.м.н., профессор (Лондон, Великобритания)

П. Тома, д.м.н., профессор (Марсель, Франция)

Журнал включен ВАК РФ в Перечень ведущих научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

#### **Publication name:**

Innovative Medicine of Kuban #1(13)/2019

#### Founder:

State Public Health Budget Institution "Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital # 1", Krasnodar Region, Ministry of Public Health

#### **Editor-in-Chief:**

V. A. Porhanov

#### Publisher:

OOO "KubanKurortResurs", 350000, Krasnodar, Krasnaya street 113, of. 403

Print run: 500 copies

#### **Editorial Office Address:**

140, Rossiyskaya str., Krasnodar, 350086, Phone: +7 (861) 252-83-34, iml-jourmail@mail.ru, http://inovmed.elpub.ru

Journal "Innovative Medicine of Kuban" is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information **Technology and Mass** Communications, 09.12.2015

#### Registration number:

ПИ № ФС 77 – 63978

Published quarterly

#### **Executive editor:**

S.A. Shevchuk

E-mail: imk-journal@mail.ru

Translator: T.M. Popovchuk

#### **Printing-Office Address:**

OOO "Politbit 1", 350020, Krasnodar, Dzerzhinskogo, 5 Order # 1282, 22.03.2019 Issue date 27.03.2019

The editorial board of the journal report that in the publication the principles of the International organization «Committee on Publication Ethics» are observed (Committee On Publication Ethics - COPE).

The published materials are not to be used without written consent of the editorial board. Published materials may be other from editorial staff points of view. The advertisers are responsible for the accuracy of the information contained in advertisement.

This journal is included in the national information analysis system Russian Science Citation Index (RSCI) and is registered in Scientific electronic library eLIBRARY.RU, the license agreement No. 444-08/2016.

## Innovative Medicine of Kuban

Peer - Reviewed Scientific and Practical Journal

 $1(13) \cdot 2019$ 

#### **EDITOR-IN-CHIEF:**

V.A. Porhanov, Full Professor, Academician (Full Member) of Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine)

#### **EDITORIAL BOARD:**

**E.D. Kosmacheva**, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)

G.G. Muzlaev, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)

A.A. Afaunov, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)

A.A. Vorotnikov, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Stavropol)

A.N. Blazhenko, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)

M.A. Barabanova, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)

N.E. Ivanova, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg)

M.I. Kogan, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don)

V.L. Medvedev, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)

**E.V. Bolotova**, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)

I.V. Mikhailov, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)

V.V. Golubtsov, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar) **A.V. Pomortsev**, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)

I.M. Bykov, Dr. Sci. (Medicine) Professor (Krasnodar)

Y.P. Malyshev, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)

A.G. Baryshev, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)

L.V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)

K.O. Barbukhatti, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)

**A.N. Fedorchenko**, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)

I.A. Pashkova, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)

E.F. Philippov, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)

V.V. Tkachev, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar) I.S. Polyakov, Candidate of Sciences (Medicine), (Krasnodar)

V.P. Leonov, Candidate of Technical Sciences (Anapa)

#### **EDITORIAL COUNCIL:**

L.A. Bockeria, Academician (Full Member) of Russian Academy

of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow) **A.A. Potapov,** Academician (Full Member) of Russian Academy

of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)

I.I. Zatevakhin, Academician (Full Member) of Russian Academy

of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)

R.S. Akchurin, Academician (Full Member) of Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)

S.F. Goncharov, Academician (Full Member) of Russian Academy

of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow) A.M. Karaskov, Academician (Full Member) of Russian Academy

of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Novosibirsk)

A.Sh. Khubutiya, Academician (Full Member) of Russian Academy

of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)

I.N. Pronin, Doctor of Sciences (Medicine), Professor (Krasnodar), Corresponding Member of Rassian Academy of Sciences, Full Professor (Moscow)

**V.E. Sinitsin**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor (Krasnodar)

K.G. Zhestkov, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)

P.K. Yablonsky, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Saint Petersburg)

P.V. Tsarkov, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)

V.D. Parshin, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)

I.E. Turin, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)

S.N. Alekseenko, Doctor of Sciences (Medicine) (Krasnodar)

G. Massard, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Strasburg, France)

V.L. Zelman, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Los Angeles, USA)

R. Flores, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (New York, USA)

P. Goldstraw, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (London, Great Britain)

P. Thomas, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Marseille, France)

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals and Publications where the main scientific results, doctoral dissertations and PhD theses should be published.

#### СОДЕРЖАНИЕ

#### **CONTENTS**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ 6	ORIGINAL ARTICLES	6
<b>Д.А. Валякис, Н.В. Хачатурьян, М.В. Бодня, А.Г. Барышев, А.Н. Петровский, В.А. Порханов</b> ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЁМА ЛИМФОДИССЕКЦИИ И ХАРАКТЕРИСТИК ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА6	D.A. Valyakis, N.V. Khachaturyan, M.V. Bodnya, A.G. Barishev, A.N. Petrovsky, V.A. Porhanov LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER REGARDING VOLUME OF LYMPHODISSECTION AND CHARACTERS OF NEOPLASTIC PROCESS	6
А.А. Калинин, А.К. Оконешникова,	A.A. Kalinin, A.K. Okoneshnikova,	
А.А. Иринцеев	A.A. Irintseev	
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ФАСЕТОПЛАСТИКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОГО ФАСЕТ-СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДУГООТРОСТЧАТЫХ СУСТАВОВ	ANALYSIS OF FACETOPLASTY APPLICATION FOR ISOLATED FACET SYNDROME IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE DISEASE OF ZYGAPOPHYSIAL JOINTS OF THE LUMBAR SPINE	13
ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА13		
<b>К.С. Бенимецкая, М.П. Ячменева, С.В. Астраков, Л.В. Щербакова, Д.В. Денисова, Ю.И. Рагино, М.И. Воевода</b> СВЯЗЬ ПРОПРОТЕИН КОНВЕРТАЗЫ	K.S. Benimetskaya, M.P. Yachmeneva, S.V. Astrakov, L.V. Shcherbakova, D.V. Denisova, Y.I. Ragino, M.I. Voevoda ASSOCIATION OF PROPROTEIN CONVERTASE	
СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН 9 ТИПА (PCSK9)	SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 WITH HYPERTENSION	
С УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ	AND SMOKING	20
И СТАТУСОМ КУРЕНИЯ20		
<b>Э.А. Хакимов</b> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ28	E.A. Khakimov  ANALYSIS OF PREVENTION AND TREATMENT FOR MULTI-ORGAN FAILURE SYNDROME IN HARD BURNT PATIENTS	28
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ</b>	CLINICAL OBSERVATIONS	36
<b>В.Л. Медведев, А.С. Татевосян, Г.Д. Дмитриенко, С.С. Рябоконь, С.З. Абиян, А.А. Буданов, А.А. Лещинский</b> КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО С КОРАЛЛОВИДНЫМ КАМНЕМ ПОЧКИ	V.L. Medvedev, A.S. Tatevosyan, G.D. Dmitrenko, S.S. Ryabokon, S.Z. Abiyan, A.A. Budanov, A.A. Leschinsky COMBINED TREATMENT FOR DENDRITIC NEPHROLITHIASIS	36
<b>С.Б. Богданов, Е.В. Зиновьев, К.Ф. Османов, А.В. Каракулев, А.В. Поляков, А.А. Попов, И.М. Лопатин</b> СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ	S.B. Bogdanov, E.V. Zinoviev, K.F. Osmanov, A.V. Karakulev, A.V. Polyakov, A.A. Popov, I.M. Lopatin DEVELOPMENT OF PHYSICAL FACTORS	
В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВЫХ РАН44	IN LOCAL TREATMENT OF BURN WOUNDS	44
<b>СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ</b> 53	CASE REPORTS	53
<b>Н.А. Кириленко, Е.И. Зяблова</b> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АРТЕРИО-ВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ ШЕИ	<b>N.A. Kirilenko, E.I. Zyablova</b> CLINICAL CASE OF ARTERIO-VENOUS MALFORMATION OF NECK AS	
·	AN INCIDENTAL FINDING	53

<b>А.М. Намитоков, В.К. Зафираки, В.И. Фетисова, Е.Д. Космачёва</b> СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ: ПРОБЛЕМЫ		A.M. Namitokov, V.K. Zafiraki, V.I. Fetisova, E.D. Kosmacheva FAMILY HYPERCHOLESTEREMIA IN KRASNODAR REGION:	
И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ		ISSUES AND HOW TO SOLVE THEM	57
ЛЕКЦИИ	64	LECTURES	64
<b>К.В. Литовка, А.М. Намитоков, С.Т. Энгиноев</b> КЛАРЕНС УОЛТОН ЛИЛЛЕХАЙ: «РАБОТАТЬ ДО ИЗНЕМОЖЕНИЯ, ИГРАТЬ ДО КОНЦА!»		K.V. Litovka, A.M. Namitokov, S.T. Enginoev CLARENCE WALTON LILLEHEI: WORK TO EXHAUSTION, PLAY UP TO THE END!	64
ХРОНИКА НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ	71	CURRENT EVENTS	71
В НИИ ПРОШЛА НАУЧНАЯ ВСТРЕЧА С УЧАСТИЕМ ГЛАВНОГО ПУЛЬМОНОЛОГА РОССИИ СЕРГЕЯ АВДЕЕВА		CHIEF PULMONOLOGIST OF RUSSIA DR. SERGEI AVDEEV CAME TO SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE TO PARTICIPATE IN AN ACADEMIC CONVENTION	71
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ	72	MANUSCRIPT REQUIREMENTS	72
<b>В.П. Леонов</b> ТРЕБОВАНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОПИСАНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ИССЛЕДОВАНИЯХ		V.P. Leonov REQUIREMENTS AND RECOMMENDATIONS FOR DESCRIPTION AND USE OF STATISTICAL ANALYSIS IN RESEARCH	72



#### ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

С первых строк хочется поделиться важной новостью. Журнал «Инновационная медицина Кубани» включен в новый Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

С момента создания журнала мы ответственно подходим к процессу рецензирования. В журнале публикуются только научные работы, рекомендованные рецензентами, которые являются высококвалифицированными учеными, обладающими глубокими профессиональными знаниями и опытом работы по конкретному научному направлению. Статья не рекомендуется к публикации ввиду несоответствия требованиям, которые предъявляются к научным статьям в журнале.

Важно отметить, что с этого года изменились правила для авторов. Современные технологии, принципы формирования научных коммуникаций ставят новые задачи для издателей. Для их решения необходимо выполнять международные стандарты как по качеству публикаций, так и по требованиям к издательскому стилю. Кроме того, редакция журнала серьезно следит за выполнением требований публикационной этики.

Этот выпуск разнообразен и, надеюсь, будет полезен многим ученым-практикам. Представлены отдаленные результаты лечения больных раком желудка в зависимости от лимфодиссекции и характеристик опухолевого процесса. Хирурги-онкологи сделали вывод, что расширенная лимфодиссекция D2 позволяет добиваться хороших отдалённых результатов хирургического лечения. Исследование вертебрологов доказало, фасетопластика — эффективный малоинвазивный метод лечения изолированного фасет-синдрома, обусловленного дегенеративными заболеваниями дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника.

В статье, посвященной связи пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с уровнем артериального давления и статусом курения, доказана роль PCSK9 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и перспектива его использования в качестве биологического маркера. Данное исследование являлось первым подобным исследованием в России.

Описан интересный случай успешного комбинированного лечения пациента с коралловидным камнем (К-IY по классификации НИИ урологии) почки.

Также в этом номере представлена методика совершенствования физических факторов в местном лечении ожоговых ран. В статье приведены результаты оценки эффективности применения низкотемпературной аргоновой плазмы дугового разряда атмосферного давления при лечении ожогов кожи II и III степени.

Приглашаю к сотрудничеству на страницах журнала ученых из России и из-за рубежа. Нам есть, чем поделиться, мы с уважением и интересом готовы перенять ваш научно-практический опыт в различных областях медицины.

Главный редактор, Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, академик РАН В.А. Порханов

УДК 616.33-006.6-089

Д.А. Валякис $^{1,2}$ , Н.В. Хачатурьян $^{1}$ , М.В. Бодня $^{2}$ , А.Г. Барышев $^{1,3*}$ , А.Н. Петровский $^{1}$ , В.А. Порханов $^{1,2}$ 

# ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЁМА ЛИМФОДИССЕКЦИИ И ХАРАКТЕРИСТИК ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

⊠ \*А.Г. Барышев, ГБУЗ НИИ – ККБ, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: a.g.baryshev@mail.ru

Рак желудка остается в пятёрке «лидеров» по онкологической смертности. Расширенная лимфодиссекция D2 позволяет добиваться хороших отдалённых результатов хирургического лечения, однако важно учитывать распространённость опухолевого

процесса и другие индивидуальные особенности опухоли.

ЦЕЛЬ Изучить степень влияния различных характеристик опухоли, объёма лимфодиссек-

ции и операции на вероятность рецидива у больных с местно-распространённым ра-

ком желудка.

**МАТЕРИАЛ** Проведен анализ отдалённых результатов лечения 662 больных раком желудка с при-**И МЕТОДЫ** менением минимально допустимой лимфодиссекции D1 и расширенной лимфодис-

менением минимально допустимой лимфодиссекции D1 и расширенной лимфодиссекции D2, оперированных одной группой хирургов, а также изучены 10 различных характеристик опухолевого процесса, оказавших влияние на выживаемость больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ Применение расширенной лимфодиссекции улучшило показатели выживаемости боль-

ных при III стадии рака желудка. Основная группа больных, пролеченных с расширенной лимфодиссекцией, неизменно превосходила контрольную с ограниченной лимфо-

диссекцией по общей и безрецидивной продолжительности жизни после лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ Данный результат проявляется на любом клиническом фоне заболевания, гистологи-

ческой структуре, локализации в желудке, форме роста опухоли, глубине инвазии в стенку желудка, поражении регионарных ЛУ и стадии рака (кроме I стадии), при лю-

бом типе операции (СДРЖ, ГЭ, ТАГЭ).

Наиболее значимое отрицательное влияние на продолжительность жизни больных после лечения оказали: низкая дифференцировка опухоли, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, стадия заболевания; на длительность безрецидивного периода — стадия рака и комбинированный характер хирургического вмешательства.

Ключевые слова: рак желудка, расширенная лимфодиссекция, выживаемость больных, гистологиче-

ская структура опухоли, регионарное метастазирование.

**ORCID ID** Д.А. Валякис, https://0000-0002-4300-4509

Н.В. Хачатурьян, https://0000-0003-4531-2342 М.В. Бодня, https://0000-0003-0987-6255 А.Г. Барышев, https://0000-0002-6737-3877 А.Н. Петровский, https://0000-0001-7193-6277 В.А. Порханов, https://0000-0003-0572-1395

D.A. Valyakis<sup>1,2</sup>, N.V. Khachaturyan<sup>1</sup>, M.V. Bodnya<sup>2</sup>, A.G. Barishev<sup>1,3\*</sup>, A.N. Petrovsky<sup>1</sup>, V.A. Porhanov<sup>1,2</sup>

## LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER REGARDING VOLUME OF LYMPHODISSECTION AND CHARACTERS OF NEOPLASTIC PROCESS

 $<sup>^2</sup>$  кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> кафедра хирургии №1 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar, Russia

\* A.G. Barishev, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 350086, Krasnodar, 167, 1st May street, e-mail: a.g.baryshev@mail.ru

Gastric cancer keeps its position among the top five leaders of oncological mortality. Extended lymph node dissection D2 allows to achieve good long-term results after surgical treatment, however process extension and specific features of a tumor have significant impact on the result.

**BACKGROUND** 

Study influence of various tumor characteristics, volume of LN dissection and operation on recurrence probability in patients with locally-advanced gastric cancer.

MATERIAL AND METHODS We performed analysis of long-term results of treatment in 662 patients with gastric cancer with application of minimum admissible lymph node dissection D1 and extended lymphodissection D2 operated by one group of surgeons and also 10 various characteristics of tumor process which had an impact on survival rate.

RESULTS

Improved survival in patients with extended LN dissection was observed beginning from stage II disease and was the best in cases with stage III. Main group of patients treated with extended LN dissection showed better results compring to the control group with minimally accepted lymphodissection regarding overall and recurrence-free lifespan. Own effect of an extended LN dissection is shown against the background of any other factor of variability. Effects of tumor characteristics (first of all, its prevalence, i.e. stage of disease, metastatic invasion of regional lymph nodes and histologic structure of tumor) and combined surgical volume have always more effect than extended LN dissection.

**CONCLUSIONS** 

The observed additional effect of an extended lymph node dissection is universal, that is shown on any clinical background of the disease – histologic structure, gastric localization, form of tumor growth, invasion depth in a gastric wall, invasion of regional lymph nodes and stage of cancer (except stage I). The most significant negative impact on life expectancy in patients after treatment had low - differentiated tumors, metastatic invasion of regional lymph nodes, stages of disease, on duration of recurrence-free period – stage of cancer and the combined nature of surgical intervention.

**Keywords:** 

gastric cancer, extended lymph node dissection, survival rate, histological structure of tumor, regional metastasis.

ORCID ID

D.A. Valyakis, https://0000-0002-4300-4509
N.V. Hachaturyan, https://0000-0003-4531-2342
M.V. Bodnya, https://0000-0003-0987-6255
A.G. Barishev, https://0000-0002-6737-3877
A.N. Petrovsky, https://0000-0001-7193-6277
V.A. Porhanov, https://0000-0003-0572-1395

Рак желудка (РЖ) входит в пятёрку мировых «лидеров» среди всех онкологических заболеваний и занимает третье место в структуре смертности. В 2012 году выявлено 951000 больных и 723000 случаев смерти от этой болезни [1]. В России в 2014 году было зарегистрировано 37800 больных и РЖ занял четвёртое место среди онкопатологии [2]. Не вызывает сомнений, что отдалённое метастазирование является главным фактором, предопределяющим неблагоприятный результат лечения рака. При локально распространённом РЖ на отдалённые результаты влияют: размеры и локализация опухоли, глубина инвазии стенки желудка и наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (ЛУ), их локализация и количество

[3-7], форма роста и гистологическая структура опухоли, качество хирургического и лекарственного лечения [8-15].

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить влияние индивидуальных особенностей опухоли, объёма лимфодиссекции и операции на вероятность рецидива у больных с местнораспространённым раком желудка.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Выполнено проспективное когортное исследование, изучены отдалённые результаты лечения 662 больных РЖ, оперированных одной груп-

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> department of oncology with thoracic surgery course ATF, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> department of surgery #1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

пой хирургов-онкологов с 1999 по 2000 г. (294 чел.) с лимфодиссекцией (ЛД) в объёме D1 (контрольная группа) и с 2007 по 2008 г. (368 чел.) с расширенной лимфодиссекцией (РЛД) D2 (основная группа). Изучено влияние на выживаемость больных 10-ти характерологических особенностей опухоли: гистологической структуры, разновидности операции и ЛД, стадии заболевания, объёма операции (комбинированная или стандартная), локализации в желудке, формы роста, глубины инвазии, метастатического поражения регионарных ЛУ, половой принадлежности.

В контрольной группе было 148 пациентов после субтотальной дистальной резекции желудка (СДРЖ), 134 — после гастрэктомии (ГЭ) и 12 — после торакоабдоминальной гастрэктомии (ТАГЭ), в основной — 93, 218 и 57 больных соответственно (табл. 1).

Группы были идентичны по распространённости, гистологической структуре и локализации опухоли. Математическая обработка полученных результатов проводилась при помощи процедуры Каплана-Майера и дисперсионного анализа, при использовании которого наилучшим образом раскрывается структура из-

менчивости признака. Его математическая модель обеспечивает возможность разложения всей наблюдаемой (общей) дисперсии признака на компоненты, соответствующие учтенным в эксперименте факторам изменчивости (факториальная дисперсия) и неучтённым (остаточная дисперсия).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Заметный лечебный эффект РЛД (D2) обнаружен, начиная со II стадии РЖ, и проявляется, прежде всего, в увеличении безрецидивной выживаемости. Наиболее существенный терапевтический эффект РЛД (D2) проявляется при лечении больных РЖ в III стадии: на 12–13 мес. увеличивается медиана выживаемости всех пролеченных пациентов и продолжительность жизни без рецидива опухоли; доля выживших к концу периода наблюдения благодаря РЛД увеличивается с 26,6 до 42,5%, т.е. в 1,6 раза. При лечении РЖ в IV стадии положительный эффект РЛД (D2) убывает, но ещё отчётливо наблюдается: полностью отсутствуют выжившие в контрольной группе больных, а их частота в основной группе составляет ещё 21,4%, но разность медиан совокупностей снижается до 6

Таблица 1. Структурная и количественная характеристика больных

Table 1.

Structural and quantitative characteristics of patients

Стадия	TNM	Субтота дистальн ция же	ая резек-	Гастрэі	Гастрэктомия		Торакоабдоми- нальная гастрэктомия		Всего, абс. ч. (%)	
		Контр	Осн	Контр	Осн	Контр	Осн	Контр	Осн	
IA	T1N0M0	8	8	3	5	0	0	11 (3,7)	13 (3,5)	
ID	T2N0M0	14	6	4	8	0	0	18 (6,1)	14 (3,8)	
IB	T1N1M0	1	1	0	3	0	0	1 (0,3)	4 (1,1)	
IIA	T3N0M0	13	7	7	22	1	1	21 (7,1)	30 (8,2)	
IIA	T2N1M0	5	2	2	2	0	1	7 (2,4)	5 (1,4)	
	T4aN0M0	19	13	8	21	2	5	29 (9,9)	39 (10,6)	
IIB	T3N1M0	12	4	2	15	0	4	14 (4,8)	23 (6,3)	
	T2N2M0	0	0	0	1	0	0	0	1 (0,3)	
	T4aN1M0	21	18	37	38	2	9	60 (20,4)	65 (17,7)	
IIIA	T3N2M0	7	1	13	19	0	0	20 (6,8)	20 (5,4)	
	T4bN0M0	4	2	7	3	0	6	11 (3,7)	11 (3,0)	
ш	T4bN1M0	5	7	10	21	4	5	19 (6,5)	33 (9,0)	
IIIB	T4aN2M0	10	8	19	27	3	14	32 (10,9)	49 (13,3)	
	T3N3M0	2	2	6	5	0	0	8 (2,7)	7 (1,9)	
	T4bN2M0	9	5	8	6	0	9	17 (5,8)	20 (5,4)	
IIIC	T4aN3M0	5	3	3	5	0	1	8 (2,7)	9 (2,5)	
	T4bN3M0	6	2	3	11	0	0	9 (3,1)	13 (3,5)	
IV	T1-4N1-4 M1	7	4	2	6	0	2	9 (3,1)	12 (3,3)	
Вс	его	148	93	134	218	12	57	294	368	

Таблица 2. Сравнительный анализ функций выживания в 5-летний период наблюдения за пациентами, оперированными на разной стадии рака желудка

Table 2. Comparative analysis of survival functions within 5-year follow up in patients operated on for gastric cancer with various stages of disease

Стадия рака	Наблюдаемые пациенты	Объём ЛД	X <sup>2</sup> ;	Медиана выжи- ваемости, мес.	Разность Ме <sub>осн</sub> – Ме <sub>контр</sub> , мес
Суммарно по стадиям	все	стандартный расширенный	13,3; 0,000	40 не достигнута	
Суммарно по стадиям	без рецидива	стандартный расширенный	7,8; 0,005	32 46	14
I	все	стандартный расширенный	0,22; 0,635	не достигнута не достигнута	
I	без рецидива	стандартный расширенный	0,67; 0,44	не достигнута не достигнута	
II	все	стандартный расширенный	1,18; 0,277	52 не достигнута	
II	без рецидива	стандартный расширенный	7,3; 0,007	не достигнута не достигнута	
III	все	стандартный расширенный	6,4; 0,04	32 45	13
III	без рецидива	стандартный расширенный	5,4; 0,019	24 36	12
IV	все	стандартный расширенный	4,1; 0,043	12 18	6
IV	без рецидива	стандартный расширенный	2,6; 0,109	18 25	7

месяцев, а различие функций безрецидивной выживаемости не достоверны (табл. 2).

Было изучено влияние РЛД (D2) на безрецидивную и общую выживаемость больных в связи с различными характеристиками опухоли, данные об изменчивости признаков иллюстрируем на примере двухфакторного анализа объема ЛД и стадии рака (табл. 3).

Все последующие двухфакторные дисперсионные анализы выполнены по единой схеме. К главному в данной работе фактору — объему лимфодиссекции (далее обозначен А) подключали второй, а именно, одну из характеристик опухоли или разновидность операции. Стремились «не пропустить» возможное взаимодействие двух учитываемых факторов.

Таблица 3. Дисперсионный анализ изменчивости продолжительности жизни после хирургического лечения рака желудка

 ${\it Table~3.}$  Dispersion analysis for lifespan after surgery for gastric cancer

Фактор	df	mS	F	р	Дисперсия	Вклад в общую дисперсию, %
Объем лимфодиссекции	1	2461,1	10,0*	0,00	6,7	2,0
Стадия рака	7	7148,0	29,1*	0,00	83,5	24,8
Взаимодействие факторов	7	101,4	0,4	0,89	0,0	0,0
Неучтенные факторы (остаточная дисперсия)	547	246,0	-	-	246,0	73,2

**Примечание.** Здесь и в последующих аналогичных таблицах: df – число степеней свободы, mS – средний квадрат, F – фактическое значение критерия Фишера (\* – отмечены превышающие стандартное значение для 5%-го уровня значимости), p – вероятность «нуль гипотезы» об отсутствии эффекта фактора

Note. Here and in the following similar tables df – a number of freedom degree, mS – mean square, F – actual mening of Fisher's criterion (\* – marked exceeding standard values for 5% – level of relevance), p – probability 'null hypothesis' of lack of effect of factor

#### Таблица 4.

Основные результаты двухфакторных дисперсионных анализов продолжительности жизни после лечения рака желудка

Table

Main results of two-factor dispersion analysis of lifespan after treatment for gastric cancer

Вклады факторов в общую дисперсию признака, %								
A	В	Взаимодействие А*В	Неучтённые					
Объ	Объём ЛД (А), гистологическая структура опухоли (В)							
0,7	0,7 30,7 0,0 68,6							
	Объём Л,	Д (А), разновидность опе	рации (В)					
0,5	0,0	0,0	95,5					
	O	бъём ЛД (А), стадия РЖ (	B)					
2,0	24,8	0,0	73,2					
	Объём ЛД (А), объём операции – стандартная/комбинированная (В)							
4,8	17,1	0,0	78,1					
Об	ьём ЛД (А	А), локализация опухоли і	з желудке (В)					
1,2	8,4	0,0	90,4					
	Объём	ЛД (А), форма роста опух	коли (В)					
1,9	18,2	0,0	79,9					
	Объём ЛД	Ц (А), глубина инвазии оп	ухоли (В)					
1,2	12,1	0,0	86,7					
Объём ЛД (А), поражение регионарных ЛУ (В)								
0,7	25,6	0,0	73,7					
	Объём Л,	Д (А), половая принадлеж	сность (В)					
2,9	0,0	0,0	97,1					

Но достоверного эффекта взаимодействия ни в одной из пар так и не было выявлено (табл. 4).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Дисперсионный анализ дал нам ответы на вопросы: «каков по величине терапевтический эффект РЛД по сравнению с эффектами других факторов, влияющих на продолжительность жизни?», «сопряжен ли этот терапевтический эффект с какими-либо характеристиками опухоли?.

Данные результатов дисперсионных анализов, отражённые в сводной таблице 4, приводят к двум важным заключениям. Во-первых, собственный эффект РЛД установлен во всех двухфакторных анализах, т.е. выявляется на фоне любого другого фактора изменчивости, а колебания в пределах 0,7-4,8% вполне ожидаемы и определяются различием собственных вкладов вторых факторов. Во-вторых, эффекты характеристик опухоли (прежде всего, её распространённость, т.е. стадия заболевания, метастатическое поражение регионарных ЛУ и гистологическая структура опухоли) и особенностей операции (кроме её разновидностей – СДРЖ, ГЭ, ТАГЭ) всегда больше эффекта РЛД (D2). Дисперсионный анализ завершили сравнением групповых средних, для этого использовали множественный критерий Стьюдента.

К интересным результатам привело сравнение вкладов сопутствующих факторов в общую дисперсию продолжительности жизни всех пролеченных, с одной стороны, и проживших 5-летний период наблюдений без рецидива опухоли, с другой (табл. 5).

Во-первых, вклады всех, без исключения, факторов в изменчивость выживаемости без рецидива ока-

Таблица 5. Сравнение вкладов сопутствующих факторов в общую дисперсию двух признаков: «продолжительность жизни после лечения рака желудка» и «длина безрецидивного периода жизни» Тава 5

Comparison of accompanying factors in common dispersion of two signs: «lifespan after treatment for gastric cancer» and «duration of recurrence – free period»

Фолтон	Продолжител	ьность жизни	Длина периода без рецидива		
Фактор	Вклад, %	Ранг вклада	Вклад, %	Ранг вклада	
Гистологическая структура опухоли	30,7	1	5,3	5	
Стадия рака	24,8	3	14,5	1	
Локализация опухоли	8,4	7	3,1	6	
Форма роста опухоли	18,2	4	7,5	3	
Глубина инвазии опухоли	12,1	6	7,0	4	
Поражение регионарных ЛУ	25,6	2	2,2	7	
Объём операции	17,1	5	11,9	2	

**Примечание.** В таблицу включены для сравнения только те 7 факторов, которые внесли достоверный вклад в дисперсии обоих признаков

Note. In the table we included only 7 factors that made an authentic input in dispersion of both signs

зались меньше, чем вклады в общую выживаемость. Во-вторых, ранги факторов, т.е. их место по значимости, не обнаружили сходства. Коэффициент корреляции рангов (Спирмена) близок к нулю (-0,07) и, естественно, недостоверен (р>0,05). Наиболее сильно изменились эффекты гистологической структуры опухоли (5 ранг вместо 1-го) и поражения регионарных ЛУ (7-й вместо 2-го). Заметно возрос относительно других эффект объёма операции (2-й вместо 5-го). Значимое влияние стадии заболевания и поражения регионарных ЛУ на общую выживаемость больных обнаружил при изучении 10-летних результатов лечения 1654 пациентов J.R. Siewert et al. [16]. При изучении результатов лечения РЖ у 4734 больных К. Maruyama с соавт. доказали, что выживаемость больных зависела от лимфогенного метастазирования, формы роста, локализации и гистологического типа опухоли, а глубина инвазии в стенку желудка имела относительное значение [17].

#### выводы

Расширение объёма ЛД сопровождается дополнительным лечебным эффектом. Основная группа больных, пролеченных с РЛД (D2), неизменно превосходит контрольную с минимально допустимой ЛД по общей и безрецидивной продолжительности жизни после лечения. Данный результат проявляется на любом клиническом фоне заболевания, гистологической структуре, локализации в желудке, форме роста опухоли, глубине инвазии в стенку желудка, поражении регионарных ЛУ и стадии рака (кроме I стадии), при любом типе операции (СДРЖ, ГЭ, ТАГЭ).

Ведущими факторами, влияющими на общую выживаемость, являются: гистологическая структура опухоли (30,7%), поражение регионарных ЛУ (25,6%) и стадия РЖ (24,8%); на длительность безрецидивного периода решающее воздействие оказали: стадия РЖ (14,5%) и объём операции (комбинированный характер вмешательства) – 11,9%.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Jacques F, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015;136(5):359-386.
- 2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. Москва: Коллектив авторов МНИОИ им. П. А. Герцена. 2016. 250 с. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2014. Moscow: The team of authors of Moscow Research Institute named P.A. Herzen. 2016. p. (In Russ.)].
- 3. Huang CM, Lin JX, Zheng CH et al. Prognostic impact of dissected lymph node count on patients with

- node-negative gastric cancer. *World J. Gastroentrerol.* 2009;15(31):3926-3930.
- 4. Hundahl SA. Changing gastric cancer treatment in the United States and the pursuit of quality. S. A. Hundahl, H. J. Wanebo. *European Journal of Surgical Oncology*. 2005;31(6):605-615.
- 5. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T et al. Japanese classification of gastric carcinoma: points to be improved. *Surg Therapy*. 1996;75:277-282.
- 6. Moenig SP, Luebke T, Baldus SE et al. Feasibility of sentinel node concept in gastric carcinoma: clinicopathological analysis of gastric cancer with solitary lymph node metastasis. *Anticancer Res.* 2005;25(2B):1349-1352.
- 7. Pacelli F, Papa V, Doglietto GB. Pancreaspreserving total gastrectomy for gastric cancer. 4-th International Gastric Cancer Congress. New York, 2001. P. 979–983.
- 8. Симонов Н.Н., Чарторижский В.Д., Мельников О.Р. Факторы, определяющие эффективность лечения при местно-распространенном раке желудка. Вопросы онкологии. 1997;43(2):210-213. [Simonov NN, Chartorizhsky VD, Melnikov OR. Factors determining the effectiveness of treatment for locally advanced gastric cancer. Voprosy Oncologii. 1997;43(2): 210-213. (In Russ.)].
- 9. Adachi Y, Kamakura T, Mori M et al. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. *Br J Surg.* 1994;81:414-416.
- 10. Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T et al. Most important lymph node information: in gastric cancer: multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(7):503-507.
- 11. Agboola O. Adjuvant treatment in gastric cancer. Cancer Treat Rev. 1994. P. 217.
- 12. Maehara Y, Moriguchi S, Orita H et al. Lower survival rate for patients with carcinoma of the stomach of Borrmann type IV after gastric resection. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;175(1):13–16.
- 13. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, Kitamura M, Kinoshita T, Yamamura Y et al. Gastric Cancer Surgical Study Group; Japan Clinical Oncology Group. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol.* 2003;21:2282-2287.
- 14. Roukos D, Paraschou P, Lorenz M. Distal gastric cancer and extensive surgery: a new evaluation method based on the study of the status of residual lymph nodes after limited surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2000;7(10):715-716.
- 15. Svedlund J et al. Long term consequences of gastrectomy for patients quality of life: The impact of reconstructive techniques. AM J Gastro. 1999;94(2):438-445.

- 16. Siewert, JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Group. *Ann. Surg.* 1998;228(4):449-461.
- 17. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World. J. Surg.* 1987;11(4):418-425.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Валякис Д.А., врач-онколог отделения колопроктологии, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: walykis2580@mail.ru.

**Хачатурьян Н.В.,** врач-онколог отделения колопроктологии, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: procto\_kkb1@mail.ru.

**Бодня М.В.,** аспирант кафедры хирургии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: bodnyamax92@mail.ru.

**Барышев А.Г.,** д.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, заведующий кафедрой хирургии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: a.g.baryshev@mail.ru.

Петровский А.Н., к.м.н., врач - хирург отделения хирургии №1, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: a\_petrovsky@mail.ru.

Порханов В.А., д.м.н., профессор, академик РАН, главный врач НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государ-

ственный медицинский университет (Краснодар, Россия) E-mail: vladimirporhanov@mail.ru.

**Конфликт интересов отсутствует.** *Статья поступила* 11.03.2019 г.

#### **AUTHOR CREDENTIALS**

Valyakis D.A., oncologist of the Department of Coloproctology, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, assistant of the Department of Oncology with the course of thoracic surgery FPK and PPS, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: walykis2580@mail.ru.

**Hachaturyan N.V.,** oncologist of the Department of Coloproctology, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: procto kkb1@mail.ru.

**Bodnya M.V.,** postgraduate student of the Department of Surgery #1 FPK and PPS, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: bodnyamax92@mail.ru.

Baryshev A.G., PhD, deputy chief physician for surgery, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, assistant professor, Head of the Surgical Department #1 FAT and PPS, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: a.g.baryshev@mail.ru.

**Petrovsky A.N.,** CMS, surgeon of the Department of Surgery #1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: a petrovsky@mail.ru.

**Porhanov V.A.,** PhD, professor, academician of RAS, chief doctor of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, head of the Department of Oncology with the course of thoracic surgery FPK and PPS, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: vladimirporhanov@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 11.03.2019

УДК 616.711.6/.7-08-053.9

А.А. Калинин<sup>1,2,\*</sup>, А.К. Оконешникова<sup>1,2</sup>, А.А. Иринцеев<sup>1</sup>

# АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ФАСЕТОПЛАСТИКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОГО ФАСЕТ-СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДУГООТРОСТЧАТЫХ СУСТАВОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Иркутск, Россия

<sup>2</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», Иркутск, Россия

№ \* А.А. Калинин, Иркутский государственный медицинский университет, 664005, г. Иркутск, ул. Боткина, 10, e-mail: andrei\_doc\_v@mail.ru.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Дегенеративные заболевания дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника являются основной причиной стойкого фасет-синдрома у 70-85% населения старше 40 лет. Целью исследования явилось проведение анализа результатов применения метода фасетопластики для лечения изолированного фасет-синдрома у пациентов с дегенеративными заболеваниями дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 128 пациентов в возрасте 41 (35,5; 46) года с дегенеративными заболеваниями дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника и клиническими проявлениями в виде изолированного фасет-синдрома, которым в период с 2015 по 2017 г. выполнена пункция дугоотростчатых суставов с внутрисуставным введением протеза синовиальной жидкости (фасетопластика). Для оценки клинической эффективности использовали визуальную аналоговую шкалу боли и опросник для пациентов с проблемами в спине Освестри. Динамическую оценку производили в среднем через 24 месяца после операции.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования установлено, что фасетопластика является эффективным малоинвазивным методом лечения изолированного фасет-синдрома, обусловленного дегенеративными заболеваниями дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение методики фасетопластики при лечении пациентов с изолированным  $\Phi C$ , обусловленного дегенеративными заболеваниями ДС поясничного отдела позвоночника, позволяет получить хорошие клинические исходы как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

#### Ключевые слова:

поясничный отдел позвоночника, фасет-синдром, протез синовиальной жидкости, фасетопластика, спондилоартроз.

#### ORCID ID

А.А. Калинин, https://0000-0002-6059-4344 А.К. Оконешникова, http://0000-0003-1556-3095 А.А. Иринцеев, https://0000-0002-6118-2608

A.A. Kalinin<sup>1,2,\*</sup>, A.K. Okoneshnikova<sup>1,2</sup>, A.A. Irintseev<sup>1</sup>

# ANALYSIS OF FACETOPLASTY APPLICATION FOR ISOLATED FACET SYNDROME IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE DISEASE OF ZYGAPOPHYSIAL JOINTS OF THE LUMBAR SPINE

\*A.A. Kalinin, Irkutsk State Medical University, 664005, Irkutsk, 10, Botkina str., e-mail: andrei\_doc\_v@mail.ru.

#### **BACKGROUND**

Degenerative diseases of zygapophysial joints of the lumbar spine are the main reason of a resistant facet syndrome in 70-85% of the population older 40 years. This research was

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Road Clinical Hospital, Irkutsk-Passenger station of JSC Russian Railways, Irkutsk, Russia

aimed to carry out an analysis of results after facetoplasty used for treating patients with degenerative diseases of zygapophysial joints of the lumbar spine.

**MATERIAL** AND METHODS The research included 128 patients at the age of 41 (35.5; 46) years with degenerative diseases of zygapophysial joints of the lumbar spine and clinical manifestations in the form of an isolated facet syndrome. They have had puncture of zygapophysial joints with intra articulate introduction of joint fluid prosthesis (facetoplasty) within the period from 2015 to 2017. We used a visual analogue scale of pain and the Osvestri questionnaire for patients with problems in the back to assess clinical efficiency. Dynamic assessment was made in average in 24 months after the operation.

RESULTS

As a result it is found out that the facetoplasty is an effective mini-invasive method for facet syndrome treatment, caused by degenerative diseases of zygapophysial joints of the lumbar spine.

**CONCLUSION** 

Usage of facetoplasty in patients with isolated FS caused by degenerative disease of zygapophysial joints of the lumbar spine allows to observe sufficient clinical outcomes

within immediate and long-term postoperative periods.

**Keywords:** 

lumbar spine, facet joint syndrome, joint fluid prosthesis, facetoplasty, spondylarthrosis.

**ORCID ID** A.A Kalinin, https://0000-0002-6059-4344

> A.K. Okoneshnikova, http://0000-0003-1556-3095 A.A. Irintseev, https://0000-0002-6118-2608

#### **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время болевой синдром в поясничном отделе позвоночника является актуальной и социально значимой проблемой современного здравоохранения, так как сопровождается снижением качества жизни и работоспособности населения [5, 8].

Дегенеративные изменения в дугоотростчатых суставах (ДС) происходят за счет длительных перегрузок суставного хряща, что способствуют его истончению, микротравматизации и формированию внутрисуставных свободных фрагментов [1, 8, 17]. Замыкательные кортикальные пластинки ДС, контактирующие с неполноценным хрящом, компенсаторно уплотняются и способствуют образованию костных разрастаний, увеличивающих размеры суставных отростков [5]. С возрастом указанная анатомическая перестройка переходит в патоморфологическую - гипертрофированные ДС вызывают компрессию прилежащих нервно-сосудистых образований [6, 7].

Для определения выраженности спондилоартроза используются современные методы нейровизуализации: магнитно-резонансная (МРТ) и мультиспиральная компьютерная (МСКТ) томография [12, 16].

На сегодняшний день существуют различные способы лечения фасет-синдрома (ФС), связанного с дегенеративными заболеваниями ДС. Это: консервативное лечение с применением физиотерапевтических методик, которые аналогичны принципам терапии остеоартроза периферической локализации - применение нестероидных противовоспалительных средств, гормональной противовоспалительной терапии, использование хондропротекторов, а также применение минимально инвазивных оперативных вмешательств: фасетопластики, методов регенеративной

медицины и клеточной инженерии (PRP терапия), чрескожных лазерных, радиочастотных и химических денерваций [8, 13, 15].

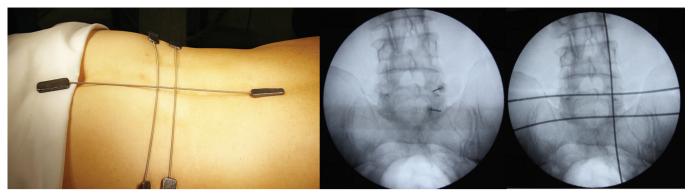
В данной статье описаны результаты применения метода фасетопластики, который можно рассматривать как альтернативу деструктивным методикам оперативного лечения при лечении пациентов с изолированным ФС.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ результатов применения метода фасетопластики для лечения изолированного фасетсиндрома у пациентов с дегенеративными заболеваниями дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Проведено проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование. Изучены результаты хирургического лечения 128 пациентов, оперированных в центре Нейрохирургии НУЗ Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» с января 2015 по декабрь 2017 г. с изолированным ФС, которым проводилась фасетопластика. Указанный способ заключался в пункционном введении в полость ДС синтетического аналога синовиальной жидкости (1,0%-ный вязко-эластичный раствор гиалуроната натрия). Средняя продолжительность заболевания составила 27,3 (7;48) месяцев. До оперативного лечения пациенты имели стойкий выраженный болевой синдром и отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение более 4-ех недель. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, протокол №1 от 15.12.14 г.



Puc. 1. Интраоперационное определение проекции дугоотростчатых суставов Figure 1. Intraoperative determination of the facet joints projection

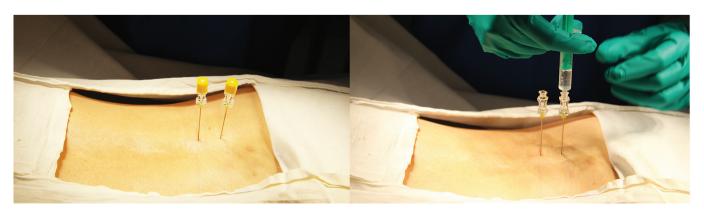
Всем пациентам для изучения имеющихся клинических проявлений и возможности дифференцированной тактики хирургического лечения при использовании пункционных методов лечения применялись провокационные пробы. Диагностические тесты выполнялись в условиях операционной с применением флюороскопической навигации (Siemens, Германия): манипуляции на межпозвонковом диске (МПД) осуществляли из заднебокового доступа с нагнетанием в полость диска 5-10 мл физиологического раствора, воздействие на ДС осуществлялось проведением диагностической блокады гипертоническим раствором (NaCl 10%, 3 мл). Изолированным ФС считали отсутствие болевого синдрома при дископункции и наличие клинических проявлений после инвазивного воздействия на параартикулярную область ДС.

Для анализа исследовали антропометрические показатели (пол, возраст, индекс массы тела), клинические параметры (уровень болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), качество жизни по опроснику для пациентов с болью в спине Освестри (ОDI), нейровизуализационные данные (МРТ), а также развитие периоперационных осложнений [1, 2, 7].

Отдалённые клинические результаты лечения пациентов оценивали в катамнезе в сроки от 12 до 36 (медиана 24) месяцев после операции. Статистическая обработка результатов исследования проведена на персональном компьютере с использованием прикладных программ обработки баз данных Microsoft Excel и Statistica 8,0. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей использовали критерии непараметрической статистики, в качестве нижней границы достоверности принят уровень p<0,05. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом в виде Me (25; 75).

#### ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕТОДИКА

Фасетопластика производилась нейрохирургической бригадой, владеющей исследуемой методикой и имеющей достаточный опыт её технического выполнения. Все операции выполнялись под местной анестезией с внутривенной седацией и контролем ЭОП (Siemens, Германия) (рис. 1) с целью исключения повреждения сосудисто-нервных образований [3, 4, 16]. Осуществлялся проекционный доступ к ДС, для верификации позиции пункционной иглы в полость сустава вводился водорастворимый контраст «Ультравист» (Bayer Pharma Berlin, Германия) с последующей инъекцией синтетического аналога синовиальной жидкости «Visco Plus» (Biomedical B. Baumann, Германия) (рис. 2).



Puc. 2. Пункционное введение протеза синовиальной жидкости в полость дугоотростчатого сустава Figure 2. Paracentetic injection of synovial fluid in the facet joint cavity

#### Таблица 1. Исходные характеристики пациентов исследуемой группы

Table 1. Characteristics of patients in the series

Призна	κ	Исследуемая группа (n=128)
Возраст,	лет, Ме (25; 75)	41 (35,5;46)
Пол	Мужской, п (%)	81 (63,3)
	Женский, п (%)	47 (36,7)
Индекс и Ме (25;	массы тела, кг/м², 75)	25,2 (23,4;28,1)

Манипуляция заканчивалась параартикулярным введением стероидного противовоспалительного препарата (Гидрокортизон 15 мг) и местного анестетика (Новокаин 0,5%, 10 мл).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Общие сведения о пациентах исследуемой группы представлены в таблице 1. При анализе установлено превалирование лиц мужского пола повышенного питания средней возрастной группы.

Выбор метода фасетопластики у пациентов исследуемой группы основан на наличии изолированного ФС за счет артроза ДС по Fujiwara A. (2000) и Weishaupt D. (1999) (табл. 2) [12, 16]. До операции выявлены преимущественно дегенеративные изменения ДС II и III ст. (более 50%).

Технические параметры оперативных вмешательств и характеристики послеоперационного периода отражены в таблице 3. Верифицированные пара-

метры указывают на минимально инвазивный характер метода фасетопластики.

В ходе исследования отмечено значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома у всех пациентов. При изучении выраженности болевых ощущений по ВАШ в поясничном отделе позвоночника установлено значительное её уменьшение с 83 (78;85) мм до 8 (5;20) мм в раннем и до 28 (15;41) мм в отдаленном послеоперационном периоде (р<0,05) (рис. 3).

При анализе качества жизни пациентов по ODI установлена значимая положительная динамика функционального состояния после операции по сравнению с дооперационным значением в течение всего периода наблюдения в среднем с 84,5 (71;92) баллов до 24,5 (20;30) баллов через 12 месяцев и до 30,5 (10;50) баллов через 24 месяца после операции (р<0,05) (рис. 4).

При анализе неблагоприятных исходов, осложнений, связанных с непосредственным проведением оперативного вмешательства, не выявлено. Зарегистрирован один случай аллергической реакции на компоненты протеза синовиальной жидкости. Также у одного пациента в раннем послеоперационном периоде (1 мес.) развился рецидив ФС. Во всех случаях осложнения купированы консервативными мероприятиями.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день для хирургического лечения ФС, обусловленного дегенеративными заболеваниями ДС, применяются различные деструктивные малоинвазивные методы (радиочастотная денервация, лазерная денервация, хемодерецепция). Установлено,

Таблица 2. Степень выраженности артроза ДС у исследуемых пациентов Table 2. Degree of ZJ arthrosis in patients

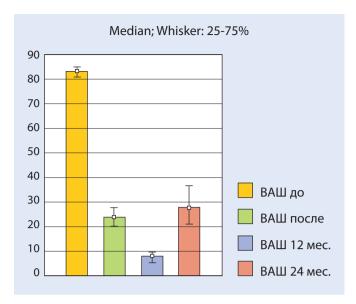
	Изменен	ия по МРТ	(Fujiwara et	al. (2000))	Изменения по МСКТ (Weishapt et al. (1999))			
	I ст.	II ст.	III ст.	IV ct.	I ст.	II ct.	III ct.	IV ct.
Количество пациентов, n, %	20 (15,6%)	49 (38,3%)	42 (32,8%)	17 (13,3%)	21 (16,4%)	48 (37,5%)	40 (31,3%)	19 (14,8%)

Таблица 3. Основные характеристики фасетопластики у исследуемых пациентов

Table 3.

Main characteristics of facetoplasty in patients

Критерии	Исследуемая группа (n=128)	
Продолжительность вмешательства, мин, Ме (25;75)	41 (35;46)	
Объем кровопотери, мл, Ме (25;75)	7 (5;9)	
Время вертикализации, мин, Ме (25;75)	120 (86;101)	
Сроки стационарного лечения, дни, Ме (25;75)	7 (5;8)	



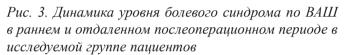


Figure 3. Pain syndrome dynamics according to VAS in immediate and long-term postoperative period

что отдаленная эффективность их использования составляет около 50% вследствие реиннервации капсулы суставов в течение года с возобновлением болевого синдрома [5]. Вышеописанные методики имеют достаточно высокий риск интраоперационных осложнений вследствие близкого стояния электрода к спинномозговому корешку [14].

Способ фасетопластики исключает риск вышеперечисленных осложнений в связи с отсутствием деструктивного физического и химического эффектов. При данной манипуляции лекарственное вещество, введённое в полость сустава, восполняет и замещает синовиальную жидкость [12, 15]. При этом эффективность лечения зависит от правильной постановки диагноза и тщательного отбора пациентов [6, 17].

Моопеу с соавт. впервые заявил, что внутрисуставные инъекции ДС с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и местными анестетиками в течение 6 месяцев наблюдения дают удовлетворительный результат у 32% пациентов [14]. А в работе Cohen с соавт. отмечено, что облегчение болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника после внутрисуставного введения НПВП колеблется от 18 до 63% [11].

Стремление вертебрологов к минимизации хирургической агрессии, снижению рецидивов клинических проявлений, быстрой реабилитации пациентов, а также восстановлению анатомо-физиологической хрящевой структуры дегенерированных ДС привело к внедрению в практическую деятельность методики фасетопластики [1-3].

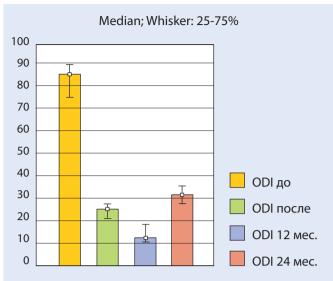


Рис. 4. Динамика качества жизни по ODI в раннем и отдаленном послеоперационном периоде в исследуемой группе пациентов

Figure 4. Life quality dynamics according to ODI in immediate and long-term postoperative period

При анализе специализированной литературы авторами найдено только 2 исследования, которые описывают клинические результаты лечения пациентов с ФС методикой пункционного введения синтетического аналога синовиальной жидкости в полость ДС. Так, С.А. Холодов проанализировал результаты лечения 120 пациентов с дегенеративными изменениями ДС. Эффективность консервативного лечения составила 61,6%, при использовании фасетопластики достигла 78,2%. Таким образом, при сравнительном анализе выявлены преимущества пункционного лечения ФС по сравнению с консервативными мероприятиями на 16,6%, а эффективность их комбинации составила 86,5% [9]. В.А. Бывальцев с соавт. провел исследование среди пациентов старшей возрастной группы (n = 227). Выяснено, что данная методика является высокоэффективным малоинвазивным методом лечения ФС у пациентов пожилого и старческого возраста по отдаленным показателям уровня болевого по ВАШ и ODI (p<0,01) [4].

В нашей серии (n = 128) установлено, что все выполненные операции оказались высокоэффективным по клиническим данным как в раннем (при выписке), так и в отдаленном (медиана 24 мес.) послеоперационном периоде, интра- и послеоперационных технических осложнений не зарегистрировано. По-нашему мнению, это объясняется правильным отбором пациентов для проведения оперативного вмешательства, минимально инвазивными особенностями методики и корректным выполнением хирургических манипуляций.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Применение методики фасетопластики при лечении пациентов с изолированным ФС, обусловленного дегенеративными заболеваниями ДС поясничного отдела позвоночника, позволяет получить хорошие клинические исходы как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Способ вышеупомянутой методики является технически простым и при правильном выполнении не сопровождается развитием послеоперационных осложнений.

Источник финансирования: отсутствует.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Степанов И.А., Оконешникова А.К. Дегенеративные заболевания дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника: диагностика и хирургическое лечение. Новосибирск: Наука, 2018. 208 с. [Byvaltsev VA, Kalinin AA, Stepanov IA, Okoneshnikova AK. Degenerative diseases of the arcuate processes of the lumbar spine: diagnosis and surgical treatment. Novosibirsk: Science, 2018. 208 p.]
- 2. Бывальцев В.А., Калинин А.А. Возможности применения минимально инвазивных дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2018. № 5. С. 69-80. [Byvaltsev VA, Kalinin AA. The possibilities of using minimally invasive dorsal decompressive-stabilizing interventions in patients with overweight and obesity. «Voprosy neurokhirurgii» imeni. N.N. Burdenko. 2018;5:69-80. (In Russ.)].
- 3. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К., Керимбаев Т.Т., Белых Е.Г. Фасеточная фиксация в комбинации с межтеловым спондилодезом: сравнительный анализ и клинический опыт нового способа хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. Вестник РАМН. 2016. Т. 71. № 5. С. 375—383. [Byvaltsev VA, Kalinin AA, Okoneshnikova AK, Kerimbaev TT, Belykh EG. Facet fixation in combination with interbody spinal fusion: a comparative analysis and clinical experience of a new surgical treatment of patients with degenerative diseases of the lumbar spine. Bulletin of RAS. 2016;71(5):375-383. (In Russ.)].
- 4. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К. Анализ клинической эффективности применения метода фасетопластики при лечении фасет-синдрома в поясничном отделе позвоночника у пациентов пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии*. 2017. Т. 30. № 1. С. 84-91. [Byvaltsev VA, Kalinin AA, Okoneshnikova AK. Analysis of the clinical efficacy of applying the method of facetoplasty in the treatment of facet-syndrome in the lumbar spine in patients of elderly and old age. *Successes of gerontology*. 2017;30(1):84-91. (In Russ.)].

- 5. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Шепелев В.В., Крутько А.В., Пестряков Ю.Я. Хирургическая тактика лечения пациентов с тандем-стенозом шейного и поясничного отделов позвоночника на основе дифференцированного клинико-инструментального алгоритма. *Травматология и ортопедия России*. 2018. № 24(1). С. 53-64. [Byvaltsev VA, Kalinin AA, Shepelev VV, Krutko AV, Pestryakov YuYa. Surgical tactics of treating patients with tandem stenosis of the cervical and lumbar spine based on a differentiated clinical and instrumental algorithm. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2018;24(1):53-64.]
- 6. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К., Иринцеев А.А. Дифференцированная хирургическая тактика при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника с использованием пункционных методик. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018. № 5. С. 54-65. [Byvaltsev VA, Kalinin AA, Okoneshnikova AK, Irintseev AA. Differentiated surgical tactics in degenerative diseases of the lumbar spine using puncture techniques. *Siberian Medical Review*. 2018;5:54-65. (In Russ.)].
- 7. Бывальцев В.А., Оконешникова А.К., Калинин А.А., Рабинович С.С. Взаимосвязь тропизма и ангуляции дугоотростчатых суставов и результатов стабилизирующих операций при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2018. Т. 15. № 4. С. 70–79. [Byvaltsev VA, Okoneshnikova AA, Kalinin AA, Rabinovich SS. The relationship of tropism and angulation of the arcuate gang joints and the results of stabilizing operations in degenerative diseases of the lumbar spine. *Spinal Surgery*. 2018;15(4):70–79. (In Russ.)].
- 8. Щедренок В.В., Иваненко А.В., Себелев К.И., Могучая О.В. Малоинвазивная хирургия дегенеративных заболеваний позвоночника. Санкт-Петербург, 2011. 435 с. [Schedrenok VV, Ivanenko AV, Sebelev KI, Mighty OV. Minimally invasive surgery of degenerative diseases of the spine. St. Petersburg, 2011. 435 p.]
- 9. Холодов С.А. Транскутанная фасетопластика при спондилоартрозе поясничного отдела позвоночника. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2002. Т. 102. №4. С. 18-20. [Kholodov SA. Transcutaneous Facetoplasty in Spondylarthrosis of the Lumbar Spine. *J. neurology and psychiatrist*. 2002;102(4):18-20. (In Russ.)].
- 10. Barnsley L. Lack of effect of intraarticular corticosteroids for chronic pain in the cervical zygapophysial joints (in whiplash patients). *New England Journal of Medicine*. 1994;330:1047-1050.
- 11. Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis and treatment of lumbar zygapophysial (Facet) joint pain. *Anesthesiology*. 2007;106:591-614.
- 12. Fujiwara A, Lim TH, An HS, Tanaka N, Jeon CH, Andersson GB, Haughton VM. The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the

segmental flexibility of the lumbar spine. *Spine* (Phila Pa 1976). 2000;25(23):3036-44.

- 13. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Benyamin RM, Boswell MV, Buenaventura RM, Bryce DA, Burks PA, Caraway DL, Calodney AK, Cash KA, Christo PJ, Cohen SP, Colson J, Conn A, Cordner H, Coubarous S, Datta S, Deer TR, Diwan S, Falco FJ, Fellows B, Geffert S, Grider JS, Gupta S, Hameed H, Hameed M, Hansen H, Helm S 2nd, Janata JW, Justiz R, Kaye AD, Lee M, Manchikanti KN, McManus CD, Onyewu O, Parr AT, Patel VB, Racz GB, Sehgal N, Sharma ML, Simopoulos TT, Singh V, Smith HS, Snook LT, Swicegood JR, Vallejo R, Ward SP, Wargo BW, Zhu J, Hirsch JA. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician*. 2013;2(16):49-283.
- 14. Mooney V, Robertson J. The Facet syndrome. *Clin Orthop Relat Res.* 1976; 115:149-156.
- 15. Oh J, Jo D, Kim K, Shim J, Roh M. Facetoplasty Using Radiofrequency Thermocoagulation for Facet Joint Hypertrophy. *Pain Physician*. 2016;19(4):E649-52.
- 16. Weishaupt D, Zanetti M, Boos N, Hodler J. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. Skeletal Radiol. 1999;28(4):215-9.
- 17. Wu J, Du Z, Lv Y, Zhang J, Xiong W, Wang R, Liu R, Zhang G, Liu Q. A New Technique for the Treatment of Lumbar Facet Joint Syndrome Using Intra-articular Injection with Autologous Platelet Rich Plasma. *Pain Physician*. 2016;19(8):617-625.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Калинин А.А.,** к.м.н., доцент кафедры нейрохирургии и инновационной медицины Иркутского государственного медицинского университета; врачнейрохирург центра нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД» (Иркутск, Россия). E-mail: andrei\_doc v@mail.ru.

Оконешникова А.К., аспирант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины ФГБОУ ВО Иркутского государственного медицинского университета Минздрава России, врач-нейрохирург центра нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» (Иркутск, Россия). E-mail: alena-okoneshnikova@mail.ru.

**Иринцеев А.А.,** ординатор кафедры нейрохирургии и инновационной медицины ФГБОУ ВО Иркутского государственного медицинского университета Минздрава России (Иркутск, Россия). E-mail: aeronic@mail.ru.

**Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 17.01.2019 г.

#### **AUTHOR CREDENTIALS**

Kalinin A.A., CMS, assistant professor of neurosurgery and innovative medicine department, Irkutsk State Medical University; neurosurgeon of Neurosurgery Center, Road clinical hospital, Irkutsk-Passenger station» of JSC Russian Railways (Irkutsk, Russia). E-mail: andrei\_doc\_v@mail.ru.

Okoneshnikova A.K., postgraduate of neurosurgery and innovative medicine department, Irkutsk State Medical University; neurosurgeon of Neurosurgery Center, Road clinical hospital, Irkutsk-Passenger station» of JSC Russian Railways (Irkutsk, Russia). E-mail: alena-okoneshnikova@mail.ru.

**Irintseev A.A,** resident of neurosurgery and innovative medicine department, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: aeronic@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 17.01.2019

УДК 616.13.002.2-004.6

К.С. Бенимецкая<sup>1,2\*</sup>, М.П. Ячменева<sup>1</sup>, С.В. Астраков<sup>2</sup>, Л.В. Щербакова<sup>1</sup>, Д.В. Денисова<sup>1</sup>, Ю.И. Рагино<sup>1</sup>, М.И. Воевода<sup>1</sup>

# СВЯЗЬ ПРОПРОТЕИН КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН 9 ТИПА (PCSK9) С УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СТАТУСОМ КУРЕНИЯ

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ), Новосибирск, Россия <sup>™</sup> К.С. Бенимецкая, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, e-mail: benimetskaya@gmail.com

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-34-00763.

#### ЦЕЛЬ

Оценить взаимосвязь уровня пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как артериальное давление (АД) и курение в популяции молодых мужчин г. Новосибирска.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группа обследуемых лиц сформирована методом случайных чисел из популяционной выборки населения г. Новосибирска, проходившего одномоментное обследование в рамках скрининга «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири». В исследование включены 492 мужчины, средний возраст составил  $36.0 \pm 5.86$  лет. Методом иммуноферментного анализа был определён уровень белка PCSK9 («Нитап PCSK9 ELISA», BioVendor, Czech Republic).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Средний уровень белка PCSK9 составил 325,9±141,97 нг/мл, медиана (межквартильный размах) 300,19 (240,20;361,80). Среднее систолическое АД составило  $126,13\pm13,40$ мм рт. ст., среднее диастолическое  $AJ - 82,91\pm9,93$  мм рт. ст. Не курили -56% (277 человек), курили – 44% (214 человек). При изучении уровня РСЅК9 в паре независимых выборок, отличающихся по привычке курения, было доказано, что показатель выше в выборке лиц, которые курят (339,49±139,86; 311,82 (251,04;369,78)), чем в выборке некурящих (315,17 $\pm$ 143,16; 286,16 (229,91;351,71)) (p = 0,011). Была показана слабая статистически значимая корреляционная связь уровня PCSK9 с курением (rs = 0,115, р = 0.01), которая косвенно подтвердилась по данным множественного регрессионного анализа. По данным многофакторного линейного регрессионного анализа с использованием прямого пошагового метода было показано, что факт наличия артериальной гипертензии (АГ) является независимым значимым предиктором более высокого уровня белка PCSK9 (B = 32,593; SE = 14,624; p = 0,026). При использовании обратного пошагового метода в той же модели было показано, что независимым предиктором более высокого уровня PCSK9 также является факт наличия  $A\Gamma$  (B = 30,457; SE = 14,649; p = 0,038).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие  $A\Gamma$  свидетельствует о повышенном уровне PCSK9. Полученные данные поддерживают роль PCSK9 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и перспективу ее использования в качестве биологического маркера. Данное исследование является первым подобным исследованием в России.

#### Ключевые слова:

пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа, PCSK9, популяция, артериальное давление, курение.

#### **ORCID ID**

К.С. Бенимецкая, https://0000-0002-0043-1113 М.П. Ячменева, https://0000-0002-6213-0447 С.В. Астраков, https://0000-0001-5251-5362 Л.В. Щербакова, https://0000-0001-9270-9188

Д.В. Денисова, https://0000-0002-2470-2133 Ю.И. Рагино, https://0000-0002-4936-8362 М.И. Воевода, https://0000-0001-9425-413X

K.S. Benimetskaya<sup>1,2</sup>, M.P. Yachmeneva<sup>1</sup>, S.V. Astrakov<sup>2</sup>, L.V. Shcherbakova<sup>1</sup>, D.V. Denisova<sup>1</sup>, Y.I. Ragino<sup>1</sup>, M.I. Voevoda<sup>1</sup>

## ASSOCIATION OF PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 WITH HYPERTENSION AND SMOKING

<sup>1</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Science (IIPM – Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

\*K.S. Benimetskaya, Research Institute of Internal and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Science,175\1, B. Bogatkova street, Novosibirsk, 630089, e-mail: benimetskaya@gmail.com

*The reported study was funded by RFBR according to the research project №8-34-00763.* 

**OBJECTIVES** 

To estimate the relationship of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) level with blood pressure (BP) and smoking in a population of young males in Novosibirsk

MATERIAL AND METHODS The group was formed by the method of random numbers from the population sample of Novosibirsk that underwent a one-time survey as part of the screening «Monitoring of health status and prevalence of risk factors of therapeutic diseases, their prediction and prevention in Siberia». The study included 492 males, the average age was  $36.0 \pm 5.86$  years. Levels of PCSK9 were determined with ELISA using a test system «Human PCSK9 ELISA» (BioVendor, Czech Republic).

RESULTS

The average level of the PCSK9 protein was  $325.9\pm141.97$  ng/ml, median (interquartile range) was 300.19 (240.20; 361.80). Mean systolic BP was  $126.13\pm13.40$  mm Hg, mean diastolic BP was  $82.91\pm9.93$  mm Hg. Fifety-six per cent (277 males) was non-smokers, 44% (214 males) smoked. PCSK9 levels were higher in sample of smokers ( $339.49\pm139.86$ ; 311.82 (251.04;369.78)) than in sample of non-smokers ( $315.17\pm143.16$ ; 286.16 (229.91;351.71)) (p = 0.011), samples were independent. There was no difference in the level of PCSK9 protein in a pair of samples contrasting in BP. A weak statistically significant correlation between the level of PCSK9 and smoking (rs = 0.115, p = 0.01) was shown, it was indirectly confirmed by the result of multiple regression analysis. Hypertension was an independent predictor of higher levels of PCSK9 protein according to multivariate linear regression analysis using a stepwise method (B = 32.593; SE = 14.624; p = 0.026). Also hypertension was an independent predictor of a higher level of PCSK9 protein according to multivariate linear regression analysis using the backward method in the same model (B = 30.457; SE = 14.649; p = 0.038).

CONCLUSION

The presence of hypertension indicates an increased level of PCSK9. The obtained data support the role of PCSK9 in the pathogenesis of cardiovascular diseases and the prospect of its use as a biological marker. Present study was the first one of such category in Russia.

**Keywords:** 

proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, population, hypertension, smoking.

**ORCID ID** 

K.S. Benimetskaya, https://0000-0002-0043-1113
M.P. Yachmeneva, https://0000-0002-6213-0447
S.V. Astrakov, https://0000-0001-5251-5362
L.V. Shcherbakova, https: //0000-0001-9270-9188
D.V. Denisova, https: //0000-0002-2470-2133
Y.I. Ragino, https://0000-0002-4936-8362
M.I. Voevoda, https://0000-0001-9425-413X

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) – девятый член семейства сериновых протеаз, ее роль в регуляции холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) была установлена в 2003 году при обнаружении редкой мутации усиления функции гена PCSK9 во французской семье, члены которой страдали преждевременными сердечно-сосудистыми заболеваниями и имели очень высокий уровень ХС ЛНП, то есть страдали аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемией, наличие которой критически повышает риск ишемической болезни сердца [1]. Затем последовало открытие мутаций снижения функции PCSK9, которые понижали риск сердечнососудистых заболеваний и уровень ХС ЛНП в крови без каких-либо отрицательных воздействий на здоровье [2]. В настоящее время известно, что молекула PCSK9 играет критически важную роль в метаболизме липидов, так как непосредственно участвует в деградации рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП), что приводит к снижению захвата ЛНП из кровотока и повышению их концентрации в крови [3]. Поэтому ингибирование PCSK9 стало новой успешной стратегией профилактики и лечения атеросклероза: в исследованиях FOURIER и ODYSSEY Outcomes ингибиторы PCSK9 эволокумаб и алирокумаб значительно снижали не только уровень ХС ЛНП, но и сердечно-сосудистую смертность без значимых побочных эффектов [4, 5].

Участие в липидном обмене – не единственная физиологическая роль белка PCSK9, поскольку кроме печени он экспрессируется в кишечнике, поджелудочной железе, почках [6].

По данным некоторых исследований, PCSK9 связана с уровнем глюкозы в крови натощак и инсулинорезистентностью [7], играет роль в канцерогенезе, регуляции воспаления, артериального давления (АД) [8] и даже обладает прогностической ценностью [9], что делает его перспективным биомаркером.

Артериальная гипертензия является сильным независимым фактором риска ишемической болезни сердца в любом возрасте, при любой этнической принадлежности как у мужчин, так и у женщин. Связанное с АГ поражение органов мишеней осуществляется посредством разнообразных патофизиологических механизмов [10]. Эпителиальный натриевый (Na+) канал (ЭNaK) играет важную роль в абсорбции Na+ через эпителиальные мембраны, контролируя обратное всасывание натрия в почечных канальцах, легких, прямой кишке, потовых железах, участвует в формировании вкусовых ощущений. Он играет ведущую роль в контроле АД, поэтому дефект регуляции самого канала приводит к изменениям артериального давления [11]. Количество

ЭNaK регулируется по механизму отрицательной обратной связи в зависимости от внутриклеточной концентрации Na+ посредством протеолитического расщепления с участием серина и других протеаз [12]. В 2012 году Sharotri и соавторами был открыт ряд дополнительных протеаз, участвующих в этом процессе, включая PCSK9 [10]. Молекулы PCSK9 ингибируют ЭNaK посредством снижения экспрессии на поверхности клетки, уменьшения экзоцитоза и увеличения скорости деградации ЭNaK с помощью протеосом [13]. Снижение активности PCSK9 увеличивает почечную абсорбцию Na+ и объем циркулирующей крови, повышая риск артериальной гипертензии. Хотя механизм регуляции белком PCSK9 ЭNаК и ЛНП-рецепторов одинаков: в обоих случаях PCSK9 снижает экспрессию и деградацию, но регуляция происходит через разные сайты связывания, поэтому мутации PCSK9, влияющие на регулирование ЛНП-рецепторов, могут не влиять на ЭNaK, то есть эффект на сердечно-сосудистый риск противоположный [13]. Снижение активности PCSK9 благоприятно в отношении сердечно-сосудистого риска в контексте липидного гомеостаза (увеличивается количество ЛНП-рецепторов, снижается количество ХС ЛНП в крови) и неблагоприятно в отношении регуляции артериального давления; повышается артериальное давление и сердечно-сосудистый риск. Это обуславливает интерес научного сообщества к изучению взаимосвязи PCSK9 и артериального давления, особенно в свете популяционной специфичности.

Несмотря на широкое изучение в последние годы, в популяционных исследованиях данные об уровнях PCSK9, его связях с липидными, метаболическими, демографическими параметрами противоречивы [14]. Отсутствие единства выводов, референсных значений концентрации, популяционная специфичность и малое количество исследований в России определяют актуальность. Целью настоящего исследования было оценить взаимосвязь уровня PCSK9 с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как АД и курение в популяции молодых мужчин г. Новосибирска.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

На базе НИИТПМ филиал ИЦиГ СО РАН в течение 2013-2017 гг. проведено одномоментное популяционное обследование случайной выборки населения в возрасте 25-45 лет одного из типичных районов г. Новосибирска в рамках бюджетной темы «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом, участники подписывали информирован-

ное согласие. Из общего числа обследованных методом случайных чисел была сформирована выборка из 492 мужчин для проведения настоящего исследования. В программу скринингового (эпидемиологического) обследования популяционной выборки входили: демографические и социальные данные, опрос о привычке курения и употреблении алкоголя, 3-х кратное измерение АД и другие обследования. Пробы крови для биохимических исследований забирали однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Уровни липидных показателей (общий холестерин (OXC), триглицериды (TГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП)) и глюкозы в крови определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab300i (Финляндия) с использованием реактивов TermoFisher (Финляндия). Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: ХС  $\Pi H \Pi = OXC - XC \ \Pi B \Pi - T \Gamma / 2, 2 \ (ммоль/л). В случаях$ высокого уровня триглицеридов ХС ЛНП не вычислялся. Методами иммуноферментного анализа (ИФА) был определён уровень белка PCSK9, используя тестсистемы «Human PCSK9 ELISA» (BioVendor, Czech Republic).

Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS (v.13). Проверка на нормальность распределения проводилась Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки представлены как M±SD, где M - арифметическое среднее, SD - стандартное отклонение и как медиана (Ме) и межквартильный размах (25%; 75%), в силу того, что большинство изучаемых показателей имели ненормальное распределение. Сравнение в группах проводилось с помощью непараметрического метода Mann-Whitney (сравнение двух независимых групп). Многомерный анализ проводился с помощью множественной линейной регрессии: в качестве зависимой переменной использовался PCSK9, в качестве независимых переменных в модель включали дихотомические переменные: курение (0 - не курит / 1 - курит), возрастные группы  $(0 - 25 \le \text{возраст} < 35 / 1 - 35 \le$ возраст ≤ 45 лет), факт наличия / отсутствия артериальной гипертензии (0 – нет  $A\Gamma / 1$  – есть  $A\Gamma$ ), группа ИМТ  $(0 - ИМТ \le 25; 1 - ИМТ > 25)$ , группа по уровню OXC  $(0 - OXC \le 5 \text{ ммоль/л} / 1 - OXC \ge 5 \text{ ммоль/л}),$ группа по уровню глюкозы плазмы (0 – глюкоза плазмы < 5,6 / 1 – глюкоза плазмы  $\ge 5,6$  ммоль/л).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Клиническая характеристика обследуемых лиц представлена в таблице 1.

Минимальное систолическое давление составило 94 мм рт. ст., максимальное систолическое давление – 199 мм рт. ст. Минимальное диастолическое давление составило 58 мм рт. ст., максимальное диасто-

лическое давление — 127 мм рт. ст. Не курили — 56% (277 человек), курили — 44% (214 человек). Средний уровень белка PCSK9 составил 325,9±141,97 нг/мл, медиана и межквартильный размах — 300,19 (240,20; 361,80). Отмечалась высокая вариабельность изучаемого показателя: минимальный зарегистрированный в группе уровень PCSK9 оказался 20,90 нг/мл, а максимальный — 1249,04 нг/мл. Распределение показателя PCSK9 в исследуемой группе значимо отличалось от нормального по данным теста Колмогорова-Смирнова (p<0,001) и имело смещение влево.

Сравнивали уровень PCSK9 в подгруппах, контрастных по уровню АД и привычке курения. Было показано, что PCSK9 был статистически значимо выше в выборке с лиц, которые курят, в том числе: эпизодически (1 сигарета в последние 3 месяца), курят еженедельно (не менее 1 сигареты в неделю), курят ежедневно (не менее 1 сигареты в день), чем в выборке лиц, которые не курят: никогда не курили или курили, но бросили (более 3-х месяцев назад)

Таблица 1.

Клиническая характеристика обследованных лиц

Table 1.

Clinical characteristics of the examined population

	M±SD	Me (25%; 75%)
Возраст, годы	35,98±5,86	35,86 (31,17;41,08)
ИМТ	26,65±4,95	26,49 (23,16;29,48)
ОХС, ммоль/л	5,11±1,02	5,06 (4,39;5,73)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,27±0,88	3,21 (2,62;3,83)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,21±0,28	1,16 (1,03;1,37)
ТГ, ммоль/л	1,40±0,98	1,10 (0,77;1,69)
Глюкоза	5,91±0,84	5,83 (5,52; 6,24)
АД, мм рт. ст.	126,13±13,4/ 82,91±9,93	124,50 (117,00;133,50)/ 82,00 (76,00;89,50)

Примечание: М — арифметическое среднее, SD — стандартное отклонение, Ме — медиана, 25%; 75% — межквартильный размах, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

Note: AM – arithmetic mean, SD – standard deviation, Me – median, 25%; 75% – interquartile range, BP – blood pressure, BMI – body mass index, TC – total cholesterol, TGs – triglycerides, HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol, LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol

 Таблица 2.

 Распределение показателя PCSK9 в парах независимых выборок, отличающихся по уровню АД и привычке курения

Table 2.

Allocation of PCSK9 index in pairs of independent samples different in BP and smoking status

	Факторы риска	Количество человек в подгруппе	PCSK9 (нг/мл)		n
			M±SD	Me (25%;75%)	р
АД	САД<140 (мм рт. ст.) и ДАД<90 (мм рт. ст.)	365	317,40±133,29	299,07 (240,16;351,02)	0,110
	САД≥140 (мм рт. ст.) и ДАД≥90 (мм рт. ст.)	126	350,00±163,16	310,30 (239,94;391,90)	
Курение	Никогда не курил или курил, но бросил (более 3-х месяцев назад)	277	315,17±143,16	286,16 (229,91;351,71)	0,011
	Курит эпизодически (1 сигарета в последние 3 месяца, курит еженедельно (не менее 1 сигареты в неделю), курит ежедневно (не менее 1 сигареты в день)	214	339,49±139,86	311,82 (251,04;369,78)	

**Примечание:** M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, 25%; 75% – межквартильный размах,  $A\mathcal{I}$  – артериальное давление

Note: AM – arithmetic mean, SD – standard deviation, Me – median, 25%; 75% – interquartile range, BP – blood pressure

(p = 0.011). Не было выявлено различий в уровне белка PCSK9 в выборках, контрастных по уровню АД (табл. 2).

По данным корреляционного анализа по Спирману, существует слабая статистически значимая корреляционная связь показателя PCSK9 с курением:  $r_s = 0.115$  (p = 0.010).

Был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ: в качестве зависимой переменной использовался уровень белка PCSK9, в качестве независимых переменных в модель были включены дихотомические переменные. При использовании прямого пошагового метода (Stepwise) было показано, что факт наличия артериальной гипертензии является независимым значимым предиктором более высокого уровня белка PCSK9 (В (коэффициент регрессии) = 32,593; SE (стандартная ошибка коэффициента) = 14,624; p = 0,026).

При использовании обратного пошагового метода (Васкward) в той же модели было показано, что независимым предиктором более высокого уровня PCSK9 также являются: факт наличия артериальной гипертензии (В = 30,457; SE = 14,649; p = 0,038) и факт курения (В = 22,026; SE = 12,903; p = 0,088). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что наличие артериальной гипертензии свидетельствует о повышенном уровне PCSK9, а факт курения имеет тенденцию к такой связи.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Хотя и не было выявлено различий в уровне белка PCSK9 в паре выборок, контрастных по уровню АД, и корреляции между уровнем АД и PCSK9, в настоящем исследовании, по данным множественного регрессионного анализа, была убедительно показана ассоциация уровня белка PCSK9 с наличием АГ, то есть факт наличия АГ по полученным данным является независимым значимым предиктором более высокого уровня белка PCSK9.

При сравнении полученных результатов с мировыми данными можно отметить, что в популяционном исследовании Dallas Heart Study (n = 3138) была выявлена слабая положительная корреляция между уровнем PCSK9 и систолическим и диастолическим артериальным давлением, выраженная больше у женщин (r = 0.07, p = 0.0001 для САД у мужчин и женщин; r = 0.08, p<0.0001 для диастолического артериального давления (ДАД) у мужчин и женщин; r = 0.15, p<0.0001 для САД у женщин; r = 0.16, p<0.0001 для ДАД у женщин). Также было отмечено, что у лиц с АГ уровень PCSK9 был статистически значимо выше, чем у лиц без АГ (медианы и межквартильные интервалы: 519(297) нг/мл против 482(264) нг/ мл, p = 0.005). Кроме того, при использовании многофакторного линейного регрессионного анализа было установлено, что уровень РСЅК9 на 20% зависел от ряда ковариат, включающего в том числе АД, хотя

стоит заметить, что уровень АД не являлся фактором, определяющим модель [7]. Таким образом, данные исследования Dallas Heart Study частично согласуются с полученными нами данными: многофакторный регрессионный показал ассоциацию PCSK9 с артериальным давлением, хотя в обсуждаемом исследовании ассоциация выявлена с уровнем АД, а в нашем исследовании — с фактом наличия АГ.

В популяционном исследовании в Китае (n = 2719) была показана корреляция уровня PCSK9 с уровнем систолического и диастолического АД (r = 0,158, р<0,001 для САД у мужчин и женщин; г = 0,127, p<0.001 для ДАД у мужчин и женщин; r=0.140, р<0,001 для САД у мужчин; r = 0,114, р<0,001 для ДАД у мужчин; r = 0.234, p<0.001 для САД у женщин; r = 0.209, p<0.001 для ДАД у женщин). При проведении многофакторного регрессионного анализа было показано, что САД оказывает значимое влияние на уровень PCSK9 в исследуемой популяции. Пошаговый метод показал, что одним из предикторов PCSK9 у мужчин являлось САД, а у женщин – ДАД [15]. Данные популяционного исследования, проведенного в Китае, согласуются с нашими в выявлении ассоциации АД с белком PCSK9, но стоит отметить, что в исследовании, проведенном в Китае, ассоциация показана с уровнем САД и ДАД, а в нашем исследовании – с фактом наличия АГ.

В популяционном исследовании четырех когорт в Швеции (n = 5722) была показана корреляционная связь между уровнем PCSK9 и систолическим и диастолическим АД в одной из когорт (r = 0,127, p<0,0016 и r = 0,089, p<0,027 (POLCA)) [16], чего не было показано в нашем исследовании.

В популяционном исследовании Ridker P и соавторов не была показана связь белка PCSK9 с уровнем артериального давления [17], что частично согласуется с нашими данными, так как в нашем исследовании была показана только ассоциация уровня белка PCSK9 с фактом наличия АГ.

В единственном исследовании PCSK9 в российской популяции также не было выявлено корреляции между PCSK9 и уровнем систолического или диастолического давления, а также ассоциаций этих показателей по данным регрессионного анализа [18]. Стоит отметить, что в нашем исследовании также на российской популяции, напротив, была показана ассоциация факта наличия АГ с уровнем белка PCSK9.

Таким образом, данные популяционных анализов в отношении связи белка PCSK9 и АД противоречивы, хотя многие крупные исследования поддерживают наши результаты. Сам механизм и степень влияния PCSK9 на АД еще не установлен до конца.

Tran N и соавторы исследовали связь полиморфизмов гена PCSK9 с АД в афроамериканской популяции с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и

выявили значимый суммарный эффект всех редких вариантов гена *PCSK9* на диастолическое и систолическое артериальное давление. Это означает, что редкие варианты *PCSK9* могут играть роль в регуляции АД, вероятно, за счет действия на ЭNaK [19], что укрепляет роль PCSK9 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, причем не только атеросклеротического генеза.

Связь белка PCSK9 со статусом курения в мировой литературе неоднозначна. В нашем исследовании показано, что уровень белка PCSK9 статистически значимо выше в группе курящих по сравнению с группой некурящих лиц, была выявлена слабая положительная корреляция между уровнем белка PCSK9 и курением, что косвенно подтвердилось по данным множественного регрессионного анализа в виде тенденции. Взаимоотношение уровня PCSK9 и статуса курения рассматривалось не во всех популяционных исследованиях, например, в Dallas Heart Study [7] и в большом популяционном исследовании в Китае [15] эта связь не изучалась. В исследовании Chernogubova Е и соавторов у курящих уровень PCSK9 был значительно выше, чем у некурящих (98,0 (75,9 – 127,2) нг/ мл против 92,6 (71,8 – 119,7) нг/мл, p = 0,0001) [16], что полностью согласуется с нашими данными. В исследовании Leander K было показано, что курильщики преобладали в 3 и 4 квартилях PCSK9 по сравнению с количеством некурящих лиц в этих подгруппах [9], что также не противоречит данным, полученным в нашем исследовании. В популяционном исследовании Ridker P и соавторов не была показана связь белка PCSK9 со статусом курения [17], стоит отметить, что данные этого исследования не согласуется с нашими.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На сегодняшний день белок PCSK9 не только играет ключевую роль в липидном гомеостазе и является мишенью терапевтического подхода, доказавшего свою эффективность в лечении атеросклероза, но и перспективным биомаркером с разнообразным потенциалом приложения — от углеводного обмена до прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. Механизм влияния молекулы PCSK9 на регуляцию АД посредством воздействия на эпителиальные натриевые каналы был раскрыт недавно, взаимосвязь уровня АД и концентрации PCSK9 варьирует между популяционными исследованиями и практически не изучалась в российской популяции.

Мы рассмотрели взаимоотношения этого белка с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как АГ и курение. Выявленная ассоциация уровня белка PCSK9 с артериальной гипертензией, корреляция с курением согласуются с некоторыми популяционными исследованиями. Было выявлено, что наличие АГ свидетельствует о повышенном уров-

не PCSK9. Полученные данные поддерживают роль PCSK9 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и перспективу его использования в качестве биологического маркера болезней сердца и сосудов, причем не только атеросклеротического генеза. Настоящее исследование является первым в России популяционным исследованием, изучающим белок PCSK9 и его взаимоотношения с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как артериальное давление и курение у молодых мужчин. Для установления точных механизмов и характера взаимоотношений между белком PCSK9 и такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, как АД и курение, необходимы дальнейшие исследования, в том числе на российской популяции.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154-156.
- 2. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-72.
- 3. Park SW, Moon Y-A, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. *J Biol Chem.* 2004;279(48): 50630-8.
- 4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
- 5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators (2018) Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-2107.
- 6. Mbikay M, Sirois F, Mayne J et al. PCSK9-deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities. *FEBS Lett.* 2010;584(4):701-6.
- 7. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2537-43.

- 8. Hachem A, Hariri E, Saoud P, Lteif C, Lteif L, Welty F. The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) in Cardiovascular Homeostasis: A Non-Systematic Literature Review. *Current Cardiology Reviews*. 2017;13:274-282.
- 9. Leander K., Mälarstig A., Van't Hooft F.M. et al. Circulating Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Predicts Future Risk of Cardiovascular Events Independently of Established Risk Factors. *Circulation*. 2016;133(13):1230-9.
- 10. Sharotri V, Collier DM, Olson DR, Zhou R, Snyder PM. Regulation of epithelial sodium channel trafficking by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *J Biol Chem.* 2012; 287(23):19266-74.
- 11. Bhalla V, Hallows KR. Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(10):1845-54.
- 12. Kleyman TR, Carattino MD, Hughey RP. ENaC at the cutting edge: regulation of epithelial sodium channels by proteases. *J Biol Chem.* 2009;284(31):20447-51.
- 13. Hachem A, Hariri E, Saoud P, Lteif C, Lteif L, Welty F. The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) in Cardiovascular Homeostasis: A Non-Systematic Literature Review. *Curr Cardiol Rev.* 2017;13(4):274-282.
- 14. Cariou B, Le May C, Costet P. Clinical aspects of PCSK9. *Atherosclerosis*. 2011;216:258–265.
- 15. Cui Q, Ju X, Yang T, Zhang M, Tang W, Chen Q, Hu Y, Haas JV, Troutt JS, Pickard RT, Darling R, Konrad RJ, Zhou H, Cao G. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):632-636.
- 16. Chernogubova E, Strawbridge R, Mahdessian H, Mälarstig A, Krapivner S, Gigante B, Hellénius ML, de Faire U, Franco-Cereceda A, Syvänen AC, Troutt JS, Konrad RJ, Eriksson P, Hamsten A, van't Hooft FM. Common and low-frequency genetic variants in the PCSK9 locus influence circulating PCSK9 levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012:32(6):1526-1534.
- 17. Ridker PM, Rifai N, Bradwin G et al. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and the risk of first cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2016;37(6):554-60.
- 18. Рагино Ю.И., Астракова К.С., Шахтшнейдер Е.В., Стахнёва Е.М., Гафаров В.В., Богатырев С.Н., Воевода М.И. Уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа (РСЅК9) в крови у мужчин разных популяционных подгрупп и его связь с неблагоприятным отдаленным прогнозом. Кардиология. 2017;57(4):72-76 (In Russ.). [Ragino Yul, Astrakova KS, Shakhtshneider E, Stakhneva EM, Gafarov VV, Bogatyrev SN, Voevoda MI. Blood Levels of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) in Men from Different Population Groups

and Its Relation to Unfavorable Long-Term Prognosis. *Kardiologiia*. 2017;4:72-76. In Russ.].

19. Tran NT, Aslibekyan S, Tiwari HK, Zhi D, Sung YJ, Hunt SC, Rao DC, Broeckel U, Judd SE, Muntner P, Kent ST, Arnett DK, Irvin MR. PCSK9 variation and association with blood pressure in African Americans: preliminary findings from the HyperGEN and REGARDS studies. *Front Genet.* 2015;6:136.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бенимецкая К.С.,** м.н.с., лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ассистент кафедры внутренних болезней, Новосибирский национальный исследовательский Университет (Новосибирск, Россия). E-mail: benimetskaya@gmail.com.

**Ячменева М.П.,** ординатор, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Россия). E-mail: masha9117@mail.ru.

**Астраков С.В.,** д.м.н., профессор, Институт медицины и психологии Новосибирского национального исследовательского Университета (Новосибирск, Россия). E-mail: astr sv@mail.ru.

Щербакова Л.В., с.н.с., лаборатория клиникопопуляционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИ-ИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Россия). E-mail: 9584792@mail.ru

Денисова Д.В., д.м.н., в.н.с., лаборатория профилактической медицины, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Россия). E-mail: denisovadiana@gmail.com.

Рагино Ю.И., д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, заместитель директора по научной работе, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Краснодар). E-mail: ragino@mail.ru.

**Воевода М.И.,** д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Россия). E-mail: niitpm.office@gmail. com.

#### Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.03.2019 г.

#### **AUTHORS CREDENTIALS**

Benimetskaya K.S., junior research assistant, laboratory for clinical biochemical and hormonal researches of therapeutic diseases, IIPM – Branch of IC&G SB RAS, teaching assistant of general medicine faculty, Novosibirsky National Research University (Novosibirsk, Russia). E-mail: benimetskaya@gmail.com.

**Yachmeneva M.P.,** medical resident, IIPM – Branch of IC&G SB RAS, laboratory for clinical biochemical and hormonal researches of therapeutic diseases (Novosibirsk, Russia). E-mail: masha9117@mail.ru.

**Astrakov S.V.,** PhD, professor, Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsky National Research University (Novosibirsk, Russia). E-mail: astr\_sv@mail.

**Shcherbakova L.V.,** senior research assistant, laboratory of clinical population and preventive researches of therapeutic and hormonal diseases, IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: 9584792@mail.ru

**Denisova D.V.,** PhD, leading research assistant, laboratory of preventive medicine, IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: denisovadiana@gmail.com.

Ragino Y.I., PhD, professor of RAS, corresponding member of RAS, head of laboratory for clinical biochemical and hormonal researches of therapeutic diseases, Deputy Director for Science IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: ragino@mail.ru.

**Voevoda M.I.,** PhD, professor, academician of RAS, head of IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: niitpm.office@gmail.com.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 12.03.2019

УДК 616-001.17-616-001.36-07-084

#### Э.А. Хакимов

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ

Самаркандский Государственный медицинский институт, Самаркандский филиал РНЦЭМП, Самарканд, Республика Узбекистан

ВВЕДЕНИЕ В статье освещены основные вопросы, касающиеся патогенеза ожоговой болезни и

развития полиорганных нарушений, определены основные методы его профилактики

и коррекции.

ЦЕЛЬ Профилактика развития синдрома полиорганной недостаточности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ Представлен анализ лечения тяжелообожженных за 10 лет. Объектом исследования явились 643 пострадавших с глубокими ожогами, проходивших лечение в Самар-кандском филиале РНЦЭМП с 2008 по 2018 г., в возрасте от 18 до 74 лет. Все наблюдаемые больные в зависимости от используемого метода лечения были разделены на 2 группы. Контрольную группу составили 313 (48,67%) больных, лечившихся в ожоговом отделении Самаркандского филиала РНЦЭМП за период 2008-2012 гг., где им в комплексном лечении проводилась традиционная противошоковая инфузионнотрансфузионная терапия и общепринятое лечение по стадиям ожоговой болезни. Основную группу составили 330 (51,33%) пациентов с этой же патологией, поступившие в ожоговое отделение Самаркандского филиала РНЦЭМП за период 2013-2018 гг., где им проводилась усовершенствованная нами методика противошоковой инфузионно-трансфузионной терапии с инотропной и органопротекторной поддержкой в зависимости от нарушений функции жизненно важных органов и ранняя активнов хирукрумоском документами.

ная хирургическая тактика.

ВЫВОДЫ Показано, что внедрение принципов усовершенствованной комплексной интенсив-

ной инфузионно-трансфузионной терапии, применение органопротекторной терапии, а также коррекция отягощенного преморбидного фона, нутриционная поддержка облегчают течение шока, снижают число больных с полиорганной недостаточно-

стью и летальность у тяжелообожженных.

Ключевые слова: глубокие ожоги, ожоговый шок, полиорганная недостаточность, интенсивная терапия.

**ORCID ID** Э.А. Хакимов, https://0000-0002-2238-9067

#### E.A. Khakimov

## ANALYSIS OF PREVENTION AND TREATMENT FOR MULTI-ORGAN FAILURE SYNDROME IN HARD BURNT PATIENTS

Samarkand State Medical Institute, Samarkand Branch Establishment RNTEMP, Samarkand, Republic of Uzbekistan

E.A. Khakimov, Samarkand Branch Establishment RNTEMP, 98-2, Rudaki st., Samarkand, 140120, Republic of Uzbekistan.

E-mail: erkinxakimov@mail.ru

BACKGROUND We discussed main issues regarding pathogenesis of burn disease and development of

multi-organ failure and identified basic methods for prevention and improvement.

**OBJECTIVES** We studied possible prevention of multi-organ failure syndrome.

we studied possible prevention of multi-organ familie syndrome.

MATERIAL We presented analysis of treatment in hard-burnt patients for 10 years. This analysis included 643 compromised patients with deep burns. They were treated in Samarkand Branch of RNTEMP from 2008 to 2018, age range was 18 - 74 years. All patients were divided into

2 groups regarding their treatment method. Control group included 313 (48.67%) patients treated in Burn Department of Samarkand Branch of RNTEMP for the period 2008-2012.

Their complex treatment included routine anti-shock infusion-transfusion therapy and conventional management regarding burn disease stages. Main group consisted of 330 (51.33%) patients with the same pathology referred to Samarkand Branch of RNTEMP during the period 2013-2018. They were treated with improved procedure of anti-shock infusion-transfusion therapy with inotropic and organo-saving support according to disorders of vital functions and early active surgical technique.

**CONCLUSIONS** It is shown that implementation of advanced complex intensive infusion-transfusion therapy,

application of organ-saving therapy, correction of the compromised premorbid background, and nutritional support as well facilitate shock manifestation, reduce number of patients

with multi-organ insufficiency and mortality in hard-burnt cohort.

**Keywords:** deep burns, burn shock, multi-organ failure, intensive care.

**ORCID ID** E.A. Khakimov, https://0000-0002-2238-9067

#### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

В доступной отечественной и зарубежной литературе развитие синдрома полиорганной недостаточности у тяжелообожженных практически не освещено. Известно, что течение ожоговой болезни сопровождается полиорганными нарушениями, однако до конца не изучены их патогенез, структура, особенности клинических и морфологических проявлений [1-3].

Ряд авторов полагают, что ожоговую болезнь следует считать моделью синдрома системного воспалительного ответа, развивающегося в результате тяжелой травмы или инфекции. Согласно этой теории, гиперпродукция провоспалительных цитокинов фагоцитами инициирует развитие комплекса патофизиологических нарушений, сопровождающихся деструкцией тканей и органов, приводящих к полиорганной дисфункции или недостаточности [4, 5, 6]. Следовательно, до настоящего времени не изучена значимость системного воспалительного ответа в патогенезе ожоговой болезни и развитии полиорганных нарушений, не определены основные методы его профилактики и коррекции.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты лечения обожженных путем профилактики и коррекции синдрома полиорганной недостаточности.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Объектом исследования явились 643 пострадавших с глубокими ожогами, проходивших лечение в Самаркандском филиале РНЦЭМП с 2008 по 2018 г., в возрасте от 18 до 74 лет. Все наблюдаемые больные в зависимости от используемого метода лечения были разделены на 2 группы. Контрольную группу составили 313 (48,67%) больных, лечившихся в ожоговом отделении Самаркандского филиала РНЦЭМП за период 2008-2012 гг., где им в комплексном лечении проводилась традиционная про-

тивошоковая инфузионно-трансфузионная терапия и общепринятое лечение по стадиям ожоговой болезни. Основную группу составили 330 (51,33%) пациентов с этой же патологией, поступившие в ожоговое отделение Самаркандского филиала РНЦЭМП за период 2013-2018 гг., где им проводилась усовершенствованная нами методика противошоковой инфузионнотрансфузионной терапии с инотропной и органопротекторной поддержкой в зависимости от нарушений функции жизненно важных органов и ранняя активная хирургическая тактика.

Пострадавшим проводились клинические, инструментальные (рентгенография, УЗИ, ЭГДФС) и лабораторные (клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма) исследования. Также изучалась гистология аутопсийного материала, бактериология ожоговых ран и крови и др.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подавляющее большинство пострадавших (539; 83,83%) поступили в ожоговое отделение Самаркандского филиала РНЦЭМП уже в первые 6 часов после получения термической травмы. Запоздалое поступление больных (104; 16,17%) отмечалось из ближайших районов, где первая медицинская помощь им была оказана в условиях хирургических отделений ЦРБ.

Среди этиологических причин ожогового поражения преобладало пламя (461; 71,7%), чем объясняется большое число больных с глубокими ожогами. Ожоги кипятком и горячими жидкостями были у 140 больных (21,77%), сандаловые ожоги — у 22 пациентов (3,42%), электроожоги — у 15 больных (2,33%), контактные — у 5 (0,78%).

625 (97,2%) больных имели глубокие ожоги IIIB-IV степени свыше 10% поверхности тела (п. т.), а у 18 (2,8%) больных глубокие ожоги занимали до 10% п. т.

В соответствии с прогностическим индексом Франка (ИФ) пострадавшие были распределены на 4 группы: І группа – ИФ<30 ед. – 36 больных (5,59%).

II - ИФ 30-60 ед. -412 (64,07%), III - ИФ 61-90 ед. -53 (8,24%), IV - ИФ>90 ед. -142 (22,08%). Обожженные с благоприятным прогнозом (ИФ до 60 ед.) составили 69,67%, с сомнительным и неблагоприятным (ИФ свыше 60 ед.) -30,32%.

Наиболее часто ожоги локализовались в области туловища и конечностей (32,5% больных), головы и конечностей (27,22%), туловища (14,62%). Множественная локализация наблюдалась у 126 (19,59%) больных, получивших ожоги пламенем или кипятком. Сочетанную с ожогом кожи ингаляционную травму имели 87 больных (13,53%). Обычно у них имело место тяжелое течение ожогового шока. Особой разницы по локализации ожоговых ран по группам не было.

На основании ретроспективного анализа 150 историй болезни умерших обожженных изучена структура синдрома полиорганной недостаточности по клиническим данным и результатам 145 судебномедицинских исследований трупа, а также проанализированы гистологические исследования аутопсийного материала органов 52 пациентов, умерших от полиорганной недостаточности (в I группе – у 15, во II группе – у 37).

Исследования, проведенные в контрольной группе больных, показали, что 185 (59,1%) пострадавших поступили в Самаркандский филиал РНЦЭМП в стадии ожогового шока, а 128 (40,9%) – в стадии острой ожоговой токсемии. 217 (69,32%) больных (из 313) мы наблюдали и лечили в стадии септикотоксемии.

Изучение частоты органно-системных поражений у контрольной группы больных с ожоговым шоком показало, что ПОН выявлялся у всех (100%) обожженных. При этом в большинстве случаев — 296 (94,57%) выявлялось сочетание дисфункции трех и более органов и систем.

У 51 (27,57%) больного с ожоговым шоком и синдромом ПОН выявляли поражение центральной нервной системы (ЦНС) в виде энцефалопатии. Недостаточность ЦНС у больных этой группы проявлялась в большинстве случаев в виде интоксикационного делирия или нарушений сознания (возбуждение, заторможенность, сопор, кома).

С одинаково высокой частотой у обожженных развивались поражения респираторной системы – в 55 (29,72%) случаев и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – в 50 (27,03%) случаев, приводящие к гипоксии, нарушению метаболических процессов и водно-электролитного обмена, имеющие первостепенное значение в развитии тяжелого течения ожогового шока.

Следующим по частоте были поражения сердечнососудистой системы (ССС), которые выявлялись у 56 (70,89%) больных. Обычно они появлялись на ранних стадиях ожогового шока и имели гипоксическиметаболический генез. У 54 (29,19%) больных развивался синдром почечной и у 42 (22,7%) - печеночной недостаточности.

Наиболее значимым синдромом в разгар развития ПОН является синдром кишечной недостаточности (СКН). Функциональная недостаточность органов ЖКТ, по нашим клиническим наблюдениям, выражалась токсическим парезом желудка и кишечника, образованием острых эрозий или язв пищевода, желудка, 12-типерстной кишки и тонкого кишечника, нередко осложненных развитием кровотечения (в 12-ти случаев). Все это подтверждало ранее указанные многочисленными авторами мнения о том, что кишечная трубка в условиях ожогового шока является часто поражаемым «органом-мишенью». Наиболее рано реагируя на ишемию, кишечник, помимо ожоговой раны, представлял собой дополнительные «входные ворота» для инфекции. Проведенный анализ проявлений кишечной дисфункции у больных контрольной группы с тяжелой термической травмой позволил выделить 4 ведущих симптома СКН: многократную рвоту (46,33%), развитие стрессовых язв Курлинга (19,49%), парез желудочно-кишечного тракта с появлением «застойного» отделяемого из желудка (24,6%) и многократный жидкий стул (11,18%).

В процессе проведения исследования нами выявлена закономерность: с увеличением длительности шока растет и тяжесть нарушений со стороны ЖКТ. Менее длительный шок, как правило, сопровождался многократной рвотой, в то время как продолжительный шок являлся причиной формирования стрессовых язв Курлинга с кровотечениями из них и стойким парезом кишечника, отсутствием возможности орального и энтерального питания (в 12-ти случаях).

Следовательно, у данного контингента больных, тяжесть термической травмы является ведущим фактором в развитии ожогового шока и нарушений со стороны жизненно важных органов и систем (ПОН); продолжительность течения ожогового шока и ПОН во многом являются определяющими исход лечения. Наличие кишечной дисфункции, в свою очередь, может свидетельствовать о тяжелом течении ожоговой болезни.

Синдром полиорганной недостаточности включал поражение от 2 до 7 систем и органов, при этом количество вовлеченных органов возрастало с увеличением тяжести ожоговой травмы. Вовлечение 2-4-ех систем и органов имели место у 250 (79,87%) больных, признаки поражения 5-7-ми систем и органов встречались значительно реже — у 63 (20,12%). При этом у больных одновременно регистрировали как признаки дисфункции, так и признаки недостаточности, отражающие диффузные дистрофические и деструктивные изменения органов на фоне системного воспалительного ответа (ССВО), приводящие к нарушениям функции, выраженным в разной степени. Леталь-

ность резко возрастала при вовлечении 4-5-ти систем и органов, при этом недостаточность функции имела место только у 3-4-ех органов.

185 больным контрольной группы, поступившим в стадии ожогового шока, комплексное лечение начинали с проведения традиционной противошоковой инфузионно-трансфузионной терапии по формуле Эванса. Основой лечения пострадавших в состоянии ожогового шока, мы, как и многочисленные исследователи, считали проведение адекватной инфузионнотрансфузионной терапии, именно в первые сутки поступления больных.

Необходимо отметить, что рецепты для инфузионной терапии, предложенные различными авторами, не являются точными, обязательными. Основанные обычно на эмпирических предпосылках, эти рецепты предназначены для «общего руководства» в начале лечения.

В структуре летальных исходов у данного контингента больных наиболее часто выявлялись: недостаточность дыхательной функции (88,89%), сердечнососудистой системы (77,78%), ЦНС (66,67%), реже – почечная недостаточность (33,34%) и недостаточность ЖКТ (22,23%), при этом развитие необратимой полиорганной недостаточности наиболее часто инициировали недостаточность дыхательной системы и ЖКТ (массивные кровотечения).

Проведенный анализ результатов лечения ожогового шока у больных контрольной группы показал, что, используя традиционные (общеизвестные) методы противошоковой инфузионно-трансфузионной терапии, нам не удалось вывести из шока и ликвидировать ПОН у 9 (11,39%) пострадавших, в результате которой наступал летальный исход.

Исходя из этого, возникла острая необходимость усовершенствования имеющихся в арсенале комбустиологов противошоковой инфузионнотрансфузионной терапии с использованием новых лекарственных препаратов инотропной и органопротекторной поддержки.

#### Результаты хирургического лечения пострадавших контрольной группы.

227 из 313 выживших больных контрольной группы с глубокими ожогами IIIБ-IV степени нуждались в выполнении оперативного вмешательства в дальнейшем. Из-за тяжелого состояния обожженных (выраженности проявлений ПОН), оперативное лечение было проведено в среднем на 26,5±1,0 сутки с момента поступления больных в стационар.

Общая площадь ожогов у оперированных пациентов составила от 2 до 40% поверхности тела, а площадь глубоких ожогов III-Б и IV степени — от 3 до 30% поверхности тела.

Из 227 у 81 (35,68%) больных аутодермопластика (АДП) выполнена в 1-ый этап, а у 146 (64,32%) боль-

ных — во 2-ой этап. Средняя площадь щадящих некрэктомий составила  $11.7\pm0.7\%$ .

Проведенный анализ послеоперационных осложнений и летальности в контрольной группе больных, которым производились консервативная подготовка ожоговой поверхности и хирургические вмешательства (227 пациентов) свидетельствовал о том, что одним из наиболее частых осложнений остаются гнойно-инфекционные осложнения, среди которых первое место занимает пневмония. Последняя в 23,0% случаев носила очаговый характер, в 2,4% случаев имела склонность к абсцедированию. В 11,86% случаев возникшие в раннем послеоперационном периоде септические осложнения закончились развитием сепсиса. У 8,47% больных возникли гнойно-инфекционные осложнения со стороны раны.

У 86 (27,47%) пострадавших контрольной группы в результате нарастания ПОН наступил летальный исход.

Неудовлетворенность полученными результатами лечения в контрольной группе больных побудила нас к более детальному изучению патогенеза развития ожогового шока с определением наиболее важных критериев оценки состояния больных. Наряду с этим, возникла острая необходимость поиска и разработки более совершенных схем инфузионно-трансфузионной терапии, способствующая адекватной коррекции этого тяжелого состояния ПОН, для проведения более раннего оперативного вмешательства.

Все пострадавшие основной группы поступили в стадии ожогового шока. Им проводилась противошоковая инфузионно-трансфузионная терапия и предоперационная подготовка в стадии шока и токсемии по усовершенствованной методике, и ранняя активная хирургическая тактика.

В процессе изучения патогенеза развития ожогового шока у 330 больных основной группы мы попытались на основании клинико-лабораторных показателей определить ряд объективных критериев, опираясь на которые можно было бы более конкретно оценить тяжесть состояния пострадавших и разработать оптимальный вариант инфузионно-трансфузионной терапии с целью коррекции выявленных нарушений. К ним отнесли нижеследующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), АД, ЦВД, микроциркуляция, температура (t°) тела, диурез, наличие ПОН, уровень гемоглобина, гематокрита и т.д.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке, благодаря которой, определены степени тяжести ожогового шока (легкий, тяжелый и крайне тяжелый) у данного контингента больных, а также установлены нормативные величины и доверительные интервалы каждого из приведенных выше критериев.

Ведущими клинико-физиологическими признаками ожогового шока были: гиповолемия, гемоконцентрация и олигоанурия. Под воздействием термических факторов и ожогового шока у данного контингента больных развивались: повышение проницаемости сосудистых мембран (синдром «капиллярной утечки»), спазм микрососудов и ухудшение коагулологических и реологических свойств крови (ДВСсиндром), замедление и прекращение кровотока в микроциркуляторном русле (синдром депонирования и секвестрирования крови). Ответственные за эти изменения факторы воспаления и проницаемости: гистамин, кинины, серотонин, свободные радикалы, простогландины, липазы, эндопероксидазы и др. оказывались существенно повышенными. Это ухудшало течение и прогноз заболевания.

Проведенный нами мониторинг изучаемых клинико-лабораторных показателей с очевидностью показал, что наиболее демонстративными в плане оценки тяжести ожогового шока и эффективности лечения легко определяемыми являются: гематокрит крови (определяемый через каждые 8 часов), почасовой диурез, кислотно-основное состояние крови (определяемый через 6-8 часов), артериальное давление и центральное венозное давление (ежечасно). Использование этих объективных диагностических критериев в клинической практике позволило нам осуществлять более адекватный подбор необходимой схемы противошоковой инфузионно-трансфузионной терапии, позволяющей не только выводить больных из этого тяжелого состояния с коррекцией имеющейся ПОН, но и сократить срок пребывания данного контингента в реанимационном отделении (на 2-3 дня).

Важным звеном в этой цепи патогенетической терапии является выбор оптимального состава и необходимого количества проводимой противошоковой инфузионной терапии для их лечения. У больных основной группы для подсчета объема и качественного состава инфузий в периоде ожогового шока нами использована усовершенствованная формула Паркланда. При этом 2/3 этого объема переливали уже в первые 8 часов после травмы. Кристаллоиды составили 2/3–1/2 указанного объема, коллоидные препараты соответственно 1/3–1/2, в зависимости от степени тяжести шока.

В состав противошоковой инфузионно-трансфузионной терапии также входило в/венное введение глюкозо-новокаиновой смеси (0,25%-ный раствор новокаина и 5%-ный раствор глюкозы в соотношении 1:1), 150-200 мл.

На 2-е сутки ожогового шока объем внутривенных инфузий уменьшали в 2 раза, на 3-и сутки — до 1/3 от первоначально установленного объема. Для осуществления этого правила всем обожженным в среднетя-

желом и тяжелом ожоговом шоке производили катетеризацию центральной вены.

В дальнейшем объем и темп введения лечебных средств корригировался на основании показателей диуреза, гематокрита, гемоглобина, пульса и центрального венозного и артериального давления в динамике.

Введение белковых коллоидных растворов начинали спустя 12-16 часов после начала инфузионной терапии, когда наступает некоторое уравновешивание внутри- и внесосудистого секторов. Наибольший эффект обеспечивала нативная плазма, которая имеет все белковые фракции и влияет на осмотическое и онкотическое свойства крови. Растворы альбумина использовали, когда уменьшалось нарушение проницаемости сосудистой стенки и прекращалось нарастание отека в зоне ожога. Темп инфузии белковых препаратов рассчитывали из расчета 1-2 мл/кг/час. С целью улучшения реологических свойств крови назначали безбелковые средне- и низкомолекулярные коллоидные растворы в объеме 400-800 мл со скоростью 2 мл/кг/час.

При тяжелом ожоговом шоке, при поздно начатой терапии бывает невозможно поддерживать артериальное давление выше 90 мм рт. ст. введением кристаллоидов и коллоидов в расчетных количествах. В таких случаях мы считали нецелесообразно увеличивать объем вводимых жидкостей, так как это может привести к увеличению интерстициальной и внутриклеточной жидкости, миокардиальной недостаточности, на что указывали высокие значения ЦВД, а применить препараты инотропного действия (допамин в дозе 5-10 мкг/кг/мин). В этой дозировке допамин улучшает сократимость миокарда и увеличивает сердечный выброс. В дозировке 1-3 мкг/кг/мин он способствует улучшению перфузии почек.

Помимо адекватного обезболивания в процессе инфузии считали необходимым вводить также 6%-ный раствор витамина B1 - 1.0; 2.5%-ный раствор витамина B6 - 1.0; раствор витамина B12 - 200 мкг.

С целью потенцирования обезболивания в качестве энергоносителя и профилактики жировой эмболии, пневмонии 77 больным назначали в/венно алкоголь по 20-30 мл 33% спирта 3 раза в день.

Широко использовали витаминотерапию:

- витамин C по 20 мл 5%-ного раствора 2-3 раза в сут .
- витамин В1, В6 по 5 мл 2,5%-ного раствора тиамина хлорида и 1%-ного раствора пиридоксина гидрохлорида 2 раза в сут;
- витамин В12 по 200 мкг 1 раз в сут.;
- рибоксин по 10 мл 2%-ного раствора 3-4 раза в сут.;

При ретроспективном анализе сложилось впечатление, что для нормализации ОЦК и выведения из

шока у большинства больных нет необходимости, учитывая эффективность стабизола, рефортана, реосорбилакта, сукцинасола, волюстина и реополиглюкина, прибегать к трансфузиям препаратов крови. На сегодня трансфузии препаратов крови, по-видимому, целесообразны лишь при крайне тяжелом шоке, вызванном обширной ожоговой травмой с кровопотерей, выраженной анемией, расстройствами гемостаза с гипотонией, не купируемой полиглюкином, препаратами ГЭК, вазопрессорами и гормонами.

Для улучшения деятельности сердечно-сосудистой системы при миокардиальной недостаточности (ЦВД>12 см вод. ст., признаки отека легких) использовали сердечные гликозиды, гормоны.

Благоприятное влияние на микроциркуляцию при олигурии у 81 больного оказывало в/венное введение 2,4%-ного раствора эуфиллина с 20%-ным раствором глюкозы на фоне адекватной инфузионной терапии.

В борьбе с уменьшением сосудистой проницаемости и плазмопотери в нашей практике особое внимание уделяли препаратам ГЭК и введению новокаина в/венно (0,125%-ный раствор, 250-300 мл). Внутривенное введение слабого раствора новокаина не только уменьшает сосудистую проницаемость, но и улучшает микроциркуляцию.

Следует отметить, что у 32 больных с глубокими ожогами 30-45% поверхности тела, несмотря на нормализацию ОЦК, оставались упорными гипотония и обильная плазмопотеря (рефрактерный шок). В этих случаях мы применяли введение преднизолона в/венно и капельное введение допамина.

У 39 больных с олигоурией на фоне инфузионной терапии и восполнения ОЦК применялись осмотические диуретики: маннитол (1 г сухого вещества на 1 кг массы) в/венно в 15-30%-ном растворе с последующим переходом на петлевые диуретики (лазикс 3-5 мг/кг в сутки). Обнаружено, что чем раньше применялись диуретики, тем выраженнее был их эффект.

Как показали наши исследования, при тяжелом шоке у больных развивается метаболический ацидоз. При проведении комплексной терапии обязательно учитывались эти сдвиги. Введение буферных растворов лучше производить на фоне восполнения гиповолемии и уменьшения спазма периферических сосудов после переливания 0,125%-ного раствора новокаина и 2,4%-ного раствора эуфиллина, так как восстановление периферического кровотока приводит к «вымыванию» из тканей в кровь новых порций недоокисленных продуктов клеточного обмена с усугублением ацидоза.

Во всех случаях мы считали необходимым оксигенотерапию.

Коррекция электролитных нарушений производилась с учетом тяжести течения ожогового шока и веса больных. При этом необходимо учитывать суточную

потребность натрия и потери его в зависимости от веса больного.

Учитывая, что в первые сутки при ожоговом шоке обнаруживается гиперкалиемия (по нашим данным 6,9±0,05 ммоль/л), компоненты крови переливали на вторые сутки после травмы, чтобы не усугублять гиперкалиемию.

У 88 больных с обширными ожогами с целью улучшения обмена веществ применялась кокарбоксилаза по 10-15 мг в/венно. Для предупреждения прогрессирующего распада тканей 82 больным применяли ингибитор протеаз — контрикал (200-300 Ед на 1 кг массы в сутки) или гордокс 100000-200000 КИЕ в сутки капельно в/венно.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что наши исследования позволили разработать следующую рабочую схему инфузионной терапии ожогового шока легкой, тяжелой и крайне тяжелой степени.

Так, инфузионная терапия ожогового шока легкой степени у больных должна проводиться в течение 48 часов после травмы. На вторые сутки общее количество вводимых сред можно снизить на 1/3. Если в первые сутки предпочтение отдается кристаллоидным растворам, то в конце первых суток и на вторые сутки, в связи с плазмопотерей из ожоговой раны, соотношение кристаллоидных, коллоидных и бессолевых растворов становятся равномерным (1:1:1).

При более тяжелых степенях ожогового шока инфузионная терапия должна проводиться не менее 3-х суток после получения травмы. Как правило, на вторые и третьи сутки после травмы объем жидкости может быть снижен на 1/3, по сравнению с первыми сутками. Так, если соотношение кристаллоидных, коллоидных и бессолевых растворов на первые сутки составляет 2:1:1, на вторые и третьи сутки — 1:1:1.

Исследования показали, что рекомендуемая нами схема инфузионной терапии, включающая введение кристаллоидных, коллоидных и бессолевых растворов обеспечивает адекватную коррекцию нарушений электролитного баланса, имеющих место при шоке, что было доказано клинико-лабораторными исследованиями.

Динамика клинико-лабораторных показателей противошоковой инфузионно-трансфузионной терапии у больных основной группы в процессе лечения показала, что количество эритроцитов, начиная с 1-ых суток до выхода из состояния шока (2-3-е сутки) уменьшается  $(5,0\pm100\mathrm{x}10^{12}/\mathrm{л})$ , что связано с умеренной гемодилюцией после проведенной инфузионнотрансфузионной терапии. ЦВД ко вторым суткам с момента травмы было  $8,83\pm2,53$  см вод. ст., то есть данный показатель нормализовался. Также отмечено повышение общего белка  $(59,5\pm1,5~\mathrm{г/л})$  и альбуминов  $(52,1\pm0,1~\%)$  на 3-е сутки лечения. Показатели общего  $(4,5\pm0,8~\mathrm{ммоль/л})$  и свободного  $(2,95\pm0,3~\mathrm{ммоль/л})$  хо-

лестерина на вторые сутки лечения в 2 раза превышали начальные цифры, что свидетельствовало о восстановлении функции печени, а также обмена веществ.

Таким образом, результаты исследования подтвердили, что инфузионно-трансфузионная терапия по усовершенствованной формуле Паркланда была эффективной. В процессе лечения это проявилось стабилизацией ЦВД (9,16±1,98, p<0,05), нормализацией артериального давления и лабораторных показателей.

65 пострадавших основной группы получали в составе интенсивной терапии — энтеральную смесь Зонд III. В качестве средств для данного варианта искусственного питания наиболее эффективной является энтеральная смесь — Зонд III, составленная в Самаркандском филиале РНЦЭМП. Мы применяли периодическое (сеансовое) питание по 4-6 ч с перерывами на 2-3 ч от 2-х до 2,5 л ежедневно, в течение 7-9 дней. Каких-либо осложнений энтерального питания не наблюдали.

Изучение частоты органно-системных повреждений у наблюдаемых больных с ожоговым шоком показало, что ПОН, как и у пострадавших контрольной группы, встречалась у всех обожженных больных -330 (100%), в 161 (48,78%) случае выявлено сочетание дисфункции трех и более органов и систем. У 32 (9,69%) обожженных отмечены поражения респираторной системы, у 104 (31,51%) выявлялось поражение центральной нервной системы в виде синдрома энцефалопатии со снижением баллов по шкале Глазго до 10-11, у 34 (10,3%) – поражение ЖКТ, которое выражалось токсическим парезом желудка и кишечника. У 49 (14,84%) больных выявлялся синдром поражения сердечно-сосудистой системы, у 85 (25,75%) - синдром почечной и у 64 (19,39%) - печеночной недостаточности.

Необходимо отметить, что в последнее время нам удалось добиться снижения числа такого серьезного осложнения ожогового шока как стрессовые язвы Курлинга, что связано с внедрением комплексной органопротекторной терапии в сочетании с полноценным обезболиванием, нормализацией волемических и реологических показателей и, что наиболее существенно, — с назначением с первых часов травмы Н2-блокаторов гистаминовых рецепторов.

### Результаты активной хирургической тактики у пострадавших основной группы.

Противошоковая инфузионно-трансфузионная терапия по усовершенствованной методике способствовала более раннему выведению больных из ожогового шока (І группа  $-26,6\pm1,1$ ; ІІ группа  $-20,2\pm0,92$ ; p<0,05), следовательно, выполнению оперативных вмешательств в более ранние сроки [7], что, в свою очередь, явилось профилактикой ПОН.

В ходе исследования выполнено 88 некротомий, 191 ранняя хирургическая некрэктомия и 75 отсро-

ченных некрэктомий 330 пациентам. Одномоментно РХН производилась на площади от 9 до 15% поверхности тела, средняя площадь составила 12,5±0,5% п. т. Закрытие всех глубоких дефектов за 1 этап было осуществлено у 192 (72,18%) пациентов. У 74 пациентов РХН осуществлялось в 2 этапа (27,82%). Площадь глубоких ожогов в данной группе составляла от 9 до 35% п. т. Одновременное РХН и аутопластическое закрытие ран выполнено 167 (86,97%) больным. Лизис аутотрансплантатов был отмечен у 9 больных.

Сравнение клинических и лабораторных показателей с ранее оперированными больными (до 2013 года) выявило, что активная хирургическая тактика приводит к более быстрому и значительному снижению интоксикации, и общей воспалительной реакции, нормализации метаболизма и восстановлению показателей гомеостаза. Средний срок пребывания больных составил 32,2±1,0 дня. Летальность составила 19,39% (64 человека). У всех умерших больных имелись поражения 3-5-ти органов в различных комбинациях.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Приведенные результаты свидетельствуют о несомненном эффекте усовершенствованных методов лечения ожоговой болезни и раннего оперативного вмешательства у больных с тяжёлыми термическими поражениями. Важнейшее значение приобретают мероприятия по предупреждению развития синдрома ПОН у тяжелообожженных. Это комплексная интенсивная трансфузионная терапия, комбинированная антибиотикотерапия, органопротекторная терапия, коррекция отягощенного преморбидного фона и нутриционная поддержка в профилактике ПОН у обожженных.

Ведущим в профилактике и терапии ПОН является хирургическое лечение. Это: некротомия, множественная микроперфорация сухого струпа, некрэктомия с одномоментной аутодермопластикой. Именно ожоговая рана служит источником сепсиса и синдрома ПОН, что является патогенетически обоснованным вариантом оперативного лечения.

Применение ранних некрэктомий с аутодермопластикой у тяжелообожженных позволило значительно снизить число ПОН с 94,2 до 60,9%, а летальности с 27,47 до 19,39%, привело к сокращению сроков пребывания больных в стационаре от  $42,5\pm1,3$  до  $33,3\pm1,3$  к/дней.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Шлык И.В. и др. Диагностика и лечение ожогового шока: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». Москва, 2014. 17 с. [Alekseev A.A., Krutikov M.G., Shlyk I.V. et al. Diagnosis and treatment

of burn shock: clinical guidelines. All-Russian public organization «Association of combustiologists «World without burns». Moscow, 2014. 17 p. (In Russ.)].

- 2. Ермолов А.С., Смирнов С.В., Герасимова Л.И. и др. Синдром полиорганной недостаточности у обожженных: проблемы диагностики, профилактики и лечения. *Комбустиология*. 2003;1:71-76. [Ermolov S.V., Smirnov S.V., Gerasimova L.I. et al. Polyorgan failure Syndrome in burned patients: problems of diagnosis, prevention and treatment. *Kombustiologiya*. 2003;1:71-76. (In Russ.)].
- 3. Крылов К.М., Шлык В.И., Пивоварова Л.П., Орлова О.В. Ожоговый шок. Патогенез и лечение шока различной этиологии: руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2010. с. 320-360. [Krylov K.M., Shlyk V.I., Pivovarova L.P., Orlova O.V. Burn shock In the book Pathogenesis and treatment of shock of various etiologies: manual for doctors. St. Petersburg, 2010. pp. 320-360. (In Russ.)].
- 4. Жилинский Е.В. Способы прогнозирования сепсиса при ожоговой болезни. Сб. научных трудов V Съезда комбустиологов России «Термические поражения и их последствия», Москва (31 октября 3 ноября), 2017. с. 74-75. [Zhilinsky E. V. methods of predicting sepsis in burn disease. Sat. proceedings of the V Congress of combustiologists of Russia «Thermal lesions and their consequences», Moscow (October 31 November 3), 2017. р. 74-75. (In Russ.)].
- 5. Спиридонова Т.Г., Смирнов С.В. Системный воспалительный ответ и полиорганная дисфункция и недостаточность у обожженных. Сб. научных трудов I Съезда комбустиологов России «Мир без ожогов», Москва, 17-21 октября, 2005. С. 98-99. [Spiridonova T.G., Smirnov S.V. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction and insufficiency in burned. Man. scientific works of The I Congress of combustiologists of Russia «world without burns», Moscow, October 17-21, 2005. p. 98-99. (In Russ.)].

- 6. Таран А.К. Синдром полиорганной недостаточности у обожженных проблемы клинической диагностики и лечения. Сб. научных трудов I Съезда комбустиологов России «Мир без ожогов», Москва, 17-21 октября, 2005. С. 102-103. [Taran A.V. The Syndrome of multi organ insufficiency in the burned-problems of clinical diagnosis and treatment. Sat. scientific works of The I Congress of combustiologists of Russia «world without burns», Moscow, October 17-21, 2005. pp. 102-103. (In Russ.)].
- 7. Вагнер Д.О., Крылов К.М., Солошенко В.В. Результаты раннего хирургического лечения пострадавших с обширными глубокими ожогами. Сб. научных трудов V Съезда комбустиологов России «Термические поражения и их последствия», Москва (31 октября 3 ноября), 2017. с. 41-42. [Wagner D.O., Krylov K.M., Soloshenko V.V. Results of early surgical treatment of victims with extensive deep burns. Sb. proceedings of the V Congress of combustiologists of Russia «Thermal lesions and their consequences», Moscow (October 31 November 3), 2017. р. 41-42. (In Russ.)].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Э.А. Хакимов, к.м.н., заведующий отделением комбустиологии, Республиканский центр экстренной медицинской помощи, Самаркандский филиал РНЦЭМП (Самарканд, Республика Узбекистан). E-mail: erkinxakimov@mail.ru.

**Конфликт интересов отсутствует.** *Статья поступила 30.01.2019 г.* 

#### **AUTHOR CREDENTIAL**

**E.A. Khakimov,** CMS, Head of the Combustiology Department, Samarkand State Medical Institute, Samarkand Branch Establishment RNTEMP (Samarkand, Republic of Uzbekistan). E-mail: erkinxakimov@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 30.01.2019

УДК 616.613-003.7:616-08-035

В.Л. Медведев<sup>1,2</sup>, А.С. Татевосян<sup>1\*</sup>, Г.Д. Дмитренко<sup>1,2</sup>, С.С. Рябоконь³, С.З. Абиян⁴, А.А. Буданов¹, А.А. Лещинский²

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО С КОРАЛЛОВИДНЫМ КАМНЕМ ПОЧКИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- <sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия
- <sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт Краевая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия
- <sup>3</sup> ГБУЗ «Краснодарский клинический госпиталь ветеранов войн» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия
- <sup>4</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия
- \* A.C. Татевосян, Кубанский государственный медицинский университет, 350000, г. Краснодар, ул. Гоголя, д. 51, e-mail: artur-krasnodar@bk.ru

Представлен случай успешного комбинированного лечения пациента с коралловидным камнем (К-ІУ по классификации НИИ урологии) левой почки. Особенностью случая является то, что при оперативном чрескожном эндоскопическом вмешательстве удалено  $\approx 80\%$  легко доступной лоханочной части камня, и во избежание излишней травматизации паренхиматозной ткани с целью максимального сохранения функции почки оставлены нетронутыми труднодоступные чашечковые фрагменты конкремента. Учитывая данные рН - метрического мониторинга, выявившего постоянно резко кислую реакцию мочи (< 5,8-6,0), в течении последующих 5 месяцев послеоперационного периода больной принимал пищевую добавку «ОМС-цитрат» по схеме, которая предусматривает осуществление максимального размаха рН мочи и индивидуальный подбор дозировки, зависящей от персонифицированной степени нарушения метаболизма. Предложенный подход в приеме цитратных «смесей» лишает возможности выпадения в осадок солей, сопряженных с соответствующими энзимами, т.е. отсутствуют условия для инкрустации внешнего слоя камня, поскольку при большой амплитуде рН мочи (от 5,0 до 8,0), осуществляемой в течении 2-3 суток, снижается активность всех энзимов, так как для их активизации требуется длительное (10-15 суток) пребывание рН мочи в узких пределах (<0,8 - 1,2 ед.- изоацидурия). Проведена цитратная терапия на фоне стента внутреннего дренирования в течение 4-ех месяцев, что привело к полной элиминации оставшихся фрагментов камня, а на самом стенте после его извлечения через 5 месяцев отсутствовали признаки инкрустации солями. В ходе рентген-радиологических исследований через 1,5 года после

операции рецидива камнеобразования не обнаружено, при этом функция почек не ухудшилась (сохранилась), а уродинамика восстановилась.

Ключевые слова:

изоацидурия, мочекислый коралловидный нефролитиаз, комбинированная цитратная терапия.

**ORCID ID** 

В.Л. Медведев, https://0000-0001-8335-2578 А.С. Татевосян, https://0000-0002-3923-7844 Г.Д. Дмитренко, https://0000-0001-5912-2668 С.С. Рябоконь, https://0000-0001-5998-6968 С.З. Абиян, https://0000-0002-8451-6105 А.А. Буданов, https://0000-0002-9126-1649

А.А. Лещинский, https://0000-0002-5999-0489

V.L. Medvedev<sup>1,2</sup>, A.S. Tatevosyan<sup>1\*</sup>, G.D. Dmitrenko<sup>1,2</sup>, S.S. Ryabokon<sup>3</sup>, S.Z. Abiyan<sup>4</sup>, A.A. Budanov<sup>1</sup>, A.A. Leschinsky<sup>2</sup>

# COMBINED TREATMENT FOR DENDRITIC NEPHROLITHIASIS. CLINICAL CASE

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

🖾 \* A.S. Tatevosyan, Kuban State Medical University, 350000, Krasnodar, 51 Gogolya str., e-mail: artur-krasnodar@bk.ru

We present a case of successful combined treatment for dendritic stone (K-IY according to classification of Scientific Research Institute of Urology) in the left kidney of a patient with comorbid pathology (diabetes mellitus II type, CHI risk I, lumbar osteochondrosis). Feature of this case is that during operative transcutaneous endoscopic intervention we removed  $\approx 80\%$  of an easily available pelvic part of a stone, and to avoid excessive trauma of parenchymatous tissue for the purpose of the maximum preservation of renal function, we left intact hard to reach calyceal fragments of a concrement. Considering data of pH metric 3-day monitoring which revealed constantly sharp sour reaction of urine (<5.8-6.0), within the 5-month postoperative follow-up, the patient accepted health supplement 'OMS-citrate' according to the administered scheme which provides implementation of the maximum scope pH urine and individual dosage selection depending on the personified extent of metabolism disorder.

The offered approach in citrate 'mixtures' administration deprives of a possibility for salts settling out, interfaced to the corresponding enzymes, as there are no conditions for incrustation of an external layer of a stone, as with a normal amplitude pH urine from 5.0 to 8.0 (> 0 U), activity of all enzymes are reduced as their activation requires long (10-15-day) stay of pH urine in narrow limits (<0.8-1.2 units - an isoaciduria). Citrate therapy in the setting of the stent of internal drainage, had been carried out, within 4 months the remained stone fragments completely released all renal collecting system, and on the stent after its extraction in 5 months there were no signs of salt incrustation. X-ray-radiological examinations in 1.5 years after the operation showed no signs of lithiasis recurrence, at the same time function of kidneys did not worsen (remained), and the urodynamics was restored. Besides, on the background of the carried-out treatment fornephrolithiasis, positive dynamics of the accompanying comorbid pathology (diabetes and atherosclerotic disease) was observed.

Keywords: ORCID ID isoaciduria, uratic dendritic nephrolithiasis, combined citrate therapy.

V.L. Medvedev, https://0000-0001-8335-2578

A.S. Tatevosyan, https://0000-0002-3923-7844

G.D. Dmitrenko, https://0000-0001-5912-2668

S.S. Ryabokon, https://0000-0001-5998-6968

S.Z. Abiyan, https://0000-0002-8451-6105

A.A. Budanov, https://0000-0002-9126-1649

A.A. Leschinsky, https:// 0000-0002-5999-0489

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Известно, что физиологические колебания рН мочи в течении суток осуществляются преимущественно от 5,0 до 8,0 ед., пределы которых зависят от характера питания и возможных нарушений метаболизма [1]. У больных мочекаменной болезнью (МКБ) эти пределы варьируют и находятся в прямой корреляции от типа конкремента. Длительное устойчивое постоянство колебаний рН мочи в узких пределах 0,8-1,2 ед. (изоацидурия) является одним из важных местных факторов риска формирования и роста того или иного вида конкремента [2]. Уратные камни образуются в резко кислой среде (рН<5,8), седиментация солей щавелевой кислоты происходит в интервалах рН мочи от 5,6 до 6,6, а отрицательное действие на растворимость фосфатных солей ока-

зывает рН мочи >6,6 [3]. Вместе с тем установлено, что стойкое снижение рН мочи в резко кислую сторону имеется у 75,8% пациентов от общего числа больных МКБ [4]. При лечении мочекислого нефролитиаза основными препаратами остаются цитратные смеси, которые применяются достаточно широко [5, 6].

#### ЦЕЛЬ

Описать клинический случай успешного комбинированного лечения больного с коралловидным камнем почки.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Приводим пример лечения *больного М., 1958 г.р.*, который находился в урологическом отделении НИИ

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Krasnodar Clinic Hospital of War Veterans, Krasnodar, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Regional Clinic Hospital #2, Krasnodar, Russia

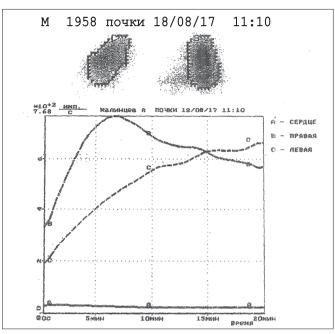
 Краевая клиническая больница №1 с 01.11.2017 г. по 28.11.2017 г. с коралловидным камнем левой почки.

Из анамнеза: в 2009 году при УЗИ в левой почке впервые обнаружен камень D ≈ 12 мм, который при рентгенологическом исследовании оказался не контрастным, что косвенно указывало на его состав из солей мочевой кислоты. В последующие годы пациент проходил амбулаторное лечение, которое включало прием блемарена по традиционной схеме, учитывающей необходимость поддержания уровня рН мочи в узких пределах от 6.0 до 6.8 ед. Из-за сложностей в ежедневном подборе препарата лечение осуществлялось нерегулярно, а то и вовсе не проводилось. В 2017 году камень в левой почке значительно увеличился в размерах и заполнил всю полостную систему (K-IV), а при рентгенологическом исследовании уже имел четкую визуализацию, т.е. произошла рентгенпозитивная трансформация, характерная для оксалатного наслоения на внешний слой камня. Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет ІІ-типа (болеет 8 лет). Атеросклеротическая болезнь, эсенциальная гипертоническая болезнь II, степень 3, риск ХСН 1. Поясничный остеохондроз. Постоянно принимает медикаменты по поводу указанных коморбидных заболеваний.



Рис. 1. Обзорная урография. Тень коралловидного камня (K-IV) в проекции левой почки. Деформирующий остеохондроз. Тазовые флеболиты

Figure 1. Plain urography. Coral calculus (K-IV) of the left kidney. Distortive osteo-chondrosis. Pelvic phlebolits



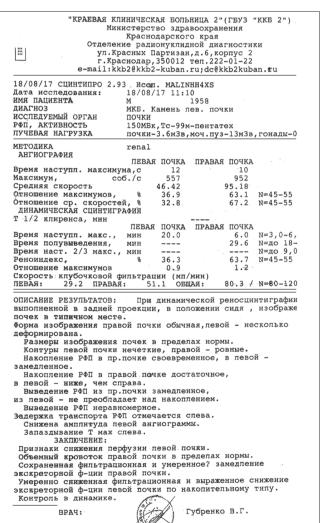


Рис. 2. Динамическая нефросцинтиграфия. Левая почка: снижение кровотока,  $K\phi - 29,2$  мл/мин, T1/2 не наступил в течении 30 мин. — обструктивный тип Figure 2. Dynamic nephroscintigraphy. Left kidney: decreased blood flow, PC- 29,2 ml/min, T1/2 not observed within 30 min. — obstructive type

При обследовании: на обзорной урографии (рис. 1) коралловидный R-позитивный конкремент  $\approx$  50 мм, выполняющий контуры чашечно-лоханочной системы (ЧЛС). На экскреторной урографии: справа — без патологии; слева — выделение контрастного вещества резко замедлено, вся ЧЛС заполнена R-позитивным конкрементом (К-IV). Динамическая нефросцинтиграфия (рис. 2): справа — сохраненная фильтрационная функция (КФ = 51,1 мл/мин) и умеренное снижение экскреторной ( $T_{1/2}$  = 29,6 мин); слева — умеренно сниженная фильтрационная функция (КФ = 29,2 мл/мин) и выраженное снижение экскреторной (по обструктивному типу). Непрямая радиоизотопная ангиография почек отражает значительное угнетение гемодинамики слева.

07.11.2017 г. выполнена операция: перкутанная нефролитолапаксия слева, которая приостановлена из-за кровотечения. Установлена нефростома. В послеоперационном периоде развился острый пиелонефрит на фоне неадекватной функции нефросто-

мического дренажа. После его замены и коррекции антибактериальной терапии, согласно антибиотикограмме, наступила ремиссия. 20.11.2017 г. – повторная нефролитотрипсия слева из второго перкутанного доступа с антеградной установкой стента (7 Fr., 1 – 28 см, Rocamed) внутреннего дренирования и нефростомического отведения мочи. В общей сложности удалено ≈ 80% конкремента, а чашечковые фрагменты оставлены интактными. 25.11.17 г. удален уретральный катетер и одна из нефростом. 27.11.17 г. после контрольного измерения внутрилоханочного давления (тест Витакера) удалена вторая нефростома (рис. 3). Контрольная КТ перед удалением нефростомы: конкременты чашечно-лоханочной системы левой почки, ЧПНС слева, калико-пиелоэктазия слева.

Весьма интересным оказался состав извлеченных конкрементов, которые были исследованы в биохимической лаборатории НИИ урологии г. Москвы. При этом 70% составляли соли мочевой кис-



Рис. 3. Обзорная урография после контактной литотрипсии перед удалением нефростомы. Лоханочная часть коралловидного камня левой почки отсутствует, визуализируются чашечковые фрагменты.

Figure 3. Plain urography after contact lithotripsy before nephrostome removal. Ureteral part of coral calculus of the left kidney is partially fragmented, calix fragments visualized. Distortive osteochondrosis. Pelvic phlebolits



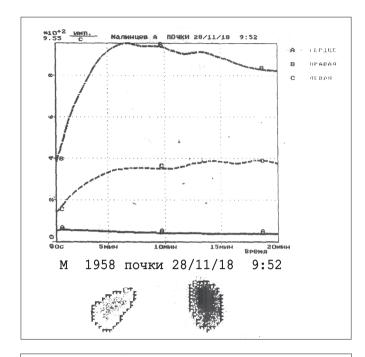
Рис. 4. Обзорная урография через 1 год после операции. В проекции почек и МВП тени конкрементов не визуализируются. Деформирующий остеохондроз. Тазовые флеболиты

Figure 6. Plain urography one year after the operation. In UUT projection no concrements seen. Distortive osteochondrosis. Pelvic phlebolits



Рис. 5. Экскреторная урография (10 мин лежа) через 1 год после операции. В проекции МВП конкременты не визуализируются. Функция почек не нарушена. Полостная система левой почки уменьшилась в размерах, незначительная каликоэктазия слева. Деформирующий остеохондроз. Тазовые флеболиты

Figure 7. Excretory urography (10 min in rest) I year postoperatively. In UUT projection no concrements seen.. Renal function is normal. Cavitary system of the left kidney decreased in size, mild left calicectasis. Distortive osteochondrosis. Pelvic phlebolits



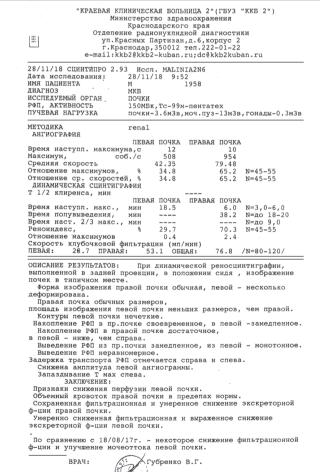


Рис. 6. Динамическая нефросцинтиграфия через 1 год после операции. Левая почка: снижение кровотока прежнее,  $K\phi-28,7$  мл/мин — не ухудиилась.  $T_{1/2}$  не наступил в течении 30 мин., однако обструкции нет Figure 8. Dynamic nephroscintigraphy 1 year after the operation. Left kidney: decreased blood flow is the same, PC — 28,7 ml/min not deteriorated.  $T_{1/2}$  not observed within 30 minutes. No obstruction observed

лоты, 20% — дигидрат оксалата кальция (ведделит —  $CaC_2O_4 \times 2H_2O$ ) и 10% — моногидрат оксалата кальция (вевелит —  $CaC_2O_4 \times H_2O$ ). Учитывая то, что первоначально камень был рентген неконтрастным, а в последующие годы трансформировался в рентген позитивную структуру, сделано предположение о наслоении оксалатного слоя на фоне приема блемарена по традиционной схеме.

Для подтверждения мочекислой формы нефролитиаза осуществляли мониторинг рН мочи в течении 3-4 дней. После установки диагноза мочекислого нефролитиаза больной в качестве цитратной «смеси» получал пищевую добавку «ОМС-цитрат», имеющую декларацию о соответствии (регистрационный номер: ЕАЭ N RU Д-RU. АЯ24. В.08446 от 13.12.2017 г.), на который получен патент № 2676714, зарегистрированный в Гос. Реестре изобретений РФ 10.01.2019 г. [7]. Пациент, включенный в исследование, дал письменное информированное согласие на участие.

Последующие 5 месяцев на фоне внутреннего стентирования проводилась литолитическая терапия ОМС-цитратным композитом, которая сопровождалась отхождением мелких фрагментов конкремента на протяжении 4 месяцев. Пациент отмечал подъем рН мочи до уровня 7,8 ед. после приема 2-ух чайных ложек (12 г), а последующее снижение рН мочи ниже 5,8 ед. наступало через 3 - 4 суток. Это позволило в течении последующих 4 месяцев принимать цитратный композит 2 раза в неделю по 2 чайные ложки (12 г) без ежедневных замеров рН мочи.

Госпитализирован повторно 23.04.2018 г. (через 5 месяцев после операции). Перед удалением стента выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) почек, на которой полностью отсутствуют признаки конкрементов в обеих почках!

Через 1 год после операции проведено обследование. На нативной компьютерной томографии от 28.04.2018 г. полностью отсутствуют признаки нефролитиаза обеих почек. На экскреторной урограмме (рис. 4, 5) функция почек на 10 мин. сохранена. Динамическая нефросцинтиграфия от 28.11.2018 г. (рис. 6): функциональное состояние почек прежнее, без ухудшения (слева КФ – 28,7 мл/мин, справа – КФ – 53,1), улучшение пассажа мочи из левой почки (не обструктивный тип уродинамики).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционно производители цитратных препаратов указывают на необходимость приема такой дозировки, при которой рН мочи должна постоянно находиться в пределах 6,0 – 6,8. Указанный подход аргументируется тем, что при более высоких рН мочи существует опасение образования фосфатных конкрементов, но при этом почему-то не учитывается тот

факт, что в рекомендуемых пределах рН мочи (6,0 - 6,6) создаются благоприятные условия для седиментации оксалатных солей [2, 8], а порой и наслоения фосфатов. Так, И.С. Колпаков указывает на то, что при лечении мочекислого уролитиаза ежедневный прием цитратов до 6-9 г уже через 2-3 недели у 30-40 % пациентов приводит к оксалурии [9].

У больных МКБ энзимопатии канальцев нефрона являются определяющими в формировании того или иного вида конкремента [10]. В свою очередь известно, что активность самих энзимов во многом определяется уровнем рН среды, т.е. мочи. Мы убеждены, что изоацидурия (стойкое постоянство рН мочи в узких пределах <1,2 ед.) отражает особенности патогенетического течения МКБ, поэтому при лечении мочекислого нефролитиаза придаем большое значение необходимости создания физиологически допустимого максимального размаха (амплитуды) рН мочи. Дозировка «ОМС-цитрата» подбиралась индивидуально в таком количестве, чтобы рН мочи достигло уровня ≈ 7,8 ед., после чего прием пищевой добавки прекращался, а пациент продолжал измерять рН мочи до тех пор, пока уровень рН мочи снизится до исходно низких (резко кислых) значений. После чего больной вновь принимал «ОМС-цитрат», максимально повышая рН мочи. Отмечено, что дозировка пищевой добавки, позволяющая подняться рН мочи до максимального уровня (>7,8), а также время возвращения рН мочи к исходно низким (резко кислым) значениям находились в прямой корреляции с клинической выраженностью мочекислого нефролитиаза. Это позволило судить о степени тяжести нарушения метаболических процессов и строить прогноз течения мочекислого уролитиаза, что легло в основу патента №2517221, зарегистрированного в Гос. Реестре изобретений РФ 28.03.2014 г. [11].

После подбора индивидуальной (персонифицированной) дозировки «ОМС-цитрата» у больного появляется возможность принимать цитратный композит, не утруждая себя постоянным ежедневным измерением рН мочи. В отличии от предложенного нами, традиционный подход в подборке цитратного препарата принуждает больного к ежедневному непрерывному измерению рН мочи для постоянного поддержания её уровня в узких пределах от 6,0 до 6,8 ед. Вынужденное неоднократное в течении каждого дня измерение рН мочи на протяжении всего периода лечения (5-6 месяцев) многих больных путает в вопросе регулярности приема цитратного препарата, что нередко вовсе заканчивается отказом от лечения.

В изложенном клиническом наблюдении представлена возможность комбинированного лечения коралловидного камня почки, когда перкутанно удалена лоханочная часть конкремента, а оставленные чашечко-

вые фрагменты подверглись литолизу в течении последующих 5 месяцев с приемом «ОМС-цитрата». При том, что все это время находился стент внутреннего дренирования, на котором после его извлечении отсутствовали признаки инкрустации. Один только этот факт убедительно свидетельствует об эффективности проведенной литолитической терапии. Традиционно удаление или замена стента осуществляется в течении 4-12 недель во избежание закономерной инкрустации солями. Немаловажным фактом явилось то, что удалось сохранить функцию оперированной почки.

Наблюдение больного в течении 1,5 лет не обнаружило признаков рецидивирования камнеобразования. Ко всему прочему, больной отмечает, что в последние 6 месяцев отпала необходимость в приеме гипотензивных и сахароснижающих препаратов, т.е. налицо положительная динамика коморбидных заболеваний, в патогенезе которых нарушается энергетический метаболизм, что подтверждается многочисленными популяционными рандомизированными исследованиями, которые доказывают наличие общих звеньев в патогенезе ПКБ и атеросклероза [12].

Представленный случай демонстрирует современные возможности проведения литолитической терапии в комбинации с эндоскопическим вмешательством (контактная литотрипсия) коралловидного камня, чашечковые фрагменты которого оставлены интактными во избежание травматизации почечной паренхимы, которая является основной причиной снижения функции почки в послеоперационном периоде [13].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Изоацидурия — сужение диапазона суточных колебаний рН мочи менее 1,2 ед. отражает нарушение энергетического метаболизма макроорганизма в гомеостатическом процессе, является важным патогенетическим звеном МКБ. Независимо от причины, приведшей к изоацидурии, возникают благоприятные условия для камнеобразования, причем не только в мочевой системе. У больных с мочекислым нефролитиазом существует возможность увеличить рН мочи, принимая различные цитратные препараты, но традиционная схема приема в лучшем случае приводит к замене одного вида изоацидурии на другой, сменяя при этом состав солей, наслаивающихся на внешний слой камня.

Предложенная нами схема приема пищевой добавки «ОМС-цитрат» позволяет получить физиологически максимальный размах рН мочи, на фоне которого эффективно осуществляется литолиз мочекислых камней. При этом конкременты любого иного состава лишаются возможности увеличиваться в размерах, поскольку постоянные колебания рН мочи снижают

активность всех энзимов, что исключает возможность наслоения (инкрустации) внешнего слоя соответствующими солями.

После контактной литотрипсии лоханочной части коралловидного камня оставшиеся фрагменты в чашечках содержат микротрещины, благодаря которым увеличивается поверхностная площадь соприкосновения конкремента с мочой, насыщенной цитратом. Это позволяет проводить эффективную литолитическую и литокинетическую терапию вплоть до освобождения чашечно-лоханочной системы от мочекислых конкрементов. Отказ от мультиперкутанного доступа при коралловидном нефролитиазе минимизирует травматизацию паренхиматозной ткани, что позволяет максимально сохранить функциональное состояние почки.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Урология: национальное руководство. М., ГЭОТАР-Медиа, 2009.1024 с. [Urology: National Guidelines. M., GEOTAR-Media, 2009. 1024 р. (In Russ.)].
- 2. Татевосян А.С. Этиологические и патогенетические основы нефролитиаза. Советская Кубань. 1997. С. 150. [Tatevosyan A.S. Etiological and pathogenetic bases of nephrolithiasis. Sovetskaya Kuban. 1997. 150 р. (In Russ.)].
- 3. Голованов С.А., Сивков А.В., Просянников М.Ю. Кислотность мочи, метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. XYIII конгресс Российского общества урологов, Екатеринбург, 2018, С. 113-114. [Golovanov S.A, Sivkov A.V., Prosyannikov M.Y. Urine acidity, metabolic risk factors and urolith formation. XYIII congress of Russian Urologic Society, Ekaterinburg, 2018. 113-114. (In Russ.)].
- 4. Аляев Ю.Г., Кузьмичева Г.М., Руденко В.И. Современные аспекты цитратной терапии у больных мочекаменной болезнью. Врачебное сословие. 2004. №4. С. 20-24. [Alyaev Y.G., Kuzmicheva G.M., Rudenko V.I. Modern aspects of citrate therapy in patients with urolithiasis. Medical caste. 2004;4:20-24. (In Russ.)].
- 5. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М. Современная консервативная (цитратная) терапия при уратных камнях мочеточников. *Урология*. 2014. № 5. С. 10-18. [Glibochko P.V., Alyaev Y.G., Rapoport L.M. Modern conservative (citrate) therapy for urate calculus in ureters. *Urology*. 2014;5:10-18. (In Russ.)].
- 6. Саенко В.С., Газимиев М.А., Песегов С.В., Аляев Ю.Г. Метафилактика мочекаменной болезни. Часть 1. Факторы роста заболеваемости мочекаменной болезнью. Современный взгляд на механизмы камнеобразования. *Урология*. 2018. №4. С. 161-169. [Saenko V.S., Gazimiev M.A., Pesegov S.V., Alyaev Y.G. Metaphylaxis of urolithiasis. Part I. Growth

- factors of urolithiasis incidence. Modern view on lithiasis mechanism. *Urology*. 2018;4:161-169. (In Russ.)].
- 7. Алексеенко С.Н., Татевосян А.С., Казаров Р.Г. Основная-алкализирующая композиция для выравнивания в организме человека кислотнощелочного баланса, потенцирования энергетического метаболизма и антиоксидантной системы. Патент на изобретение № 2676714. Зарегистрировано в Гос. Реестре изобретений РФ 10.01.2019 г. [Alexeenko S.N., Tatevosyan A.S., Kazarov R.G. Main alkalizing composition for aligning of acidalkaline balance in human organism, potentiation of energetic metabolism and antioxidant system. Patent of invention № 2676714. Registered in State Registry RF 10.01.2019 (In Russ.)].
- 8. Колпаков И.С. Консервативное лечение мочекаменной болезни. М., МИА. 2009. С. 148. [Kolpakov I.S. Conservative treatment for urolithiasis. M., MIA. 2009.148 p. (In Russ.)].
- 9. Колпаков И.С. Мочекаменная болезнь. Москва, Академия. 2006. С. 222. [Kolpakov I.S. Urolithiasis. Moscow, Academy. 2006. 222 p. (In Russ.)].
- 10. Кадыров З.А., Истратов В.Г., Сулейманов С.И. Мочекаменная болезнь. М., Бином. 2013. С. 184. [Kadirov Z.A., Istrativ V.G., Suleimanov S.I. Urolithiasis. М., Binom. 2013. 184р. (In Russ.)].
- 11. Алексеенко С.Н., Медведев В.Л., Татевосян А.С. Способ определения степени тяжести течения мочекислого уролитиаза. Патент на изобретение №2517221. Зарегистрировано в Гос. Реестре изобретений РФ 2014 г. [Alexeenko S.N., Medvedev V.L. Tatevosyan A.S. How to estimate severity of uric urolithiasis. Patent of invention №2517221. Registered in State Registry RF 2014. (In Russ.)].
- 12. Просянников М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А. Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов. Экспериментальная и клиническая урология. 2018. № 3. С. 34-41. [Prosyannikov M.Y., Anokhin N.V., Golovanov S.A. Urolithiasis and cardiovascular diseases: statistic link only or pathogenetic mechanisms community. Experimental and clinical urology. 2018;3:34-41. (In Russ.)].
- 13. Татевосян А.С. Способ консервативного лечения мочекаменной болезни и предупреждения рецидивного образования камней почек. Патент на изобретение №2253366. Зарегистрировано в Гос. Реестре изобретений РФ 2005 г. [Tatevosyan A.S. Conservative treatment for urolithiasis and recurrence prevention. Patent of invention №2253366. Registered in State Registry RF 2005 (In Russ.)].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Медведев В.Л.,** д.м.н., профессор, заместитель главного врача по урологии, НИИ-ККБ №1 им проф.

С.В. Очаповского, руководитель краевого уронефрологического центра, главный внештатный уролог министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий кафедрой урологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: medvedev vl@mail.ru.

**Татевосян А.С.,** д.м.н., профессор кафедры урологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: artur-krasnodar@bk.ru.

Дмитренко Г.Д., к.м.н., заведующий урологическим отделением, НИИ - ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского. E-mail: gDmitrenko@mail.ru.

**Рябоконь С.С.,** заведующий урологическим отделением, Краевой госпиталь ветеранов войн (Краснодар, Россия). E-mail: ryabocon@mail.ru.

**Абиян С.З.,** врач-уролог, Краевая клиническая больница №2 (Краснодар, Россия). E-mail: Abiyan@ mail.ru.

**Буданов А.А.,** аспирант кафедры урологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: artembudanov2203@gmail.com.

**Лещинский А.А.,** врач-уролог, НИИ-ККБ №1 им профессора С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: leshchinskiyaa@mail.ru.

**Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 05.03.2019 г.

#### **AUTHOR CREDENTIALS**

**Medvedev V.L.,** PhD, professor, deputy chief doctor on urology, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, head of the regional uronephrologic center, chief external urologist of Health Care Ministry of Krasnodar Region, head of urology department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: medvedev vl@mail.ru.

**Tatevosyan A.S.,** PhD, professor of urology department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: artur-krasnodar@bk.ru.

**Dmitrenko G.D.,** CMS, head of urology department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: gDmitrenko@mail.ru.

**Ryabokon S.S.,** head of urology department, Krasnodar Clinic Hospital of War Veterans (Krasnodar, Russia). E-mail: ryabocon@mail.ru.

Abiyan S.Z., urologist, Regional Clinic Hospital #2, Health Care Ministry of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia). E-mail: Abiyan@mail.ru.

**Budanov A.A.,** postgraduate student of urology department, Kuban State Medical University, (Krasnodar, Russia). E-mail: artembudanov2203@gmail.com.

**Leschinsky A.A.,** urologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: leschinskiyaa@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 05.03.2019

УДК 616-001.17:537.5

С.Б. Богданов<sup>1,2\*</sup>, Е.В. Зиновьев<sup>3,5</sup>, К.Ф. Османов<sup>5</sup>, А.В. Каракулев<sup>2</sup>, А.В. Поляков<sup>1,4</sup>, А.А. Попов<sup>5</sup>, И.М. Лопатин<sup>5</sup>

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВЫХ РАН

- <sup>1</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия
- <sup>2</sup> кафедра хирургии №1 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия
- <sup>3</sup> ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия
- <sup>4</sup> кафедра общей хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия
- <sup>5</sup> научно-исследовательская лаборатория экспериментальной хирургии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия ∴ С.Б. Богданов, НИИ – ККБ №1, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: bogdanovsb@mail.ru

**ЦЕЛЬ** Определить эффективность снижения микробного обсеменения ожоговых ран после применения низкотемпературной воздушной плазмы дугового разряда атмосферного

давления.

MATEРИАЛЫ AND METHODS В статье приведены результаты оценки эффективности применения низкотемпературной воздушной плазмы дугового разряда атмосферного давления при лечении ожогов кожи II и III степени (МКБ-10). Ожоги имели различную этиологию (пламя, кипяток, контактный) и площадь. Определялось изменение микрофлоры ожоговых ран после однократного применения установки ПЛАЗМОРАН в трёх группах больных, в зависимости от вида оперативного лечения (дермабразии, ранние некрэктомии с пластикой и пластика на гранулирующие раны).

РЕЗУЛЬТАТЫ Уста

Установлено, что при обработке ожоговых ран установкой ПЛАЗМОРАН результаты анализа бактериологических исследований свидетельствует о снижении бактериальной обсемененности или полной санации ран после воздействия плазмы, что снижает риск развития гнойного воспаления и ускоряет сроки эпителизации ожоговых ран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено на основании анализа бактериологических исследований, что применение низкотемпературной воздушной плазмы дугового разряда атмосферного давления уменьшает обсемененность ран патогенной микрофлорой.

Ключевые слова:

ожоги кожи, низкотемпературная аргоновая плазма, хирургическое лечение.

**ORCID ID** 

С.Б. Богданов, https://0000-0001-9573-4776 E.B. Зиновьев, https://0000-0002-2493-5498 K.Ф. Османов, https://0000-0002-3424-6549 A.B. Каракулев, https://0000-0002-5477-5755 A.B. Поляков, https://0000-0003-1065-1352 A.A. Попов, https://0000-0001-8992-6536 И.М. Лопатин, https://0000-0002-2076-4628

S.B. Bogdanov<sup>1,2\*</sup>, E.V. Zinoviev<sup>3,5</sup>, K.F. Osmanov<sup>5</sup>, A.V. Karakulev<sup>2</sup>, A.V. Polyakov<sup>1,4</sup>, A.A. Popov<sup>5</sup>, I.M. Lopatin<sup>5</sup>

# DEVELOPMENT OF PHYSICAL FACTORS IN LOCAL TREATMENT OF BURN WOUNDS

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Department of Surgery #1 ATF, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Department of general surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Scientific Research Laboratory of Experimental Surgery, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

\*S.B. Bogdanov, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 350086, Krasnodar, 167, 1st May str., e-mail: bogdanovsb@mail.ru

BACKGROUND To define efficiency of decreased microbial dissemination in burn wounds after low

temperature argon plasma of the arc discharge of atmospheric pressure.

MATERIALS In the present article we described results of efficiency analysis after usage of low-AND METHODS temperature argon plasma of the arc discharge of atmospheric pressure for skin burn treatment

Degree II - III (MKB-10). Burns had various etiology (flame, boiled water, contact) and area. We defined change in microflora of burn wounds after single administration of the PLAZMORAN installation in three groups of patients, depending on a surgical treatment

type (dermabrasion, early necrotomy with plasty and plasty on the granulating wounds).

**RESULTS** We noticed that treatment of burn wounds with Plasmoran showed results confirming

decreased bacterial dissemination or complete wound sanitation after plasma effect and it reduced risk of possible purulent inflammation and speeded up terms of wound

epithelialization.

**CONCLUSION** Basing on the bacteriological researches analysis it was determined that use of low-

temperature air plasma of the arc discharge of atmospheric pressure reduces dissemination

of wounds by pathogenic microflora.

**Keywords:** skin burn, low-temperature argon plasma, surgical treatment.

**ORCID ID** S.B. Bogdanov, https://0000-0001-9573-4776

E.V. Zinoviev, https://0000-0002-2493-5498 K.F. Osmanov, https://0000-0002-3424-6549 A.V. Karakulev, https://0000-0002-5477-5755

A.V. Polyakov, https://0000-0003-1065-1352 A.A. Popov, https://0000-0001-8992-6536 I.M. Lopatin, https://0000-0002-2076-4628

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Ожоговый травматизм в нашей стране составляет от 3 до 4% всех видов травм. Каждый год в России около 400.000 человек получают ожоги различной этиологии (термические, электрические, химические), различной глубины и локализации, 1\3 из которых нуждается в стационарном лечении [1].

Мультидисциплинарный подход — это то, что требуется для оказания помощи таким больным. Данный подход реализуется с учетом особенностей течения раневого процесса, а также патогенеза ожоговой болезни. При этапном хирургическом лечении имеется ряд недостатков: высокая частота лизирования аутодермотрансплантатов; долгое этапное лечение и частые перевязки с общим обезболиванием; высокая частота локальных и генерализованных инфекционных осложнений; длительность периода реабилитации. В России, как и в других странах, приоритетной является система активного хирургического лечения больных с тяжелой ожоговой травмой [1, 2].

Хирург в своем арсенале, помимо традиционных методов восстановления кожного покрова обожженного, имеет ряд способов воздействия физическими факторами на ожоговые раны, к которым относятся: облучение ультрафиолетом, ультразвуком, магнитнолазерная терапия, гидротерапия и другие [3-5]. Благо-

даря им происходит достижение антибактериального, пролиферативного эффекта, стимулирование капиллярного кровообращения, улучшение микроциркуляции и стимулирование метаболизма тканей [6].

Применение плазмы является одной из перспективных физических методик воздействия на рану [7]. Она представляет собой ионизированный газ высокой температуры, который состоит из заряженных частиц, свободных электронов, ионов, радикалов, инфракрасного, ультрафиолетового излучений [8]. Кроме высокой температуры и электромагнитных полей, весомым фактором воздействия являются компоненты плазмы, которые способны повреждать цитоплазматические мембраны патогенных микроорганизмов и вирусов, воздействуя на их системы жизнедеятельности [8].

В конце прошлого века впервые появились сообщения о результатах применения плазменного потока гелия для обработки ожоговых ран. Воздействие на раны осуществлялось с помощью устройства (аппарат СУПР-М), который уменьшал сроки очищения ран и стимулировал их регенерационные процессы, а также способствовал приживлению аутодермотрансплантатов [9].

В практике при лечении ожоговых ран активно используют ряд плазменных генераторов как российского, так и иностранного производства. К ним отно-



Puc. 1. Пациент с термическим ожогом (кипятком) туловища I ст.

Figure 1. Patient with a thermal burn (boiling water) of the body I degree



Puc. 2. Обработка раны установкой Плазморан Figure 2. Wound management with

Plasmoran device



Puc. 3. Эпителизация ран Figure 3. Wound epithelialization

сятся аппараты: «Плазон» (РФ), «НПЦ Плазма» (РФ), «The J-Plasma System» «США» и «Neoplas Tools» (Германия) [10-16]. В первом и втором плазменных генераторах лечебное воздействие осуществляется путем подвода к биологическим тканям газовых потоков атмосферного воздуха с оксидом азота («Плазон») и аргона («НПЦ Плазма») различной температуры (от температуры окружающей среды до 4000 °C). В аппаратах иностранной компании «The J-Plasma System» (США) используется самый легкий из стабильных, благородных газов - гелий, ионизация которого может быть достигнута при очень низкой энергии. Гелиевый газ, проходящий сквозь возбужденный электрод, образует сфокусированный плазменный поток [12, 13]. Аналогом аппарата является установка компании «Neoplas Tools» (Германия), которая сконструировала первый плазменный генератор, в котором используется аргон. Данный аппарат был сертифицирован Евросоюзом для лечения хронических ран и гнойных поражений кожи [16].

Вышеперечисленный список медицинских плазмогенераторов имеет ряд недостатков: зоны охвата составляют от 2 до 10 мм, что ограничено техническими характеристиками данного оборудования; для использования необходим ряд дополнительных комплектующих, представленных баллонами с инертными газами (аргон, гелий); при работе аппаратов невозможно обеспечить мгновенной коагуляции микрососудов, имеющих диаметр более 2-3 мм.

Применение низкотемпературной воздушной плазмы дугового разряда атмосферного давления способствует улучшению процессов репаративной регенерации. Происходит комплексный эффект: антимикробный, гемостатический, пролиферативный; при этом температура плазмы [12] колеблется в диапазоне ±50 °C. При работе аппарата в качестве рабочего газа при генерации плазмы используется атмосферный воздух. Метод способен обеспечивать достижения устойчивого гемостаза, при этом, в отличие от электро- или

аргоноплазменной коагуляции, не происходит высокотемпературного повреждения окружающих тканей. Остановка кровотечения достигается за счет ускорения агрегации тромбоцитов и формирования фибринового сгустка. Обработка раневой поверхности плазменным факелом не только её стерилизует, но и предохраняет от микробного загрязнения из окружающей среды за счет формируемой нанопленки из тончайшего слоя коагулированного белка раневого экссудата.

Применение низкотемпературной воздушной плазмы дугового разряда атмосферного давления для лечения ожогов кожи требует углубленного изучения.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить эффективность снижения микробного обсеменения ожоговых ран после применения низкотемпературной аргоновой плазмы дугового разряда атмосферного давления.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ожоговом отделении ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 имени профессора С.В. Очаповского» с 2018 года для лечения ожоговых ран применяется Установка плазменно-дуговая хирургическая для лечения ран Плазморан. Установка Плазморан основана на генерации низкотемпературной аргоновой плазмы с целью последующего использовании ее основных физикотехнических факторов: газодинамического эффекта – потока аргона с высоким теплосодержанием; рекомбинационного излучения с широким спектром – от области вакуумного ультрафиолета до ближнего инфракрасного диапазона; рабочий газ аргон, обладающий выраженными каталитическими свойствами для ряда важных биохимических реакций.

Нами проанализированы результаты лечения 40 пострадавших в возрасте от 19 до 60 лет с ожогами II и III степени (МКБ-10) различной этиологии (пламя, кипяток, контактный) и площади, находившихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ «НИИ – ККБ



Рис. 4. Обработка раны установкой Плазморан Figure 4. Wound management with

Plasmoran device



Рис. 5. Аутодермопластика на обработанные раны

Figure 5. Autodermoplasty on the treated wounds



Puc. 6. Приживление кожных трансплантатов на 7-е сутки Figure 6. Engraftment of skin grafts, 7 postoperative day

№ 1 имени профессора С.В. Очаповского». Оценивали изменения микробного качественного и количественного состава в ожоговой ране до и после однократного применения установки Плазморан на ожоговых ранах на площади до 5% поверхности тела.

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от выбора методики хирургического лечения. Первая группа - пациентам проводилась дермабразия в первые 2-7 дней после ожогов II степени (13) человек). Вторая группа – ранняя тангенциальная некрэктомия ран с одномоментной аутодермопластикой (12 человек), третья группа – тангенциальное иссечение гранулирующих ран с одномоментной аутодермопластикой (15 человек).

У пациентов первой группы (13 человек) перед началом операции производился мазок из раны для бактериологического исследования. Затем осуществляли дермабразию (рис. 1) и производили обработку раны установкой Плазморан (1 cm<sup>2</sup> – 30 секунд) (рис. 2). После этого повторно производили мазок из раны для бактериологического исследования. На рану накладывали синтетические или биологические раневые покрытия, которые не снимали (7-9 дней) до полной эпителизации ран (рис. 3).

У пациентов второй группы (12 человек) перед началом операции производился мазок из раны для бактериологического исследования. Затем происходила обработка раны установкой Плазморан (1 см² – 30 секунд) (рис. 4). Далее ранняя тангенциальная некрэктомия ран и дно раны для гемостаза обрабатывали установкой Плазморан. После этого производился мазок из дна раны для бактериологического исследования. Выполнялась аутодермопластика (рис. 5). Через неделю наблюдалось полное приживление кожных трансплантатов (рис. 6).

Клиническое наблюдение

Пациент С., 43 года, поступил в ожоговое отделение ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» с диагнозом: Термический ожог (пламенем) головы, шеи, туловища, ягодиц, конечностей 21% І-ІІ-ІІІ степени, термоингаляционная травма, ожоговая болезнь (рис. 7). Перед началом операции производился мазок из раны для бактериологического исследования. Затем осуществлялась обработка раны установкой Плазморан (1 cм<sup>2</sup> – 30 секунд). Выполнена фасциальная некрэктомия (рис. 8). Установкой Плазморан выполнена обработка фасции и коагуляция сосудов (рис. 9). После этого выполнена аутодермопластика на обработанные раны (рис. 10) с на-



Рис. 7. Пациент с термическим ожогом (пламя) туловища III ст. Figure 7. Patient with a thermal burn (fire) of the body III degree



термического ожога 3 ст.

Figure 8. Fascial necrectomy of the thermal burn III degree



Рис. 8. Фасциальная некрэктомия Рис. 9. Обработка раны установкой Плазморан

Figure 9. Wound management with Plasmoran device



Puc. 10. Аутодермопластика на обработанные раны
Figure 10. Autodermoplasty on the treated wounds



Puc. 11. Приживление кожных трансплантатов на 4-е сутки Figure 11. Engraftment of skin grafts, 4 postoperative day

ложением атравматического раневого покрытия «ВоскоПран». На 4-е сутки после операции раневое покрытие было удалено, наблюдали приживление и адаптацию расщепленных кожных трансплантатов на 10-й день после операции (рис. 11), признаков гнойного воспаления не наблюдалось. Пациент был выписан на 23-е сутки после травмы после полного восстановления поврежденного ожогом кожного покрова и заживления донорских ран. Наблюдали полное приживление кожного трансплантата без осложнений.

У пациентов третьей группы (15 человек) перед началом операции производился мазок из раны для бактериологического исследования. Далее тангенциальное иссечения гранулирующих ран. Затем происходила обработка раны установкой Плазморан (1 см² – 30 секунд) (рис. 13). После этого производился мазок из раны для бактериологического исследования и выполнялась аутодермопластика (рис. 14) с наложением раневого покрытия «ВоскоПран». Перевязки проводились через 2-3 дня до полной эпителизации ран (рис. 15).

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 19 лет, поступил в ожоговое отделение ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» с диагнозом: Термический ожог (пламенем) туловища, н/конечностей 17%, ІІІ степени, ожоговая болезнь. Выполнялись ранние некрэктомии с первичными и отсроченными пластиками. Через месяц имелись остаточные гранулирующие раны (рис. 16). Перед началом операции производился мазок из раны для бактериологического исследования. Затем осуществлялась обработка раны установкой Плазморан  $(1 \text{ cm}^2 - 30 \text{ секунд})$  (рис. 17). После этого – аутодермопластика на обработанные раны (рис. 18) с наложением атравматического раневого покрытия «ВоскоПран». На 3-е сутки после операции раневое покрытие было удалено, наблюдали приживление расщепленных кожных трансплантатов (рис. 19), признаков гнойного воспаления не наблюдалось.

Оценку эффективности анализируемых методик лечения ран при использовании установки Плазморан оценивали на перевязках. Выполняли сбор результа-



Рис. 12. Пациент с гранулирующей раной правой стопы

Figure 12. Patient with granulating wound of the right foot



Puc. 13. Обработка раны установкой Плазморан Figure 13. Wound management with Plasmoran device



Рис. 14. Аутодермопластика на обработанные раны

Figure 14. Autodermoplasty on the treated wounds



Рис. 15. Приживление кожных трансплантатов на 6-е сутки

Figure 15. Engraftment of skin grafts, 6 postoperative day



Рис. 16. Пациент с остаточными гранулирующими ранами

Figure 16. Patient with residual granulating wounds



Рис. 17. Приживление кожных трансплантатов на 3-е сутки

Figure 17 Engraftment of

Figure 17. Engraftment of skin grafts, 3 postoperative day



Рис. 18. Аутодермопластика на обработанные раны

Figure 18. Autodermoplasty on the treated wounds



Рис. 19. Приживление кожных трансплантатов на 3-е сутки

Figure 19. Engraftment of skin grafts, 3 postoperative day

тов бактериологических исследований до и после обработки, осмотр ран, отмечали характер отделяемого, эпителизацию ожоговых ран и адаптацию аутотрансплантатов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при обработке ожоговых ран установкой Плазморан результаты анализа бактериологических исследований свидетельствуют о снижении бактериальной обсемененности или полной санации ран после воздействия плазмы, что снижает риск развития гнойного воспаления и ускоряет сроки эпи-

телизации ожоговых ран. Результаты сравнительной оценки бактериальной обсемененности до и после обработки ран приведены в таблице 1.

В зависимости от характера раны и сроков после травмы в исследуемых группах имелся разный характер возбудителей. У пациентов 1 группы были выявлены 7 патогенных возбудителей: Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Acinetobacter baumannii, Stenotrophomonas maltophilia, Staphylococcus epidermidis (MRSE). У пациентов 2 группы были выявлены 5 патогенных возбудителей: Staphylococcus

Таблица 1. Сравнительная оценка бактериальной обсемененности до и после обработки ран установкой ПЛАЗМОРАН

Table 1.

Comparative evaluation of the bacterial load before and after wound treatment by Plasmoran device

Возбудитель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	до	после	до	после	до	после
Corynebacterium striatum					4	2
Pseudomonas aeruginosa					4	4
Staphylococcus aureus	2	1	3	1	3	2
Staphylococcus haemolyticus	3	1			1	0
Staphylococcus hominis	2	1			1	0
Klebsiella pneumoniae					1	0
Staphylococcus capitis			2	1		
Acinetobacter baumannii	1	0	2	1		
Stenotrophomonas maltophilia	1	0				
Staphylococcus epidermidis	2	2	4	2	1	0
Staphylococcus epidermidis (MRSE)	2	1	1	1		

Таблица 2. Сравнительная оценка изменения характера роста патогенный микрофлоры в баллах до и после обработки установкой ПЛАЗМОРАН

Table 2. Comparative evaluation in growth pattern alterations of pathogenic flora in points before and after treatment by Plasmoran device

Возбудитель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	до	после	до	после	до	после
Corynebacterium striatum					14	4
Pseudomonas aeruginosa					15	11
Staphylococcus aureus	6	3	7	2	8	4
Staphylococcus haemolyticus	10	2			1	0
Staphylococcus hominis	6	2			3	0
Klebsiella pneumoniae					2	0
Staphylococcus capitis			4	2		
Acinetobacter baumannii	1	0	7	1		
Stenotrophomonas maltophilia	3	0				
Staphylococcus epidermidis	6	4	10	4	3	0
Staphylococcus epidermidis (MRSE)	7	2	3	2		

aureus, Staphylococcus capitis, Acinetobacter baumannii, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus epidermidis (MRSE). У пациентов 3 группы были выявлены 7 патогенных возбудителей: Corynebacterium striatum, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus epidermidis.

Данные таблицы 1 позволяют заключить, что ожоговые раны облигатно контаминированы широким спектром патогенной микрофлоры, вызывающим выраженную воспалительную реакцию и, как следствие, возможное осложненное течение раневого процесса. После обработки экспериментальных ран установкой Плазморан в первой группе было зафиксировано снижение бактериальной обсемененности у 7-ми пациентов (54%) и полная санация ран у 6-ти пациентов (46%); во второй группе было зафиксировано снижение бактериальной обсемененности у 6-ти пациентов (50%) и полная санация ран у 6-ти пациентов (50%); в третьей группе было зафиксировано отсутствие динамики бактериальной обсемененности у 1-го пациента (6%), снижении бактериальной обсемененности у 7-ми пациентов (47%) и полная санация ран у 7-ми пациентов (47%).

Для оценки изменения характера и количества роста патогенный микрофлоры до и после обработки по результатам анализа бактериологических исследований нами условно были обозначены результаты роста флоры в баллах: 4 балла – обильный рост, 3 бал-

ла — умеренный рост, 2 балла — скудный рост, 1 балл — единичные колонии, 0 баллов — рост микрофлоры не выявлен. Результаты оценки изменения характера роста патогенный микрофлоры до и после обработки приведены в таблице 2.

Данные таблицы 2 позволяют заключить, что установка Плазморан влияет на характер роста патогенной микрофлоры после обработки ран с уменьшением интенсивности, что говорит о бактерицидном действии. В первой группе снижение на 5 и более баллов отмечается у двух возбудителей (29%), на 4 балла – у одного возбудителя (14%), на 3 балла – у двух возбудителей (29%), на 2 балла – у одного возбудителя (14%), на 1 балл и менее – у одного возбудителя (14%). Во второй группе снижение на 5 и более баллов отмечается у трех возбудителей (60%), на 2 балла – у одного возбудителя (20%), на 1 балл и менее – у одного возбудителя (20%). В третьей группе снижение на 5 и более баллов отмечается у одного возбудителя (14%), на 4 балла – у двух возбудителей (29%), на 3 балла – у двух возбудителей (29%), на 2 балла – у одного возбудителя (14%), на 1 балл и менее – у двух возбудителей (14%).

В ряде наблюдений после обработки установкой Плазморан отмечается полное отсутствие возбудителя, который определялся до обработки. У 1 пациента из первой группы отмечается до обработки: Staphylococcus epidermidis (умеренный рост) и Stenotrophomonas maltophilia (умеренный рост), а по-

сле обработки – Staphylococcus epidermidis (скудный рост). У пациента 3-ей группы отмечается до обработки: Staphylococcus hominis (умеренный рост) и Pseudomonas aeruginosa (умеренный рост), а после обработки – Pseudomonas aeruginosa (умеренный рост). У пациента 3-ей группы отмечается до обработки: Pseudomonas aeruginosa (обильный рост, резистентость ко всем антибиотикам), Pseudomonas aeruginosa (обильный рост, чувствительность к цефепиму и цефтазидиму), Klebsiella pneumoniae (скудный рост), а после – Pseudomonas aeruginosa (обильный рост, резистентость ко всем антибиотикам), Pseudomonas aeruginosa (обильный рост, чувствительность к цефепиму и цефтазидиму).

#### **ВЫВОДЫ**

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что применение низкотемпературной воздушной плазмы дугового разряда атмосферного давления при лечении пострадавших от ожогов является перспективным методом, позволяющим оптимизировать раневой процесс в зоне дефектов кожи, в том числе и глубокого ожога. Применение данной методики уменьшает обсемененность ран патогенной микрофлорой, способствует местному гемостазу после некрэктомий, что позволяет снизить частоту развития гнойных осложнений и улучшить течение раневого процесса.

#### ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- 1. Богданов С.Б., Афаунова О.Н. Использование раневых покрытий при раннем хирургическом лечении пограничных ожогов конечностей в функционально активных областях. *Врач-аспирант*. 2016;6(79):4-9. [Bogdanov SB, Afaunova ON. Usage of wound dressings in early surgical treatment for extremities border burns in functionally active areas. *Postgraduate physician*. 2016;6(79):4-9. (In Russ.)].
- 2. Филимонов К.А. Совершенствование местно-го лечения ран у больных с локальными ожогами: дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2013. 144 с. [Filimonov KA. Improvement of local burn injuries in patients with local burns. Cand. med. sci. diss. Samara, 2013. 144 p. (In Russ.)].
- 3. Знаменский Г.М., Скворцов Ю.Р. Первый опыт применения аппарата «Плазон» в лечении ожогов и ран. II съезд комбустиологов России: сб. науч. трудов. М., 2008. С. 225. [Znamensky GM, Skvortsov YP. First application of Plason device for burn injuries treatment. Second meeting of combustiologists: scientific articles. М., 2008. р. 225. (In Russ.)].
- 4. Крылов К.М. и др. Современные возможности местного лечения ожогов. *Амбулаторная хирургия*. *Стационарозамещающие технологии*. 2010;1:30-35. [Krylov KM. et al. Modern possibilities for local burns

treatment. *Outpatient surgery. Technologies for hospital replacing.* 2010;1:30-35. (In Russ.)].

- 5. Сергеева Е.Н. Применение монохромного некогерентного светодиодного излучения в комплексном лечении ожогов кожи у детей: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 142 с. [Sergeeva EN. Application of monochrome non-coherent light diode emission for complex treatment of skin burns in children. SPb., 2008. 142 р. (In Russ.)].
- 6. Герасимова Л.И. Лазеры в хирургии и терапии термических ожогов: руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. 224 с. [Gerasimova LI. Lasers in surgery and therapy for thermal burns: guidelines for doctors. М.: Medicine, 2000. 224 р. (In Russ.)].
- 7. Подойницына М.Г., Крюкова В.В. и др. Применение магнитоплазменной терапии для подготовки ожоговых ран к дерматомной пластике. Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию Читинской гос. мед. академии. Чита, 2013. С. 137-138. [Podoynitsina MG, Krukova VV et al. Magnetic plasmic therapy for burn injuries management to dermatomal plasty. Actual issues in clinical and experimental medicine: Russian scientific conference dedicated to 60th anniversary of Chitinskaya medical academy. Chita, 2013. p. 137-138. (In Russ.)].
- 8. Васильева Т.М. Плазмохимические технологии в биологии и медицине: современное состояние проблемы. *Тонкие химические технологии*. 2015;10(2):6-9. [Vasilieva TM. Plasmic chemical technologies in biology and medicine: modern state-of-the-art. *High chemical technologies*. 2015;10(2):6-9. (In Russ.)].
- 9. Яськов И.М. и др. Применение плазменного потока гелия для заживления глубоких ожоговых ран. *Медицинская техника*. 2010;2:43-46. [Yaskov I.M. et al. Usage of helium plasma flow for deep burn wound healing. *Medical equipment*. 2010;2:43-46. (In Russ.)].
- 10. Братийчук А.Н. и др. Применение аппарата «Плазон» при лечении больных с гнойной хирургической инфекцией в поликлинике. Военно-медицинский журнал. 2009;3:72-73. [Bratiychuk AN. et al. Usage of Plason device in patients with purulent surgical infection in out-patient hospital. War medical journal. 2009;3:72-73. (In Russ.)].
- 11. Ермаков А.М. и др. Активация регенерации планарий низкотемпературной аргоновой плазмой, генерируемой плазменным скальпелем. *Биофизика*. 2012;13:547-555. [Ermakov AM. et al. Activation of planaria regeneration by low temperature argon plasma regenerated by a plasma scalpel. *Biophysics*. 2012;13:547-555. (In Russ.)].
- 12. Patent 054534 Switzerland, PCT/IB2017/054534 Tissue tolerable plasma generator and method for the creation of protective film from the wound substrate. O.V. Borisov; 26. July 2017.

- 13. Pedroso J et al. Comparative thermal effects of j-plasma, monopolar, argon and laser electrosurgery in a porcine tissue model. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2014;21(6):59.
- 14. Reuter S et al. Detection of ozone in a MHz argon plasma bullet jet. *Plasma Sources Science and Technology*. 2012;21(3):45-50.
- 15. Stolz W. Low-temperature argon plasma for sterilization of chronic wounds: from bench to bedside. Conf. on Plasma Med. Corpus Christi, 2007. p. 134.
- 16. Weltmann KD. Atmospheric pressure plasma jet for medical therapy: plasma parameters and risk estimation. *Contributions to plasma physics*. 2009;49(9):631-640.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Богданов С.Б.,** д.м.н., заведующий ожоговым центром, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, профессор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: bogdanovsb@mail.ru.

Зиновьев Е.В., д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отдела термических поражений, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия). E-mail: evz@list.ru.

Османов К.Ф., лаборант отдела термических поражений, Санкт-Петербургский научноисследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия). E-mail: spb-o.k@mail.ru.

**Каракулев А.В.,** ординатор кафедры хирургии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: karakulev797@gmail.com.

Поляков А.В., к.м.н., врач-хирург ожогового отделения, НИИ – ККБ №1 им. С.В. Очаповского, доцент кафедры общей хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: 350007@mail.ru.

**Попов А.А.,** лаборант отдела термических поражений, Санкт-Петербургский научно-исследовательский

институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия). E-mail: popov@reabmed.ru.

**Лопатин И.М.,** лаборант отдела термических поражений, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия). E-mail: lopatin124@gmail.com.

**Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 01.03.2019 г.

#### **AUTHOR CREDENTIALS**

**Bogdanov S.B.,** PhD, head of the burns center, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, professor of the Department of Orthopedics, Traumatology and Military Field surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: bogdanovsb@mail.ru.

**Zinoviev E.V.,** PhD, professor, senior staff scientist of thermal injuries unit, Saint – Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russia). E-mail: evz@list.ru.

Osmanov K.F., lab technician in thermal injuries unit, Saint – Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russia). E-mail: spb-o.k@mail.ru.

**Karakulev A.V.,** medical resident of surgery department #1 ATF, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: karakulev797@gmail.com.

**Polyakov A.V.,** CMS, surgeon of burn unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 assistant professor of general surgery department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: 350007@mail.ru.

**Popov A.A.,** lab technician in thermal injuries unit, Saint – Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russia). E-mail: popov@reabmed.ru.

**Lopatin I.M.,** lab technician in thermal injuries unit, Saint – Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russia). E-mail: lopatin124@gmail.com.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 01.03.2019

УДК 616.133.333/616.13-007.647

#### Н.А. Кириленко\*, Е.И. Зяблова

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АРТЕРИО-ВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ ШЕИ КАК СЛУЧАЙНАЯ НАХОДКА

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

⊠ \*H.A. Кириленко, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: Nafany-78@mail.ru

Артериовенозные мальформации — достаточно редкие заболевания, тем не менее иногда вызывающие тяжелые неврологические осложнения и смерть. Чаще всего заболевание манифестирует кровоизлияниями, эпилептическими припадками (в случае интракраниального расположения).

Современные методы диагностики позволяют увеличивать случаи выявления АВМ центральной нервной системы на доклиническом этапе.

В последние годы все больше модернизируются методы хирургического лечения больных АВМ, повышаются возможности внутрисосудистой окклюзии мальформаций, доступность радиохирургии.

Ключевые слова: артериовенозные мальформации, сосудистые мальформации, шея, ангиография, КТ-

ангиография.

**ORCID ID** H.A. Кириленко, https://0000-0003-2302-6214

Е.В. Зяблова, https://0000-0002-6845-5613

#### N.A. Kirilenko\*, E.I. Zyablova

# CLINICAL CASE OF ARTERIO-VENOUS MALFORMATION OF NECK AS AN INCIDENTAL FINDING

Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia

N.A. Kirilenko, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 350086, Krasnodar, 1st May street, e-mail: Nafany-78@mail.ru

Arterio-venous malformations are rather rare findings but sometimes they result in neurologic complications and lethality. These diseases quite often manifest with hemorrhages, cerebral seizures (in cases with intracranial locations).

Modern diagnostic methods allow to diagnose cases with AVM of the central nervous system at pre-clinical stage. Last years we tried to improve methods of surgical treatment in AVM patients, intravascular occlusion and possibility of radiosurgery.

**Keywords:** arterio-venous malformations (AVM), vascular malformation, neck, angiography, CT-

angiography.

**ORCID ID** N.A. Kirilenko, https://0000-0003-2302-6214

E.I. Zyablova, https://0000-0002-6845-5613

Список сокращений:

АВМ – артериовенозная мальформация

БЦА – большие церебеллярные артерии

ВСА – внутренняя сонная артерия

НСА – наружная сонная артерия

 $\Pi A$  – позвоночная артерия

 $A\Gamma$  – ангиография

 $KT-A\Gamma$  — компьютерно-томографическая ангиография

Встречаемость сосудистых мальформаций, в частности, АВМ – от 0,02 до 0,14% населения [1]. Распре-

деление ABM по полу и возрасту неспецифично: соотношение мужчин и женщин варьирует от 1.09:1 до 1.91:1, в среднем — 1,4:1. Долго считалось, что ABM — это врожденная патология, но последние работы отмечают низкую встречаемость у детей (за исключением ABM большой вены мозга).

По результатам генетических и морфологических исследований сосудистой системы, все выше вероятность приобретенного характера данных нарушений [2]. Множество исследований показывают повышение активности GLUT1 (эмбриональный белок ми-

крососудов), матричных металлопротеиназ, проангиогенных факторов роста (таких, как сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF) в клетках мальформаций и окружающего мозга. Это подтверждает продолжение неоангиогенеза в мальформациях и объясняет их рост и рецидивирование после хирургического лечения [3].

При консервативном лечении ABM прогноз малоблагоприятен, а при ABM головного мозга глубокая инвалидизация наступает в 48% случаев, 23% таких пациентов без хирургического лечения погибают [4].

Выживаемость больных с ABM головного мозга в первые 10 лет составляет 85%, 65% — в течение последующих 30 лет после первого выявления. При радикальном хирургическом лечении смертность составляет 1,2% в год, в сравнении с пациентами, получавшими только консервативное лечение, где процент смертности — 3,4 [5].

Выделяют три основных компонента самых распространенных ABM: приносящие артерии (афференты ABM), сеть патологически измененных сосудов (прямые артериально – венозные анастомозы без капиллярного русла) и отводящие вены (эфференты ABM). Дренирование практически неизмененной артериальной крови из ядра ABM выполняется как в систему поверхностных кортикальных вен, так и в систему глубоких вен мозга и вену Галена. Локализация ABM: в супратенториальных структурах – до 86%, в субтенториальных – до 14%.

Наиболее часто ABM манифестируют различными кровоизлияниями (около 50% носителей ABM) и судорожными приступами (25%). Значительно реже – головной болью (15%), нарастающим неврологическим дефицитом (5%), пульсирующим шумом в голове и др.

Выделяют следующие классификации АВМ:

- топографо-анатомическая;
- гемодинамическая;
- морфофункциональная;
- классификация, определяющая степень риска вследствие оперативного лечения и др.

Основная классификация, основанная на топографо-анатомических аспектах, разработана  $\Gamma$ . Кушингом. Она едина для всех объемных образований головного мозга.

При выборе дальнейшей тактики необходимо учитывать размеры ABM, которые варьируют от крошечных или микромальформаций (меньше  $2~{\rm cm}^3$ ), далее малые ABM ( $<5~{\rm cm}^3$ ), ABM среднего объема ( $5\text{-}20~{\rm cm}^3$ ) до крупных ( $>20~{\rm cm}^3$ ), гигантских ( $>100~{\rm cm}^3$ ). По размеру и количеству бывают — одиночные (98%) и множественные (2%). Последние почти все сопутствуют нейрокожным синдромам.

Определение хирургического риска – сложная задача для нескольких поколений нейрохирургов. Раз-

работаны различные классификации, модификации к ним, но чаще всего прибегают к предложенной в 1986 г. Spetzler R.И соавт., основанной на системе градациии от I до V степени [6]. Она включает деление ABM по размеру, локализации, характеру дренирования. Каждой мальформации присваиваются баллы, суммирующиеся в градационную степень от I до V. Более благоприятный исход лечения у пациентов I – II градации (92 – 95 %), он понижается в случае III градации до 88%, IV градация – до 73%; у пациентов с градацией V – до 57%. Инвалидизация как исход хирургического лечения наступает в 21,9% случаев у пациентов IV градации и в 16,7% – с V градацией.

Основными задачами диагностики являются:

- определение наличия, размеров, объема, локализации гематомы;
- наличие/отсутствие самой мальформации, ее местоположение; определение размеров, афферентов и эфферентов, ее функциональной значимости для кровоснабжения.

Современные методы лечения АВМ:

- 1. Оперативному лечению подлежат пациенты I II и некоторых разновидностей III (при показателях радикальности 96% инвалидизация и смертность наступает в 7,4%) [12].
  - 2. Внутрисосудистая эмболизация.

Технически возможно эмболизировать ABM практически любого размера и локализации, при этом радикальность составляет 13%, инвалидизация и смертность -6.6% [7].

3. Радиохирургическое лечение.

Возможно полное излечение ABM диаметром менее 3 см у 75-95% больных на установке «Гамманож» (повторные сеансы на протяжении 2-5 лет).

При АВМ диаметром более 3 см частота облитерации составляет менее 70% [8].

Среднестатистическая радикальность радиохирургии составляет 38% при инвалидизации и смертности 5,1% [7].

Самым радикальным методом избавления от ABM был и остается хирургический. Но в качестве самостоятельного метода он применим лишь у пациентов с низким риском.

Клинический случай

По линии санитарной авиации в НИИ — ККБ №1 поступил *пациент О., 38 лет,* с жалобами на припухлость и боли в правой половине шеи.

Из анамнеза известно, что вышеперечисленные жалобы появились впервые, в течение последних 3 часов после получения бытовой травмы, после чего появилась и стала нарастать припухлость.

Сопутствующие заболевания: Нейрофиброматоз Реклингхаузена.



Рис. 1. Увеличение объема правой поло-

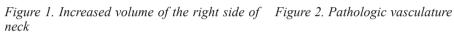




Рис. 2. Патологическая сосудистая сеть



Рис. 3. KT-AГ 3D-реконструкция. Множественные сосуды, исходящие из правых ВСА и НСА

Figure 3. CT angiography 3D-reconstruction. Multiple vessels arising from the right ICA and ECA

Осмотрен сосудистым хирургом, в правой половине шеи определяется пульсирующее плотное образование, мягкие ткани отечны.

После выполнения КТ-АГ выявлено: мягкие ткани правой половины шеи и затылочной области vвеличены в объеме за счет гематомы (рис. 1). Определяется патологическая сосудистая сеть расширенных, извитых сосудов, исходящих из правых ВСА, НСА и ПА, сообщающихся с объемными образованиями (ложные аневризмы), наружной и внутренней яремными венами, подкожными венами головы (рис. 2, 3).

При выполнении АГ БЦА выявлено: АВМ затылочной области справа, с питанием из затылочных ветвей обеих НСА, правой ПА и дренажем в аневризматически расширенные вены головы и шеи.

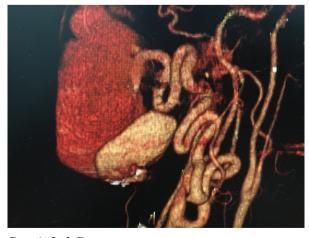
Больному рекомендовано поэтапное лечение: 1-ым этапом – эндоваскулярная эмболизация ветвей Па и НСА справа, 2-ым этапом – резекция АВМ головы и шеи.

Учитывая наличие пульсирующей гематомы, пациенту были предприняты попытки эмболизации затылочных ветвей правой НСА и правой ПА, эмболизация гипертрофированной мышечной ветви правой позвоночной артерии.

По нижнему контуру ложной аневризмы определяются эндоваскулярные микроспирали (рис. 4, 5).

Для решения вопроса о втором этапе лечения рекомендовано обратиться в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» (г. Новосибирск).

Конечным исходом любого лечения является исключение АВМ из общего кровотока во избежание кровоизлияний. В случаях хирургически неоперабельных АВМ следует: редуцировать кровоток в фистульной части АВМ; обеспечить склеивание (обли-





Puc.4, 5. 3-D реконструкция

Figure 4, 5. 3-D reconstruction and CT scan after undertaken endosurgical treatment

терацию) отдельных частей мальформации, подверженных разрыву. Это позволяет в дальнейшем облегчить последующее выполнение успешного радиохирургического и хирургического вмешательства.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Brown RD, Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology*. 1996;46(4):949-952.
- 2. Fults D, Kelly DL. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurge rv*.1984;15(5):658-662.
- 3. Sonstein WJ, Kader A, Michelsen WJ, Llena JF, Hirano A, Casper D. Expression of vascular endothelial growth factor in pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations: an immunocytochemical study. *J. Neurosurgery.* 1996;85(5):838-845.
- 4. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: 24-year follow-up assessment. *J. Neurosurgery.* 1990;73(3):387-391.
- 5. Laakso A, Dashti R, Seppänen J, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Sankila R, Hernesniemi J.A. Long-term excess mortality in 623 patients with brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2008;63(2):244-255.
- 6. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 1986;65(4):476-483.

- 7. van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van der Sprenkel JW, Vandertop WP, Algra A, Klijn CJ. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;306(18):2011-2019.
- 8. Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. *J. Neurosurgery*. 1995;82(2):180-189.

**Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 11.03.2019 г.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кириленко Н.А.,** врач-рентгенолог, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: Nafany-78@mail.ru.

**Зяблова Е.В.,** заведующая рентгеновским отделением, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: elenazyablova@inbox.ru.

#### **AUTHOR CREDENTIALS**

**Kirilenko N.A.,** radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: Nafany-78@mail.ru.

**Zyablova E.I.,** head of x-ray department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: elenazyablova@inbox. ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 11.03.2019

УДК 616.132

А.М. Намитоков<sup>1\*</sup>, В.К. Зафираки<sup>2</sup>, В.И. Фетисова<sup>2</sup>, Е.Д. Космачёва<sup>1,2</sup>

# СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ: ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

⊠ \*А.М. Намитоков, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: namitokov.alim@gmail.com

Коронарная хирургия и эндоваскулярные коронарные вмешательства позволили существенно снизить смертность и инвалидизацию от острых и хронических форм ишемической болезни сердца в Краснодарском крае. В поисках путей по дальнейшему улучшению этих показателей больше внимания стало уделяться вопросам своевременного выявления факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и их первичной профилактики, особенно среди работоспособного населения. С этих позиций семейная гиперхолестеринемия (СГХС) как заболевание, связанное с очень высоким риском АССЗ, причем часто в молодом возрасте, является одной из значимых точек приложения усилий по профилактике заболеваемости и смертности от АССЗ. В последние годы на основании выполненных эпидемиологических и регистровых исследований произошел существенный пересмотр представлений о распространенности СГХС, в результате данное заболевание считается не столь уж редким: ~1:200 - 1:250 в общей популяции. Низкая осведомленность среди населения и врачей о СГХС в России и Краснодарском крае, крайне низкая выявляемость, отсутствие представлений о реальной распространенности этой патологии приводят к тому, что больным столь серьезным по своему неблагоприятному прогнозу заболеванием очень редко устанавливается правильный диагноз и проводится современное лечение, способное в корне изменить течение заболевания.

В статье освещаются современные подходы к диагностике и лечению СГХС, приводятся клинические случаи из собственной клинической практики, а также обсуждаются возможные шаги по организации своевременного выявления и лечения СГХС.

#### Ключевые слова:

атеросклероз, семейная гиперхолестеринемия, инфаркт.

ORCID ID

А.М. Намитоков, https://0000-0002-5866-506X В.К. Зафираки, https://0000-0003-3883-8696 В.И. Фетисова, https://0000-0003-1468-5074 Е.Д. Космачева, https://0000-0001-8600-0199

A.M. Namitokov<sup>1\*</sup>, V.K. Zafiraki<sup>2</sup>, V.I. Fetisova<sup>2</sup>, E.D. Kosmacheva<sup>1,2</sup>

# FAMILY HYPERCHOLESTEREMIA IN KRASNODAR REGION: ISSUES AND HOW TO SOLVE THEM

A.M. Namitokov, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 350086, Krasnodar, 167, 1st May street, e-mail: namitokov.alim@gmail.com

Coronary surgery and endovascular coronary interventions allowed significantly reduce mortality and an invalidization caused by sharp and chronic forms of coronary heart disease in Krasnodar Region. Searching ways for further improvement of these indicators we start paying more attention to problems of timely identification of risk factors in cases with atherosclerotic cardiovascular diseases (ACD) and their primary prevention, especially among the efficient labor pool.

From this point of view family hypercholesterolemia (SGHS) as a disease connected with a very high risk of ACD and frequently at young age, is one of the significant points of

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

effort application for prevention of incidence and mortality from ACD. In recent years on the basis of the executed epidemiological and register researches there was a significant revision of ideas on possible prevalence of SGHS, as a result this disease is considered not to be so rare: ~ 1:200 - 1:250 in a general population. Low awareness among the population and physicians on SGHS in Russia and Krasnodar Region, its extremely low detection frequency, lack of information about real prevalence of this pathology lead to the fact that the correct diagnosis is very seldom verified, and modern treatment which is capable to change the course of a disease is carried out.

Modern approaches of diagnosis and treatment for SGHS are presented in this article, clinical cases from own clinical practice are described and also, we discuss possible steps on the organization of timely identification and treatment of SGHS.

**Keywords:** 

atherosclerosis, family hypercholesteremia, infarction.

**ORCID ID** A.M. Namitokov, https://0000-0002-5866-506X

V.K. Zafiraki, https://0000-0003-3883-8696 V.I. Fetisova, https://0000-0003-1468-5074

E.D. Kosmacheva, https://0000-0001-8600-0199

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – моногенное аутосомно-доминантное заболевание, связанное с нарушением рецептор-опосредованного связывания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и значительным увеличением их концентрации в крови, причем СГХС - самое частое моногенное заболевание человека [1]. При гетерозиготной СГХС (ГеСГХС) у больного имеется один мутантный аллель какого-либо из генов, ответственных за синтез рецептора ЛПНП (рЛПНП), аполипопротеина В100 либо пропротеинконвертазысубтилизин-кексин 9 типа (PCSK9) - белковых молекул, непосредственно участвующих в рецепторном поглощении клеткой частиц ЛПНП, а при гомозиготной СГХС (ГоСГХС) имеется два таких мутантных аллеля [2]. Биологическая роль ЛПНП, как принято считать, заключается в транспорте к клеткам холестерина (ХС) и ковалентно связанных с ним полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [3]. В связи с этим нарушение утилизации клетками ЛПНП при СГХС приводит к выраженной гиперхолестеринемии (ГХС), которая развивается уже в раннем детском возрасте и сопровождает больного в течение всей жизни. Наиболее важным клинически значимым следствием длительной экспозиции высоких концентраций XC является преждевременное развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний АССЗ): ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и атеросклероза других локализаций, причем первым драматическим проявлением исподволь развивающего при СГХС атеросклероза часто оказывается инфаркт миокарда (ИМ), возникающий в сравнительно молодом возрасте (до 55 лет - у мужчин и до 60 лет - у женщин) [4].

Интерес к СГХС в последние годы во всем мире значительно усилился, что может объясняться разработ-

кой и внедрением новых методов диагностики и лечения данного заболевания, а также появлением результатов эпидемиологических исследований, свидетельствующих о гораздо более высокой распространенности данной патологии, чем это было принято считать ранее.

Так, по данным крупного эпидемиологического исследования, выполненного недавно в Дании, частота ГеСГХС в общей популяции оказалась ~1:200 [5], что при экстраполяции дает величину 37 миллионов больных во всем мире. В то же время, ГоСГХС – крайне редкая генетическая патология с частотой 1:160000 – 1:300000 [6], имеющая однако крайне неблагоприятный прогноз из-за очень раннего развития атеросклеротических заболеваний.

Создание крупных регистров больных СГХС, разработка и внедрение в клиническую практику генетических тестов, широкое использование терапии статинами, появление новых гиполипидемических препаратов (ингибиторы PCSK9, антисмысловые олигонуклеотиды) и немедикаментозных методов лечения (прежде всего, аферез ЛПНП) — все это позволило добиться в XXI веке значительных успехов по выявлению больных СГХС и увеличению продолжительности жизни при этой тяжелой патологии.

В Российской Федерации пока нет надежных эпидемиологических данных по распространенности СГХС, которые бы отражали ситуацию по многим регионам, однако в Западной Сибири в рамках крупного эпидемиологического проекта ESSE-RF была установлена высокая распространенность СГХС — 1:108 [7]. При экстраполяции данных европейских исследователей можно ожидать, что в нашей стране проживает порядка семисот тысяч больных ГеСГХС и от тысячи до полутора — больных ГоСГХС.

В Краснодарском крае до последнего времени проблемой СГХС не занимались совсем, поэтому нет ни-

каких исходных данных хотя бы для самой приблизительной оценки распространенности этой патологии в нашем регионе. Трудность такой оценки связана еще и с чрезвычайной неоднородностью национального состава населения края. При численности населения 5,7 млн. экстраполяция дает около 28 тысяч больных ГеСГХС и порядка тридцати больных ГоСГХС.

В рамках деятельности организованного в 2016 г. на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1» (ГБУЗ «НИИ ККБ №1») липидного центра проводится выявление, диагностика и лечение больных СГХС. В кардиологические отделения ГБУЗ «НИИ – ККБ №1» в течение года госпитализируется порядка 2500 больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Среди них около трети составляют пациенты с ранним развитием ИБС (мужчины – до 55 лет, женщины – до 60 лет). Именно среди таких больных Российские рекомендации по диагностике и лечению СГХС предписывают проводить целевой скрининг больных СГХС [8]. Другая категория пациентов, среди которых целевой скрининг СГХС признается целесообразным – лица старше 18 лет с уровнем ХС > 7,5 ммоль/л или XC ЛПНП > 4,9 ммоль/л, а также при наличии кожных или сухожильных ксантом.

Существует несколько систем диагностических критериев СГХС, из которых наиболее употребитель-

ной в мире является система критериев Голландских липидных клиник ((Dutch Lipid Clinic Network criteria, DLCN) [9]. Эти критерии мы применяем при целевом скрининге больных СГХС с ранним развитием ИБС. Критерии DLCN включают оценку следующих клинических и лабораторных данных: семейный анамнез гиперхолестеринемии и ранних атеросклеротических заболеваний; индивидуальный анамнез ранних атеросклеротических заболеваний, выявленных при физикальном исследовании сухожильные ксантомы или липоидная дуга роговицы (в возрасте до 45 лет); уровень ХС ЛПНП; результаты генетических тестов. Вес симптомов измеряется в баллах, а их сумма позволяет оценить вероятность наличия у пациента СГХС в категориях от «определенная» (>8 баллов) до «маловероятная» (0 - 2 балла).

Несколько приведенных ниже клинических примеров иллюстрируют достаточно типичные ситуации, связанные с гиподиагностикой СГХС и преждевременным развитием тяжелого атеросклероза у таких больных.

Клинический случай 1

Мужчина, 36 лет, госпитализирован с клиникой стабильной стенокардии III функционального класса (ангинозные боли при ходьбе на небольшие расстояния, порядка 30 метров). Дополнительные факторы риска развития атеросклероза – курение и ожирение I степени. Семейный анамнез отягощен – отец умер от

Таблица 1.

Критерии диагноза ГеСГХС Сети голландских липидных клиник (DLCN)

Table 1.

Diagnostic criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia according to Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)

Группы признаков	Баллы
Семейный анамнез	
Раннее развитие ИБС (<55 лет – у мужчин и <60 лет – у женщин) у родственника 1 степени родства ИЛИ	1
Повышение уровня XC ЛПНП > 95-го процентиля (для соответствующего возраста и пола в данной стране) у родственника 1 степени родства	1
Сухожильные ксантомы или липоидная дуга роговицы (до 45 лет) у родственника 1 степени родства ИЛИ	2
Дети до 18 лет с XC ЛПНП >95-го процентиля (для соответствующего возраста и пола в данной стране)	2
Клинический анамнез	
Раннее развитие ИБС (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин) у пациента	2
Раннее развитие (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин) ишемического инсульта или симптомного атеросклероза периферических артерий у пациента	1
Физикальное исследование	
Сухожильные ксантомы	6
Липоидная дуга роговицы в возрасте до 45 лет	4
Уровень ХС ЛПНП	
>8,5 ммоль/л	8
6,5-8,4 ммоль/л	5
5,0-6,4 ммоль/л	3
4,0— $4,9$ ммоль/л	1
Результаты генетического анализа	
Выявление функционально значимой мутации в генах рЛПНП, апоВ-100, РСЅК9	8



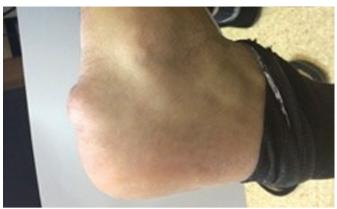
Puc. 1. Локтевая область после удаление ксантомы у больного A. с семейной гиперхолестеринемией Figure 1. Cubital region after xanthoma removal in patient A, with familial hypercholesterolemia

ИМ в 40 лет. Неоднократно выполнял косметические операции – удаление ксантелазм на веках и ксантом на локтях (рис. 1).

Восемь лет назад появились типичные ангинозные боли, переносимость физических нагрузок постепенно снижалась, однако клиническая картина была расценена врачами как проявления шейно-грудного остеохондроза — по-видимому, в связи с молодым возрастом пациента. При физикальном осмотре были выявлены ксантомы ахилловых сухожилий, вследствие чего произошло утолщение и деформация сухожилий (рис. 2).

Несмотря на весьма характерную клиническую картину СГХС, пациенту никогда не измеряли концентрацию ХС в крови. Уровень ХС ЛПНП при поступлении в нашу клинику — 9,8 ммоль/л. Согласно критериям диагноза СГХС Сети голландских липидных клиник DLCN, пациент имеет 16 баллов (8 баллов за ХС ЛПНП>8,5 ммоль/л, 6 баллов за сухожильные ксантомы и 2 балла за раннее развитие ИБС), то есть «определенная СГХС».

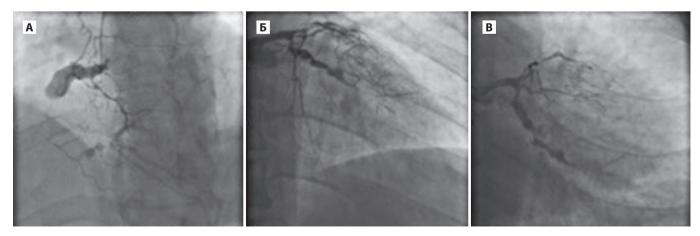
При коронароангиографии (КАГ) обнаружено критическое поражение всех трех коронарных артерий,



Puc. 2. Сухожильная ксантома (ахиллово сухожилие) у больного A. с семейной гиперхолестеринемией Figure 2. Tendon xanthoma (Achilles tendon) in patient A, with familial hypercholesterolemia

проведение реваскуляризации миокарда было признано невозможным ввиду протяженного диффузного атеросклероза с многоуровневыми окклюзиями (рис. 3).

На фоне проводимой гиполипидемической и антиангинальной терапии (крестор 20 мг, эзетимиб 10 мг, конкор 5 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг) при осмотре через 18 месяцев состояние пациента значительно улучшилось: функциональный класс стенокардии напряжения уменьшился с IV до I, уровень ХС снизился до 4,6 ммоль/л, а ХС ЛПНП - до 3,5 ммоль/л. Таким образом, несмотря на отсутствие возможности выполнить реваскуляризацию миокарда, интенсивная гиполипидемическая терапия в сочетании с антиангинальными средствами позволила у больного с тяжелыми проявлениями СГХС и ИБС значительно улучшить переносимость физических нагрузок и, как ожидалось, прогноз. Однако отсутствие должной настороженности и незнание клинических проявлений СГХС врачами смежных специальностей (терапевтом, офтальмологом, хирургом) привели к поздней диагностике и позднему началу лечения потенциально фатального заболевания.



Puc. 3. A-B Коронароангиограмма больного A. с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия» Figure 3. A-B coronary angiography in in patient A, with 'familial hypercholesterolemia' diagnosis

Доказана способность интенсивной гиполипидемической терапии улучшать прогноз у больных СГХС [10-12], поэтому как можно более раннее начало лечения позволяет у таких больных значительно отсрочить развитие заболеваний, связанных с атеросклерозом и увеличить продолжительность жизни. Целевой уровень для ХС ЛПНП у больных СГХС без атеросклеротических заболеваний – менее 2,6 ммоль/л, а при их наличии - менее 1,8 ммоль/л (Российские рекомендации устанавливают еще более жесткий целевой уровень ХС ЛПНП - менее 1,5 ммоль/л). Достигнуть столь низких уровней ХС ЛПНП при СГХС с исходно очень высокими его концентрациями – весьма непростая задача. На фоне лечения максимальными терапевтическими либо максимально переносимыми дозами статинов в сочетании с эзетимибом или без него, средний уровень ХС ЛПНП, по данным одного из крупных регистров, составлял 3,6±1,5 ммоль/л, причем уровня ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л удалось достичь только у 61% больных [13].

Клинический случай 2

Женщина, 44 года, госпитализирована с клиникой впервые возникшей стенокардии (на уровне III функционального класса). По данным анамнеза, старшая сестра перенесла коронарное шунтирование в возрасте 45 лет, у нее был выявлен очень высокий уровень XC (максимальный – 18 ммоль/л). У самой пациентки 5 лет назад обнаружено повышение уровня ХС до 13 ммоль/л, ХС ЛПНП 9,7 ммоль/л, однако за лечением не обращалась, т.к. самочувствие было удовлетворительным. Пациентка активно занималась спортом, соблюдала гиполипидемическую диету и вела здоровый образ жизни. При КАГ выявлен критический стеноз огибающей артерии (ОА) и 60%-ный стеноз передней нисходящей артерии (ПНА), по поводу чего выполнена ангиопластика со стентированием ОА, назначена терапия розувастатином 40 мг/сут. Доказано, что прогрессирование коронарного атеросклероза останавливается, либо происходит уменьшение объема атером лишь при уровнях ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л [14], в связи с чем не исключено, что недостижение этой цели гиполипидемической терапии может привести к прогрессированию атеросклероза в бассейне ПНА или других артерий, и в будущем пациентке потребуется повторное оперативное вмешательство. Согласно критериям DLCN, у пациентки диагноз СГХС «определенный»: 11 баллов (8 баллов за ХС ЛПНП>8,5 ммоль/л, 2 балла за раннее развитие ИБС и 1 балл за раннее развитие ИБС у родственника 1 степени родства).

Клинический случай 3

Женщина, 38 лет, госпитализирована с клиникой острого ИМ. Из анамнеза известно, что отец умер в молодом возрасте от ИМ. Ранее уровень ХС в крови у больной не измеряли. Из дополнительных факторов риска у пациентки выявлено ожирение I степени и стаж

курения 12 пачка/лет. В семейном анамнезе – раннее развитие ИМ (40 лет) и смерть (55 лет) от повторного ИМ у отца. При экстренной КАГ выявлены окклюзия ОА и 80%-ный стеноз ПНА. Выполнена ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной ОА, а через 3 месяца – плановое стентирование ПНА. Уровень общего XC 9,44 ммоль/л, XC ЛПНП - 7,46 ммоль/л. Назначен розувастатин 40 мг/сут. в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг. Согласно критериям DLCN, пациентка имеет 8 баллов (5 баллов за ХС ЛПНП в интервале 6,5-8,4 ммоль/л, 2 балла за ранее развитие ИБС и 1 балл за раннее развитие ИБС у родственника 1 степени родства) и диагноз СГХС «вероятный». Несмотря на выполнение врачебных рекомендаций по гиполипидемической терапии (на фоне приема рекомендованной терапии уровень общего ХС снизился до 5,07 ммоль/л, уровень ХС ЛПНП до 2,88 ммоль/л), у пациентки через полгода после стентирования ПНА наступил рецидив ангинозных болей, в связи с чем была выполнена плановая КАГ. Обнаружено прогрессирование атеросклероза в ПКА (с 30 до 80%), а также рестеноз стента в ПНА (тотальная окклюзия). Кардиокомандой принято решение о выполнении планового КШ.

Два последних случая демонстрируют возникновение тяжелого коронарного атеросклероза у женщин фертильного возраста, что считается достаточно редким феноменом в общей популяции, однако вполне типично для СГХС.

Приведенные выше клинические случаи иллюстрируют несколько проблем, связанных с диагностикой и лечением СГХС, актуальных и для Краснодарского края:

- 1. Низкая осведомленность и отсутствие соответствующей настороженности среди врачей смежных специальностей и даже среди кардиологов в отношении столь серьезного, потенциально фатального заболевания, как СГХС.
- 2. Низкая осведомленность о СГХС среди населения и отсутствие заметной мотивации в отношении углубленного обследования и проведения мероприятий по первичной профилактике преждевременного развития атеросклеротических заболеваний среди лиц с предполагаемой СГХС. По-видимому, пока нет явных клинических проявлений заболевания, молодые люди с СГХС и отягощенным семейным анамнезом не имеют достаточной мотивации нести дополнительные существенные финансовые затраты на дорогостоящую генетическую диагностику и тем более в течение многих лет (фактически пожизненно) принимать гиполипидемические препараты, которые способны улучшить прогноз, но не оказывают непосредственного влияния на самочувствие.
- 3. Назначение низких доз статинов, рекомендуемых кардиологами и терапевтами даже больным с выраженной ГХС. Данная проблема остается очень ак-

туальной не только при ведении пациентов с СГХС, но вообще у всех больных с АССЗ. Низкодозовая гиполипидемическая терапия не способна обеспечить улучшение прогноза в той мере, в какой это возможно при современных возможностях лечения СГХС.

Наличие других факторов риска атеросклероза, помимо ГХС (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, ожирение) среди больных СГХС. Гиполипидемическая терапия способна значительно снизить риск развития атеросклеротических заболеваний и увеличить продолжительность жизни при СГХС, однако несмотря на ее проведение, у таких пациентов сохраняется высокий резидуальный риск, связанный как с невозможностью зачастую достигнуть весьма жестких целевых уровней ХС ЛПНП, так и с наличием иных факторов риска атеросклероза. В связи с этим максимальное снижение риска возможно лишь при воздействии на все поддающиеся модификации факторы риска, среди которых важнейшими являются ГХС, артериальная гипертензия, курение и сахарный диабет.

Во всем мире, за исключением нескольких стран, имеющих национальные программы по выявлению и лечению СГХС, типичной является ситуация, когда это заболевание не диагностируется, либо диагностируется поздно, а цели лечения достигаются редко [15]. Страховая медицина в Российской Федерации не предусматривает финансирования генетических тестов, а также лекарственных препаратов для амбулаторного лечения таких пациентов, в результате чего это финансовое бремя ложится на самих больных. Многие пациенты с СГХС впервые узнают о высоком уровне ХС и необходимости проведения интенсивной гиполипидемической терапии лишь во время экстренной госпитализации по поводу острого коронарного события. В результате лечение в подавляющем большинстве случаев начинается только в рамках вторичной профилактики уже наступившего неблагоприятного сердечно-сосудистого события, при условии, что оно не окажется фатальным.

Быстро улучшить ситуацию с диагностикой и лечением СГХС в Краснодарском крае весьма сложно, прежде всего из-за отсутствия в настоящее время финансируемой целевой программы по выявлению и лечению этой тяжелой наследственной патологии. Для решения этой задачи представляются целесообразными следующие шаги:

1) Повышение осведомленности о СГХС, методах ее выявления и о ведении таких больных среди врачей различных специальностей, но прежде всего, среди кардиологов, терапевтов, эндокринологов, хирургов, дерматологов, поскольку именно эти врачи чаще могут встречаться с проявлениями СГХС; Европейское общество атеросклероза и Российское национальное общество по изучению атеросклероза разра-

ботали соответствующие клинические рекомендации, внедрение которых находится в компетенции федеральных и региональных органов здравоохранения, а повышение образовательного уровня врачей — в компетенции системы медицинского образования.

- 2) Проведение каскадного скрининга на СГХС среди родственников пациентов, перенесших сердечнососудистое событие и имеющих высокий уровень ХС ЛПНП, в особенности при раннем развитии атеросклеротических заболеваний у таких пациентов.
- 3) Создание липидных центров и кабинетов, которые должны взять на себя роль координаторов в деле выявления и лечения больных с СГХС и их родственников, а также пациентов с другими тяжелыми нарушениями липидного обмена.
- 4) Создание целевой программы по проведению скрининга на СГХС и дальнейшего ведения этих больных по примеру таких стран, как Нидерланды, Норвегия, Швейцария, Великобритания, имеющих такие национальные программы.
- 5) Проведение эпидемиологического исследования для выяснения распространенности СГХС среди населения Краснодарского края.

В заключение необходимо отметить, что СГХС – тяжелое, но потенциально курабельное заболевание, однако лишь при условии своевременной диагностики и как можно более раннего начала интенсивной гиполипидемической терапии, которая позволяет отсрочить развитие атеросклеротических заболеваний и значительно увеличить продолжительность жизни. Врачи всех специальностей, в особенности кардиологи, терапевты, эндокринологи, неврологи, хирурги, дерматологи и косметологи должны быть осведомлены о проявлениях СГХС для выявления таких пациентов и направления их в специализированный липидный центр.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERNCES

- 1. Iacocca MA, Chora JR, Carrié A, Freiberger T, Leigh SE, et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *HumMutat*. 2018:39(11):1631-1640.
- 2. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest.* 2003;111:1795-1803. DOI: https://doi.org/10.1172/jci200318925
- 3. Титов В.Н., Востров И.А., Каба С.И. и др. Липопротеины низкой очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое значение. *Клиническая медицина*. 2013;1:20-27. [Titov V.N., Vostrov I.A., Kaba S.I. et al. Very low density lipoprotein: pathogenesis and clinical significance. *Clinical medicine*. 2013;1:20-27. (In Russ.)].
- 4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic and clinical studies. A consensus

statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459-2472. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144

- 5. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J. Clin. Endocrinol.* Metab. 2012;97(11):3956-3964. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2012-1563
- 6. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, et al. European atherosclerosis society consensus panel on familial hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the european atherosclerosis society. *Eur. Heart J.* 2014;35(32):2146-2157.
- 7. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, Storozhok MA, Efanov AY, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181148. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181148
- 8. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4:21-29. [Ezhov MV, Sergienko IV, Duplyakov DV, Abashina OE, Kachkovskii MA, et al. Russian recommendations for the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2016;4:21-29. (In Russ.)].
- 9. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J. ClinLipidol.* 2014;8(2):148-172.
- 10. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, et al. Survival in homozygous familial hypercholesterolemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur. Heart J.* 2018;39:1162-1168. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx317
- 11. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Atherosclerosis. 1999;142:105-112. DOI: https://doi.org/10.1016/s0021-9150(98)00200-7
- 12. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J.* 2008;29:2625-2633. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn422
- 13. Galema-Boers AM, Lenzen MJ, Engelkes SR, Sijbrands EJ, Roeters van Lennep JE. Cardiovascular

- risk in patients with familial hypercholesterolemia using optimal lipid-lowering therapy. *J. Clin Lipidol.* 2018; 12(2):409-416. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.12.014
- 14. Chhatriwalla AK, Nicholls SJ, Nissen SE. The ASTEROID trial: coronary plaque regression with high-dose statin therapy. *Future Cardiol.* 2006;2(6):651-654. DOI: https://doi.org/10.2217/14796678.2.6.651
- 15. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal*. 2015;35:1-4.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Намитоков А.М.,** к.м.н., заведующий кардиологическим отделением №2 для больных с инфарктом миокарда, НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: namitokov.alim@gmail.com.

Зафираки В.К., к.м.н., доцент кафедры терапии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: vzaphir@mail.ru.

Фетисова В.И., клинический ординатор кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: valmel93@ya.ru.

Космачёва Е.Д., д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, НИИ — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, заведеющая кафедрой терапии №1 ФФК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: Kosmachova\_h@mail.ru.

**Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 29.01.2019 г.

### **AUTHOR CREDENTIALS**

Namitokov A.M., head of cardiology department #2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: namitokov.alim@gmail.com.

**Zafiraki V.K.,** assistant professor of Therapy Department #1 FAT, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: vzaphir@mail.ru.

**Fetisova V.I.,** Clinical Resident of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: valmel93@ya.ru.

**Kosmacheva E.D.,** PhD, chief medical officer, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, head of Department of terapy #1 ATF, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: Kosmachova h@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 29.01.2019

УДК 616.12-089

К.В. Литовка\*, А.М. Намитоков, С.Т. Энгиноев

# КЛАРЕНС УОЛТОН ЛИЛЛЕХАЙ (1918-1999) РАБОТАТЬ ДО ИЗНЕМОЖЕНИЯ, ИГРАТЬ ДО КОНЦА!

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

⊠ \*К.В. Литовка, НИИ – ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: likaver-p@mail.ru

История развития сердечно-сосудистой хирургии поражает смелостью идей. Взлеты и падения, успехи и поражения – все это было на пути становления кардиохирургии, но без ошибок, провалов немыслимо динамическое развитие медицины в целом.

Одним из выдающихся кардиохирургов, чье имя навсегда останется в истории, является Уолтон Лиллехай — человек, лейтмотив которого: «Работать до изнеможения, играть до конца!» Несмотря на превратности судьбы, он не боялся идти на риск, понимая, что в случае успеха будут спасены сотни жизней, но в то же время его деятельность ни в коем разе не являлась бездумным азартом, а наоборот, каждый его шаг — попытка усовершенствования или разработка чего-то нового, будь то техника операции или применение нового аппарата имели почву длительных исследований, клинических наблюдений.

Ключевые слова: Лиллехай, кардиохирургия, перекрестное кровообращение.

**ORCID ID** K.B. Литовка, https://0000-0002-6640-4484

А.М. Намитоков, https://0000-0002-5866-506X C.T. Энгиноев, https://0000-0002-8376-3104

K.V. Litovka\*, A.M. Namitokov, S.T. Enginoev

## CLARENCE WALTON LILLEHEI (1918-1999) WORK TO EXHAUSTION, PLAY UP TO THE END!

Scientific-Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia

\*K.B. Litovka, Scientific-Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 350086, Krasnodar, 167, 1st May str., e-mail: likaver-p@mail.ru

The history of cardiovascular surgery development strikes with courage of the ideas. Take-off and falling, success and defeats — all these were on the way of formation of cardiac surgery, but without mistakes and failures dynamic development of medicine is generally impossible.

One of the outstanding cardiac surgeons, whose name will remain in the history forever is Walton Lillehei, the person whose keynote was «work to exhaustion, and play up to the end». Despite vicissitudes of life, he was not afraid to take the risk, understanding that in case of success, hundreds of lives would be saved. But at the same time his activity was not thoughtless passion, and on the contrary, each step of his, attempt of improvement or development of something new, whether it was surgical technique or introduction of a new device, had the soil of long researches and clinical observations.

**Keywords:** Walton Lillehei, cardiac surgery, cross circulation.

**ORCID ID** K.V. Litovka, https://0000-0002-6640-4484

A.M. Namitokov, https://0000-0002-5866-506X S.T. Enginoev, https://0000-0002-8376-3104

«Я никогда не думал, что буду жить, чтобы увидеть день, когда этот тип оперативной процедуры может быть выполнен», — Альфред Баллок в 1955 г. о перекрестном кровообращении.

Фамилия Лиллехая имеет норвежское происхождение и звучит Лилла-хай. Дед будущей знаменитости Елс Христиан Лиллехай, выходец с маленького острова Тисни в Норвегии, покинул свою страну в 1885 г. в возрасте 17 лет, надеясь найти свое счастье в Америке. Там он приобрел специальность каменщика, женился, у него родились 2 сына. В 1898 г., не достигнув 30 лет, он умер от туберкулёза. Его супруга Полуда сделала все, чтобы дети получили образование. Старший сын Кларенс стал стоматологом и женился на профессиональной пианистке. Кларенс был участником первой мировой войны и находился на фронте, когда у него родился первый сын Уолтон. Он появился на свет 23 октября 1918 г. Как писали историки того времени, Уолт был красивым мальчиком с нордическими чертами, которые в один прекрасный день начнут очаровывать женщин. В детские и юношеские годы он преуспевал в спорте и любил выигрывать. Вне спортивной площадки был добродушным весёлым ребенком и несколько одиноким. Родители учили своих детей исключительно серьезному отношению к работе. Уолт Лиллехай очень любил независимость. По субботам родители разрешали детям уходить из дома рано поутру и не возвращаться вплоть до ужина. Впоследствии Лиллехай вспоминал, что он никогда не соблюдал принципы «не делай этого», «сделай это». «Если я считал, что это можно сделать, то я это делал», – любил говорить Уолтон.

Знавшие его в детстве говорили об удивительных мануальных способностях мальчика. У него было удивительное чутье в понимании того, как отдельные предметы работают или как надо их заставить работать. В восьмом классе Уолт модифицировал боевую винтовку «ВВ» в охотничье ружье 22-го калибра. Как многие подростки, он просил своих родителей купить ему мотоцикл, а они колебались. Тогда он попросил их купить отдельные части от мотоцикла. Предполагая, что мальчик никогда не сможет их собрать, они купили эти запасные части. Не имея даже описания, Уолт собрал мотоцикл и начал на нём ездить.

Несмотря на то, что Лиллехай «перескочил» через два класса в школе и практически не изучал химию и не посещал этого предмета последние шесть месяцев, он тем не менее поступил в университет Миннесоты в возрасте 16-ти лет. В этот период его выбор



Рис. 1. Кларенс Уолтон Лиллехай на первой операции на сердце с использованием перекрестного кровообращения, 1954 г. (фото из журнала Thoracic and Cardiovascular Surgeon. 2014;62(08):645-650)

Fig. 1. Clarence Walton Lillehei during the first cardiac operation with cross circulation, 1954 (picture from the Thoracic and Cardiovascular Surgeon Journal. 2014;62(08):645-650)

колебался между специальностью юриста, инженера или стоматолога, как его отец. Но когда Лиллехай посмотрел требования, предъявляемые к студентам медицинского института, они были аналогичны тем, которые предъявлялись к стоматологам, он спросил себя: а почему бы не стать врачом? Лиллехай закончил медицинский институт в Миннесоте. При этом он не очень утруждал себя учёбой, обладал прекрасным чувством юмора, любил вечеринки с выпивкой, а закончив ВУЗ без нареченной, стал «приударять» за женщинами.

Он сам придумал себе лейтмотив, с которым прожил всю жизнь: *работать до изнеможения, играть до конца!* Биографы Уолтона Лиллехая говорят, что, вероятно, бессознательно, но серьезно он подражал Джону Хамперу, известному шотландскому хирургу XVIII века. Лиллехай мог спать 1-2 часа в сутки, а затем приниматься за работу так, как будто бы он хорошо выспался. Как и у всех великих людей, у Лиллехая была путеводная звезда в лице его великого учителя Оуэна Вангестина. Они встретились впервые в 1938-м году, когда Лиллехаю было 20 лет. На тот момент он являлся студентом медицинского института.

В 1942 г. Лиллехай окончил медицинский институт и был призван на фронт. Он пошёл на войну с энтузиазмом. Здесь парень нередко вспоминал слова Гиппократа, который говорил: «Тот, кто хочет стать хирургом, он должен пойти на войну».

1 января 1946 г. Уолтон Лиллехай стал резидентом в клинике Вангестина. Как начинающему хирургу, ему необходимо было первоначально отработать в отделениях кишечной, желудочной, печёночной или легочной хирургии. Только после этого он смог получить доступ в операционную кардиохирургического профиля.

С первых дней своей врачебной карьеры Лиллехай был невероятно жалостлив и умел сострадать. Урок, который он получил на войне, состоял в том, чтобы больному и умирающему создать особую заботу и комфорт. Он проповедовал эти принципы всю последующую жизнь и называл их моральными обязательствами доктора перед пациентом. В октябре 1949 г. Лиллехай стал старшим резидентом. Старший хирург Варко владел новейшими достижениями кардиохирургии и обучал Уолтона всем типам закрытых операций.

По мере того, как росли знания и мастерство Лиллехая в области хирургии сердца, в его личной жизни случились обстоятельства, которые должны были коренным образом переменить его жизнь. В конце 1949 г. во время бритья он обнаружил на лице небольшую опухоль, которую, как он понимал, следовало бы удалить. В феврале 1950 г. он наконец решился на эту операцию. Однако результаты гистологического исследования оказались весьма угрожающими. Это была лимфосаркома, хотя сам пациент об этом не знал. Учитель Лиллехая Вангестин, который безусловно был ведущим онкологом страны в тот период, провел исследование опухоли в четырёх разных клиниках у самых известных патологов. Ответ во всех случаях был один и тот же: лимфосаркома околоушной железы. Операция давала 25% выживаемости в течение пяти лет. Прочитав все, что можно было найти в литературе относительно лимфосаркомы, Лиллехай неохотно согласился на операцию. В тот период не существовало химиотерапии и трансплантации костного мозга. Можно было выполнить рентгеноблучение, но Вангестин категорически возражал против этого. Он считал, что отдаленный результат будет лучше при комбинации хирургического метода и рентгенотерапии. Операция состоялась 1 июня 1950 г. В ней участвовали семь хирургов, четыре анестезиолога. В процессе операции была удалена паратидная железа, все лимфоузлы и железы на шее. Для восполнения кровопотери было перелито три с половиной литра крови. После операции развился жесточайший медиастинит, который на дому тщательно лечил ближайший друг Лиллехая Варко. Через четыре месяца после этой операции Лиллехай вернулся на работу. С этого времени и на всю жизнь у него остался огромный шрам на шее, а заодно и образ человека с внимательными, задумчивыми глазами. Таким запомнили Лиллехая все, кто его знал или видел его фотографию.

При детальном ознакомлении с деятельностью основных кардиохирургических центров США, развивавших этот новый раздел клинической медицины, для Лиллехая стала совершенно очевидна необходимость изучения хирургической анатомии различных пороков сердца. Пристально занявшись этим вопросом, он увидел, какие колоссальные возможности открывают перед хирургом лечение больных с дефектами перегородок сердца, к которым относились дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, считавшиеся в те годы неоперабельными. Также необходимо отметить, что многие хирурги в этот период предпринимали отчаянные усилия и разрабатывали немыслимые операции для закрытия дефекта межпредсердной перегородки [1]. Рождение открытой хирургии сердца приходится на 2 сентября 1952 года, когда в Университете Миннесоты Доктор Джон Левис и его команда первыми в мире успешно закрыли дефект межпредсердной перегородки пятилетней девочке в условиях гипотермии и циркуляторного ареста. Главным недостатком методики Левиса был лимит времени: сердце можно было остановить только на 8-10 минут, что не позволяло выполнить коррекцию более сложных, чем ДМПП, пороков. За этой исторической операцией наблюдал, стоя на стуле за спиной доктора Левиса, Уолтон Лиллехай. Многие слышали, как он сказал, покидая операционную: «Ребята, должен быть лучший способ оперировать на открытом сердце, чем гипотермия» [1].

Через 8 месяцев после этой операции в Филадельфии Джон Гиббон успешно устранил дефект межпредсердной перегородки у 18-летней девочки с использованием созданного им аппарата искусственного кровообращения. Эта операция, сделанная 15 мая 1953 года, стала эпохальным событием в кардиохирургии. К сожалению, следующие пациенты доктора Гиббона, все с диагнозом ДМПП, не выжили. Гиббон был сильно подавлен, все запланированные операции с искусственным кровообращением отменили до тех пор, пока не будут устранены все недостатки в аппарате. На открытом сердце Джон Гиббон никогда больше не оперировал. Таким образом, в конце 1953 и начале 1954 года существовали пессимистичные настроения, что операции на открытом сердце, возможно, никогда не будут успешными.

Общее разочарование в операциях на открытом сердце быстро исчезло 26 марта 1954 года, когда доктор Лиллехай закрыл дефект в межжелудочковой перегородке у 8-ми месячного ребенка с использованием разработанного им «перекрёстного кровообращения». Суть этой методики заключалась в следующем: во время операции системы кровообращения родителя и ребёнка были соединены системой трубок, лёгкие родителя насыщали кислородом одновременно и

свою кровь, и кровь ребенка, т.е. родитель использовался как биологический оксигенатор. Ребенка звали Грегори Глидед, который лежал в Миннеаполисе [3]. Фактическое медицинское заключение в то время состояло в том, что не было никакого лечения для этого пациента. Лиллехай и его команда решили попробовать помочь Грегори. Они использовали свое свободное внеоперационное время для изучения анатомии человеческого сердца не только в местном отделении патологии, но и в 90 милях к югу в клинике Мейо в Рочестере. Там находился дом самого известного сердечного патологоанатома в мире Джесси Эдвардса. Он собирал огромное количество образцов человеческих сердец, хранящихся в деревянных бочках из-под солений, заполненных формалином. Хирурги провели много дней с Эдвардсом, чтобы подумать о потенциальной технике для закрытия дефекта межжелудочковой перегородки, используя 50 экспонатов Эдвардса. Было страшно, что каждый из пороков был отличным от других. Смогут ли они идентифицировать правильно порок в сердце Грегори? Пройдут ли швы через пораженный миокард? И, в частности, где проходят именно отделы проводящей системы? Также общий атриовентрикулярный блок в то время представлял собой летальное осложнение. Нагруженная такими мыслями, команда вернулась в Миннеаполис за день до операции. Операция с перекрестным кровообращением была запланирована на следующий день, 26 марта 1954 года. Между тем, отец 16-ти месячного Грегори будет служить донором [3]. Опасность состояла в том, что, как говорил сам автор, могли одновременно умереть и родитель, который становился «аппаратом для нагнетания крови и последующей оксигенации крови ребенка через свои легкие», и ребенок, который подвергался операции [2].

Для ясности и понимания всей сложности ситуации и проблем необходимо представить оснащение и вид операционной того времени. Операционная комната была достаточно большой. В ней был белый кафельный пол, зеленые стены и окна, в углу – паровой стерилизатор. Для наблюдения за пациентом артериальное давление измерялось манжетой вокруг руки, пальцы анестезиолога ощущали пульс на запястье, стеклянный термометр регистрировал температуру пациента. Пожалуй, самым важным устройством в этой комнате были большие часы на стене [4]. Анестезия была ручной работой. Респираторов не было, и пациент вентилировался вручную с помощью черного резинового мешка. Легковоспламеняющийся эфир был замещен не менее взрывоопасным циклопропаном. Чтобы избежать статических разрядов, специальные туфли в операционной были обязательными; женщинам было рекомендовано не носить шелковое нижнее белье, так как любая искра могла вызвать взрыв.

За день до операции медицинский директор и глава администрации услышали о планируемой процедуре. Сразу же они попытались остановить операцию, так как жизнь двух пациентов была в опасности. Наконец, сильные аргументы начальника хирургии Оуэна Вангенстина преуспели. Пионерам было позволено идти вперед. 26 марта 1954 г. в 8 часов 30 минут утра началась операция по устранению врожденного порока сердца у Грегори. После торакотомии и осмотра отец был подготовлен как донор, использовался легкий наркоз и местная анестезия в паху. После открытия правого желудочка хирурги смогли идентифицировать дефект межжелудочковой перегородки диаметром приблизительно 12 мм. Лиллехай закрыл его одиночными швами, проведя вентрикулорафию непрерывным швом. Время перекрестного кровообращения составляло около 19 минут. Отец после операции чувствовал себя хорошо. Сын пробыл 5 часов в реанимационном отделении и затем был переведен в свою палату. Медсестра посещала Грегори днем и ночью, Лиллехай или один из членов его команды присутствовали постоянно. Гемодинамика Грегори была стабильной, патологии со стороны органов и систем не наблюдалось. На 7-й день после операции внезапно возникла дыхательная недостаточность, в связи с чем была налажена трахеостома и начата антибиотикотерапия, но к глубокому сожалению, мальчика спасти не удалость. Смерть наступила на 11-е сутки после операции от пневмонии. Несмотря на это, была установлена еще одна веха в кардиохирургии. Лиллехай продолжал свои идеи с энтузиазмом. Две налогичные операции в апреле 1954 года были успешными [3, 5].

В течении последующих месяцев У. Лиллехай интенсивно продолжал свою работу с впечатляющими результатами, в том числе по коррекции общего атриовентрикулярного канала. А 31 августа 1954 г. ему удалось впервые в мире выполнить радикальную коррекцию тетрады Фалло, сложность которой кардиохирурги того времени рассматривали как покорение Эвереста.

Лиллехай всегда чувствовал полную ответственность и настаивал на том, чтобы сообщали плохие новости родителям. В мире кардиологов, однако, было негодование, некоторые даже называли его «убийцей». Например, Хелен Тауссиг, известный детский кардиолог с мировым именем, цинично прокомментировала его успех: «Жаль, теперь он продолжит» [6].

Таким образом, Уолтон Лиллехай пошел против всех существовавших тогда представлений (не изменившихся и по сей день), когда в результате операции могли погибнуть и ребенок, и его родитель. К счастью, никто из родителей не умер. Но умирали дети. И Лиллехай, идущий на операцию, слышал

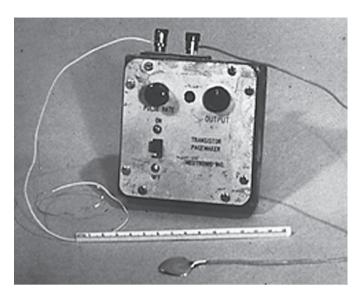


Рис. 2. Первый портативный кардиостимулятор с батарейным питанием, созданный Эрлом Баккеном, был использован К.У. Лиллехаем 14 апреля 1958 года. (фото из журнала Thoracic and Cardiovascular Surgeon. 2014;62(08):645-650)

Fig. 2. First portable cardiac pacemaker with battery power created by Earl Bakken, was applied by C.W. Lillehei, April, 14, 1958. (picture from the Thoracic and Cardiovascular Surgeon Journal. 2014;62(08):645-650)

за спиной шепот медицинского персонала и слово «убийца!» А что же больные? Почему они, зная о результатах операций, шли на этот жизнеугрожающий риск? Да, им трудно было жить. Да, они были ограничены в своей физической активности, нередко с трудом дышали, с трудом передвигались, но они были живы. И при этом выбирали неизвестный для себя путь [7].

Также следует упомянуть интересный факт того времени. Однажды поступил 13-летний мальчик с травматичным дефектом межжелудочковой перегородки после автомобильной аварии. Он был афроамериканцем из Арканзаса. Оказалось, что невозможно найти донора для этого ребенка, даже в тюрьмах, где Лиллехай надеялся найти добровольцев. В то время, в 1950-х годах, белый донор для цветного ребенка был немыслим, смешивание крови не принималось. Чтобы спасти ребенка, Лиллехай решил использовать легкие собаки. 16 марта 1955 года мальчик был оперирован и выжил. Это был замечательный успех [3].

Ближе к середине 1955 г. для Лиллехая стало очевидным, что применение перекрёстного кровообращения возможно только для очень опытного хирурга. Но и в этом случае метод не имеет серьезных перспектив. Кроме того, в то время уже появились результаты Джона Кирклина, который использовал аппарат искусственного кровообращения (АИК), фак-

тически не был лимитирован во времени для выполнения своих операций. Так созрела идея перехода с перекрестного кровообращения на АИК. Но, как и во всех других делах, Лиллехай нашел наиболее оригинальный способ. Им был разработан пузырьковый оксигенатор очень простой конструкции, который позже с миниатюрным насосом стал наиболее популярным и широко используемым аппаратом искусственного кровообращения в мировой практике (аппарат Де Волла-Лиллехая). АИК появился в распоряжении Лиллехая в начале 1955 г. Первую операцию с применением искусственного кровообращения Лиллехай выполнил 13 мая 1955 г. по поводу дефекта межжелудочковой перегородки, который был закрыт пластической заплатой. Ребёнок быстро проснулся после операции и послеоперационный период протекал благоприятно. Однако ночью сердце ребёнка остановилось и все реанимационные мероприятия оказались безуспешными. Патологоанатомическое вскрытие установило наличие фиброэластоза, который не был диагностирован до операции. Только третья операция с применением искусственного кровообращения оказалась успешной. С момента этой операции начинается триумфальное шествия аппарата Де Волла-Лиллехая в клинической практике [8]. Теперь, имея надёжный аппарат для проведения операций на открытом сердце, Лиллехай мог обратиться к проблемам чисто хирургического характера. Он отмечал, что у 12% больных, которым он закрывал дефект межжелудочковой перегородки, дело заканчивалось полной поперечной атриовентрикулярной (АВ) блокадой и смертью. Он оказался инициатором создания имплантируемых стимуляторов, производство которых начиналось в гараже и имя которых было «Медтроник».

Он научился бороться с таким грозным осложнением, каковым является полная поперечная АВ-блокада сердца. Для специалистов в области электрокардиостимуляции хорошо известно имя Эрла Баккена, основателя фирмы «Медтроник».

Лиллехай встретился с Баккеном ещё в период операций с использованием перекрестного кровообращения. У Лиллехая тогда появилась необходимость проводить электрическую стимуляцию сердца при развитии полной поперечной блокады в процессе операции, но электрики в больнице под предлогом боязни крови категорически отказались входить в операционную. Так в операционной появился Баккен. Сам Баккен считал, что Лиллехай творит чудеса, и с огромным энтузиазмом в 1957 г. включился в совместную работу [1].

Тем самым была закрыта драматическая страница в истории кардиохирургии, когда при внешне успешно выполненной процедуре смерть больного могла наступить от полной AB блокады.

Когда доктор Лиллехай представлял доклад по этим пациентам на собрании Американской ассоциации хирургов в 1955 году, Джон Гиббон был президентом этой ассоциации и руководителем данной сессии. Доктор Гиббон пригласил начать дискуссию Альфреда Блэлока, который произнес:

«Я подозреваю, что было бы ошибкой для старого консервативного хирурга обсуждать данный доклад. Должен сказать, я никогда не думал, что когда-нибудь доживу до того дня, когда такие операции смогут выполняться. Я хочу похвалить докторов Лиллехай и Варко, а также их коллег за их воображение, мужество и изобретательность».

К концу 1957 г. Лиллехай выполнил 413 операций на открытом сердце. Это была самая большая серия в мировой практике. Сам Лиллехай в интервью высказал предположение, что скоро хирурги начнутся пересаживать сердце и лёгкие. Он начал оперировать не только детей, но и взрослых, причём выполнял самые сложные операции. Улучшались не только показатели выживаемости, но и уменьшалось количество осложнений.

На Первой международной конференции, посвященной памяти В.И. Бураковского, проходившей 24-25 сентября 1996 г. в Москве, У. Лиллехай приводил результаты лечения 45 детей, прооперированных с 26 марта 1954 по 9 июня 1955 г. с применением перекрестного кровообращения. Подверглись вмешательству на открытом сердце больные с дефектом межжелудочковой перегородки (27), открытым артериальным протоком и тяжелой легочной гипертензией (1), тетрадой Фалло (10), атриовентрикулярным каналом (5), изолированным инфундибулярным стенозом легочной артерии (1), легочным стенозом, дефектом межпредсердной перегородки и аномальным дренажом легочных вен (1). Госпитальная летальность в этой группе составила 38% (17 пациентов). Спустя 30 лет из остававшихся в живых умерли еще 7. Интересен тот момент, которым завершил свое выступление выдающийся кардиохирург: «В некоторых случаях, не поддающихся коррекции, практической реальностью стала трансплантация сердца». Символично, что первую успешную трансплантацию сердца 3 декабря 1968 г. в Кейптауне осуществил ученик У. Лиллехая – Кристиан Барнард (Christian Barnard) [2].

12 августа 1960 г. Лиллехай выполнил свою 1000-ую операцию на открытом сердце.

Суммируя итог его величайшей деятельности и трудолюбия, необходимо отметить кратко его значимые достижения:

- создание и использование в клинической практике метода перекрестного кровообращения;
- первые успешные радикальные операции при дефекте межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярном канале, тетраде Фалло;

- применение гетеролегких при операциях у детей с ВПС;
- инициирование временного переносного электрокардиостимулятора и его использование при полной поперечной блокаде после операций на открытом сердце;
- создание первого искусственного оксигенатора пузырькового типа (оксигенатор Де Волла-Лиллехая);
- создание первого одноразового (из пластика) оксигенатора;
- разработка мембранного оксигенатора совместно с Ланде;
- создание искусственных клапанов сердца: клапан Лиллехай-Накиб (титановый диск с центральным отверстием использован у 500 больных); клапан Лиллехай-Кастера на опорном диске, имевший угол открытия 80% (использован у 65000 больных), двустворчатый клапан Калке-Лиллехай предшественник клапана Сант Джуд [2].

Доктор Лиллехай стал лауреатом более чем 80 значимых наград, в числе которых была и the Laskeraward, которую Уолт Лиллехай разделил с докторами Ричардом Варко, Гербертом Варденом и Морли Коеном в 1955 году. Эта награда ещё известна как американская Нобелевская премия. На стокгольмскую Нобелевскую премию доктор Лиллехай номинировался 7 раз.

Уолтон Лиллехай говорил только по-английски. Но учение его воистину стало всеобъемлющим и очень значимым, поскольку сердечно-сосудистые заболевания продолжают доминировать среди всех заболеваний и среди всех исходов от болезней человеческих. Его судьба должна быть хорошо известна, чтобы служить предупреждением всем, кто заинтересован в развитии сердечно-сосудистой хирургии, чтобы трепетно и заботливо выращивать то дерево, плодами которого пользуются все.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

- 1. Бокерия Л.А. Выдающиеся хирурги современности. Анналы хирургии. 2000, №3. С. 5-17. [Bokeriya L.A. Prominent surgeons of contemporaneity. *Annals of surgery*. 2000;3:5-17. (In Russ.)].
- 2. Бокерия Л.А. Magna viderunt a longe. История сердечно-сосудистой хирургии. Анналы хирургии. 2016, №6. С.353–362. [Bokeriya L.A History of cardiovascular surgery. *Annals of surgery*. 2016;6:353-362. (In Russ.)].
- 3. Miller GW. King of Hearts: The True Story of the Maverick Who pioneered Open Heart Surgery. New York: Crown Publishers; 2000.
- 4. Gibbon Jr JH. The gestation and birth of an idea. *Phila Med.* 1963;59:913.
- 5. Lillehei CW. A personalized history of extracorporeal circulation. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1982;28:5-16.

- 6. Gott VL, Shumway NE. Cross-circulation: a milestone in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127(3):617-618.
- 7. Бокерия Л.А. Врачующая сила. Креативная кардиология. 2009, №1. С 15. [Bokeriya L.A. Healing force. *Creative cardiology*. 2009;1:15. (In Russ.)].
- 8. Tweddell J. 13th Annual C. Walton Lillehei Memorial Lecture Invisible problems in cardiovascular surgery: What we can learn from prospective observational studies? *Cardiology in the Young*. 2012; 22(6), 823-830. doi:10.1017/S1047951112001552

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Литовка К.В.,** врач-кардиолог, терапевтическое отделение, НИИ – ККБ №1 им. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: likaver-p@mail.ru.

**Намитоков А.М.,** врач-кардиолог, заведующий кардиологическим отделением №2, НИИ – ККБ №1 им. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: apakella@mail.ru.

Энгиноев С.Т., врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургического отделения №3, ФГБУ

«Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (Астрахань, Россия). E-mail: surgery-89@ vandex.ru.

**Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 23.01.2019 г.

#### **AUTHOR CREDENTIALS**

**Litovka K.V.,** cardiologist, therapeutic department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: likaver-p@mail.ru.

Namitokov A.M., head of cardiology department #2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: apakella@mail.ru.

**Enginoev S.T.,** cardiovascular surgeon, Cardiac Surgery Department #3, FGBU «Federal Center of Cardiovascular Surgery» (Astrakhan, Russia). E-mail: surgery-89@yandex.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 23.01.2019

### В НИИ ПРОШЛА НАУЧНАЯ ВСТРЕЧА С УЧАСТИЕМ ГЛАВНОГО ПУЛЬМОНОЛОГА РОССИИ СЕРГЕЯ АВДЕЕВА

### CHIEF PULMONOLOGIST OF RUSSIA DR. SERGEI AVDEEV CAME TO SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE TO PARTICIPATE IN AN ACADEMIC CONVENTION







12 марта на базе НИИ – ККБ №1 состоялась научно-практическая конференция «Синдромальный подход к диагнозу в практике интерниста. Забытые азы пропедевтики», посвященная актуальным проблемам респираторной медицины. В ней участвовали: пульмонологи, терапевты, аллергологи, ревматологи, фтизиатры, врачи общей практики и другие зачинтересованные специалисты. Всего посетило мероприятие более 300 человек.

Основные докладчики — главный внештатный пульмонолог Минздрава РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Сергей Авдеев и главный пульмонолог ЮФО, зав. отделения пульмонологии НИИ — ККБ №1, д.м.н., профессор Лариса Шульженко. Специалисты обсудили эффективные методы диагностики и лечения больных с пневмонией, периферическим раком легкого, туберкулезом, бронхиальной астмой, бронхообструктивным синдромом и другими заболеваниями органов дыхания.

Первая часть конференции состояла из разбора клинических случаев, прежде всего – часто встре-

чающихся в повседневной практике врача-терапевта синдромов бронхиальной обструкции. Правильная постановка диагноза здесь невозможна без всестороннего комплексного анализа всех нюансов анамнеза, инструментальных данных больных. Врачи пульмонологического отделения НИИ-ККБ №1 поделились опытом лечения пациентов с кровохарканьем. Специалисты отметили роль междисциплинарного сотрудничества между торакальными хирургами, пульмонологами и ревматологами в этой сфере. Только командное осмысление проблемы позволяет минимизировать риск неверно выставленных диагнозов, исключить пропуск системных заболеваний.

Одной из важнейших тем второй части конференции была вакцинопрофилактика пневмоний. Это заболевание — основная причина смертности от болезней органов дыхания, особенно у людей пожилого возраста. Особое внимание было уделено пациентам, подлежащим первоочередной вакцинации, а также — решению вопросов по показаниям к ней.

#### В.П. Леонов

# ТРЕБОВАНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОПИСАНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ИССЛЕДОВАНИЯХ

В.П. Леонов, к.т.н., доцент, НЦ БИОСТАТИСТИКА, редактор сайта БИОМЕТРИКА (http://www.biometrica.tomsk.ru/), e-mail: leo.biostat@mail.com

#### V.P. Leonov

## REQUIREMENTS AND RECOMMENDATIONS FOR DESCRIPTION AND USAGE OF STATISTICAL ANALYSIS IN STUDIES

✓ V.P. Leonov, CTS, assistant professor, NC Biostatistics, editor of the site 'Biometrica' (http://www.biometrica.tomsk.ru/), e-mail:leo.biostat@mail.com

Приводимые ниже редакционные требования и рекомендации по описанию и использованию статистических аспектов, обусловлены как целями авторских публикаций, так и задачами самого журнала. В частности, основной целью высокого уровня описания статистического анализа в статье является генерация у читателей необходимого доверия к публикуемым результатам исследований. Реализация авторами статей требований в описании результатов своих научных исследований, проводимых с учётом наших требований и рекомендаций, должна приводить к появлению у читателей трёх основных последствий:

- 1. Ясное понимание и доверие к результатам исследования;
- 2. Рост вероятности реализации в своей практике описанных результатов исследования;
- 3. Продолжение подобного исследования с использованием описанных методов и результатов, применяя к собственной базе данных.

Соответственно высокий уровень описания этих статистических методов авторами статей должен приводить к повышению привлекательности чтения данного журнала и увеличению количества направляемых для их публикации рукописей статей с результатами продуктивных исследований. При этом авторы, присылая в редакцию журнала рукопись статьи, принимают на себя следующее обязательство: «В случае сомнения у рецензентов журнала в корректности описываемых результатов статистического анализа, мы согласны предоставлять рецензенту электронный вариант базы данных в формате пакета EXCEL для проверки корректности этих результатов». Обращаем внимание на то, что данное продуктивное требование было представлено в ведущих журналах США и Англии уже в конце 19 века. Отмечаем, что рецензент, продуктивный по статистическому анализу, при проверке корректности результатов по высланной авторами базе данных, также сообщит и рекомендации

по использованию в данном исследовании и дополнительных методов статистического анализа.

Для оперативного освоения специфики описания деталей статистического анализа, проводимого авторами статей, им необходимо детально познакомиться как с изданиями по описанию методов и результатов статистического анализа, так и с примерами типичных ошибок описания этих результатов в статьях и диссертациях. Информация по двум этим направлениям приведена ниже.

Учитывая весьма большой набор использования самых разных методов статистического анализа, и большое количество статистических гипотез и критериев, рекомендуем авторам рукописей статей прочитать основную по данному направлению книгу «Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов». Авторы: Томас А. Ланг, Мишель Сесик. Перевод с английского В.П. Леонова. Изд-во «Практическая медицина», Москва, 2016. 477 с. (см. URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/ Lang Secic 2015.pdf ). Отметим, что объёмы подобных описаний являются весьма большими ввиду наличия многих методов статистического анализа и критериев, параметров исследования, характеристик описания выбора методов анализа, таблиц, графиков и т.д. Поэтому не случайно объём упомянутой книги «Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов» содержит 477 страниц. Это издание содержит 5 частей, в которых приведена 21 глава, а также 5 Приложений, Библиография и подробный Предметный указатель. Отметим, что при переводе данного издания, издательству в дополнение переводчиком был предложен и большой список «Библиографии книг по статистическому анализу» на русском языке. Издательство согласилось опубликовать русскоязычную Библиографию. Однако, как оказалось, организатор печати этого издания по какой-то причине не ввёл в печать этот дополнительный вариант Библиографии. Аналогично при переводе книги «Наглядная медицинская статистика: учебное пособие». Авторы: А. Петри, К. Сэбин. Перевод с английского В.П. Леонова. – 3-е издание, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с. (См. URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/Medstat small.pdf ) было предложено подобное «Приложение к русскому изданию: Библиография от научного редактора», содержащее 459 изданий из 433 русскоязычных книг и статей. При печати этого издания данное приложении было опубликовано. Также предлагаем использовать и книгу «Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников». М.: ФИЗ-МАТЛИТ, 2006. 816 с., в которой приведено 5 больших глав, а также 638 изданий в «Списке литературы». Эти три весьма полезные издания рекомендуем авторам рукописей статей использовать в своих исследованиях. Их можно приобрести в книжных магазинах. Для чего сделать поиск этих книг в Интернете либо найти их для чтения в доступных библиотеках.

Ввиду отсутствия у авторов подобных изданий, во многих публикуемых статьях и диссертациях по медицине и биологии обнаруживается очень немало ошибок использования и описания статистических аспектов проводимого исследования. Поэтому у читателей таких публикаций возникают сомнения в истинности приводимых авторами результатов исследования. Примеры весьма критических ошибок описания статистического анализа приведены в статьях «Применение методов статистики в кардиологии (по материалам журнала «Кардиология» за 1993-1995 гг. Журнал «Кардиология, том 38, 1998, № 1. (См. URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/Cardiology 1998 1. pdf), «Статистика в кардиологии. 15 лет спустя» (См. URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/stat\_cardio1.htm), «Доказательная или сомнительная? Медицинская наука Кузбасса: статистические аспекты» (См. URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/kuzbass1.htm), и в разделе «КУНСТКАМЕРА» сайта БИОМЕТРИКА по адресу http://www.biometrica.tomsk.ru/kk.htm немало примеров ошибок описания использования статистических методов в публикациях по медицине, приведено в докладе «Почему и как надо учить медиков статистике?» (См. URL: http://www.biometrica.tomsk. ru/erevan 4.html) на международной конференции по доказательной медицине в Ереване 18-20.10.2012 г. Причём в этом докладе также приведены названия 208 книг и статей по методам статистического анализа. Аналогичные примеры ошибок отмечены и в докладе «Цели, возможности, и проблемы использования биостатистики в доказательной медицине» (См. URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/Leonov Erevan 2015. pdf) на международной Конференции в Ереване «От доказательной медицины к доказательному здравоохранению» (24 - 26 сентября 2015 года).

Детализация описания результатов статистического анализа представляется как в конкретных числовых значениях, так и в конкретных их описаниях. Например, в наличии значений средней величины количественного признака, доверительного интервала, стандартного отклонения среднего значения, дисперсии, медианы, моды, нижнего и верхнего квартилей, процентилей, конкретных значений статистического критерия, достигнутого уровня статистической значимости, критического уровня статистической значимости Р, отношения шансов, коэффициента сопряжённости, отношения рисков, процентных отношений, априорных вероятностей, байесовского коэффициента, чувствительности, специфичности, коэффициентов корреляции, коэффициентов автокорреляции, квадрата корреляционного отношения, размерные и безразмерные регрессионные коэффициенты, собственные значения многомерных методов, параметрических и непараметрических критериев и т.п. При этом приводить как правильные названия использованных методов статистического анализа и терминов, так и правильные названия используемых статистических символов. Следует приводить и названия использованных статистических пакетов с указанием номера пакета. Данная детализация описания этих результатов вызовет большое доверие к результатам исследования у тех читателей, которые владеют аналогичным уровнем знания по статистическому анализу. А у читателей, не владеющих таким уровнем знаний, это будет способствовать повышению знаний по статистическому анализу и проведению подобных исследований, либо самостоятельному продолжению этого исследования.

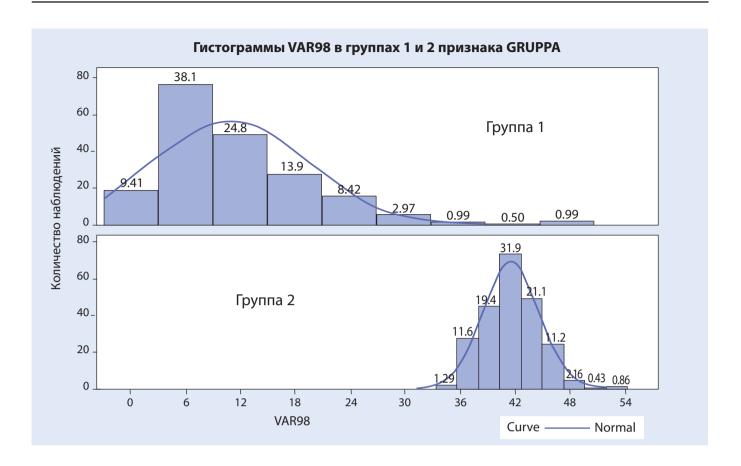
#### ОПИСАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ И РЕЗУЛЬТАТОВ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

- 1. В начале раздела «Материал и методы» следует подробно описать технологию сбора анализируемой базы данных, так и объём анализируемой базы данных. В частности, описать количество наблюдений, число количественных и число качественных (группирующих) признаков. При этом сообщить наличие или отсутствие доли пропущенных значений анализируемых признаков. Например, если база данных содержала 80 наблюдений и 10 признаков, и при этом были все 80\*10=800 значений, то количество пропусков в базе данных равно нулю. Если же в такой базе данных не были введены 80 значений, то указывается доля пропущенных значений, равная 80/800 = 10% и т.п. Если исследование было рандомизированным, сообщить детали рандомизации.
- 2. Привести названия статистических пакетов с указанием номеров версий этих пакетов. Обращаем внимание читателей данных требований на то, что

содержание получаемых результатов различных видов статистического анализа в принципе зависит от используемого статистического пакета. Т.е. в разных статистических пакетах, в том числе в пакетах с одним и тем же названием, но с различающимися вариантами (англоязычные или русскоязычные, а также с разными номерами пакетов), получаемые результаты одинаковых статистических методов могут содержать отличающиеся форматы и описания этих результатов. Поэтому авторам публикуемых результатов статистического анализа следует понимать, что приводимые далее примеры описания различных методов статистического анализа не являются неизменными.

- 3. Описать цели использования применяемых методов статистического анализа. Привести правильные названия использованных методов статистического анализа. При этом уточняйте, какие методы статистического анализа и какие статистические критерии использовались для каждой конкретной цели исследования. Для упоминаемых статистических методов важно приводить соответствующие литературные ссылки, причём желательно на литературу на русском языке. Если целью исследования была проверка конкретных гипотез, их следует ясно описать. Например, о равенстве соответствующих групповых средних либо о равенстве коэффициентов корреляции и т.п.
- 4. Для непрерывных количественных признаков следует обязательно произвести проверку нормального распределения, при этом используя не один лишь критерий, например, критерий Колмогорова-Смирнова, но также и ещё, как минимум, один критерий. Например, критерии Шапиро-Уилка, Крамера фон Мизеса, Андерсона-Дарлинга, Шапиро-Франчиа, Лиллиефорса, Локка-Спурье, Д'Агостино, Локка-Спурье и т.д. Причём для небольших объёмов, порядка 20 - 100 наблюдений, желательно использовать мощный критерий Шапиро-Уилка. Если авторы для разных целей, например, для нормализации количественного признака применяли преобразование признака исходных данных, то следует точно описать процедуры этого преобразования. Результаты проверки нормальности распределения должны содержать как название использованного статистического критерия, так и значение достигнутого уровня статистической значимости. Например: «Для проверки нормальности распределения всех описанных количественных признаков использовали критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Все количественные признаки в сравниваемых группах не имеют нормального распределения».
- 5. Для обсуждаемых количественных признаков, имеющих нормальное распределение, приводятся количество анализируемых значений (N=), величина среднего значения (M) и величина стандартного отклонения (SD) в формате M±SD. Если конкрет-

- ный количественный признак не имеет нормального распределения, то его параметры приводятся в виде значения медианы и двух квартилей: Me [Q1; Q3]. Ланные значения приводятся с точностью до второго знака после запятой. При этом по результатам проверки всех статистических гипотез необходимо указывать метод статистического анализа, в котором получен данный уровень статистической значимости. И приводить этот уровень с тремя цифрами после запятой (например, p=0,018), а не в виде неравенств типа p>0.05 или p<0.05). Если же подобные ненулевые значения располагаются после запятой и после 3-4х и более нулей, то следует эти значения приводить в формате типа  $p = 4.83*10^{-4}$ . Эти значения следует приводить в таблицах, содержащих данные величины для всех анализируемых количественных переменных. Также при необходимости авторы могут представлять подобные значения и в виде графиков. Если же в анализе используются доверительные интервалы, то следует обязательно указывать тип доверительного интервала (двусторонний или односторонний), и значение доверительной вероятности.
- 6. Учитывать соответствие приводимых утверждений на основе результатов статистического анализа с величиной уровня статистической значимости проверенных статистических гипотез. В частности, при обсуждении результатов статистического анализа как первоначального варианта вскрытых зависимостей, можно использовать критический уровень статистической значимости в 5%, т.е. приводить выражение «Критический уровень статистической значимости p=0,05». Если же получаемый результат статистического анализа приводится как заключение об использовании в реальной биомедицинской практике, то желательно использовать критический уровень статистической значимости в 1%, или даже в 0,5%. т.е. приводить выражения (p = 0.01)» или (p = 0.005)». При этом нельзя использовать выражения типа «Уровень достоверности p = 0,05». Поскольку выражения со словом «достоверно» являются принципиально ошибочными, не соответствующим «ГОСТ Р 50779.10-2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения».
- 7. В проведении статистического анализа в исследовании чаще всего используются те методы анализа, в которых совместно анализируются 2 или более признаков. Например, при анализе связи пары качественных признаков используют анализ таблицы сопряжённости. При анализе двух количественных признаков используют методы корреляционного или регрессионного анализа. А при анализе одной группирующей переменной и одной количественной переменной применяются разные методы по сравнению групповых параметров. В частности, сравниваются групповые средние, групповые дисперсии, груп-



повые медианы и т.д. Похожие анализы производятся и при использовании более двух признаков. Обычно авторы публикаций считают единственной основной целью использования полобных метолов лишь получение ответа на гипотезы о статистически значимой взаимосвязи этих двух и более признаков. Однако при наличии статистически значимой взаимосвязи этих признаков, необходимо также и описание структуры каждой из такой связи. В частности, какой конкретно вид имеет установленная связь. Кроме того, необходимо устанавливать какие комбинации подгрупп или признаки доминируют в этих парных или многомерных связях. Естественно, что для реализации этой редакционной рекомендации, авторам рукописи статьи необходимо владеть достаточным уровнем теории этих статистических методов. Если же такого уровня знания нет, то следует обращаться за помощью к специалистам по статистике в медицине и биологии. Ниже, в отдельных группах рекомендаций, приведены фрагменты таких желательных описаний структуры парных или многомерных взаимосвязей.

8. По группирующим признакам, которые используются при сравнениях групповых параметров, обязательно описать количество группировок и названия этих группировок. При сравнении группирующих параметров количественных признаков сообщить аргументацию выбора конкретных статистических критериев. Например, «Ввиду отсутствия нормального распределения и неравенства групповых

дисперсий, для сравнения трёх групповых средних использовался критерий Уилкоксона».

9. Для количественного признака в сравниваемых группах рекомендуется привести графическое отображение гистограмм распределения в этих группах с наличием кривой нормального распределения, что может отразить как вид самого распределения, так и характер взаимного расположения сравниваемых групп. Ниже приведён пример такого графика, на котором видны типы распределения. Также кривая линия отражает теоретическое нормальное распределение по параметрам признака данной группы. Видно и взаимное расположение значений количественного признака в двух сравниваемых группах. Решение о публикации подобных графиков в рукописи статьи принимают сами авторы публикации.

10. При сравнении группирующих средних с помощью параметрического t-критерия Стьюдента или классического дисперсионного анализа ANOVA, следует обязательно производить проверку двух условий корректного использования данных методов: нормальности распределения во всех сравниваемым группам и равенство генеральных (популяционных) дисперсий по всем группам. При этом по результатам проверки статистических гипотез необходимо указывать метод статистического анализа, в котором получен данный уровень статистической значимости. А приводить этот уровень с 3-4 цифрами после запятой (например, p=0,075 или p=0,0012), а не в виде нера-

венств типа p>0,05 или p<0,05. Если же одно или оба этих условий дают отрицательный результат, то следует использовать соответствующие непараметрические критерии. Например, критерии Ван дер Вардена, Вилкоксона, Краскела-Уоллиса, Вальда-Вольфовица, Манна-Уитни, ранговый критерий Фридмана, Левиса, медианный критерий, Q-критерий Кокрена, Н-критерий и т.д.

Ниже приводим один из примеров такого результата по сравнению групповых параметров признака SR114 с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) и критериев Kruskal-Wallis, медианный критерий, Ван-дер-Вардена, Siegel-Tukey (Сиджела-Тьюки: критерий сравнения дисперсий). Результат ANOVA при сравнении 4-х групповых средних по признаку PR78:

Группа	N	Среднее	<b>F-критерий</b>	р
1 СТЕПЕНЬ	75	28,257		0,0035
2 СТЕПЕНЬ	56	30,356	4.704	
3 СТЕПЕНЬ	49	31,246	4,784	
4 СТЕПЕНЬ	106	29,536		

Kruskal-Wallis Test:  $\chi 2 = 14,919$ ; DF = 3; p = 0,0019 Median One-Way Analysis:  $\chi 2 = 16,8497$ ; DF = 3; p = 0,0008

Van der Waerden One-Way Analysis:  $\chi 2 = 12,3399$ ; DF = 3; p = 0,0063

Сравнение групповых дисперсий:

Siegel-Tukey One-Way Analysis:  $\chi 2 = 7,0177$ ; DF = 3; p = 0,0713

11. Если в исследовании производилась проверка идентичности законов распределения количественного признака для двух выборок, то следует подробно описать следующую информацию: 1) объёмы наблюдений в каждой группе сравнения; 2) название статистического критерия согласия; 3) сравнение получен-

ного значения используемого критерия и критического значения. По этим результатам делается вывод о равенстве или неравенстве анализируемых распределений. Рекомендуется для данных проверок использовать такие известные статистические критерии, как двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова, критерий  $\chi^2$ , критерий Андерсона, критерий Ватсона, критерий Купера и т.д.

12. Сравнение групповых параметров рационально всегда производить с проверкой равенства генеральных (популяционных) дисперсий с помощью критериев Фишера, Бартлетта, Романовского, Кохрана, Неймана-Пирсона, Хартли и т.д. Причём для признаков, не имеющих нормальное распределение, использовать непараметрические критерии, например, критерии Ансари-Бредли, Муда, Сиджела-Тьюки, Кейпена, Клотца и т.д. Сообщите название поправки параметров распределения количественного признака при сравнении групп количеством более 2. Если производится проверка равенства групповых параметров сразу в группах количеством более 2, т.е. сравнение 3-х, 4-х и более групп, то после отмены нулевой гипотезы о равенстве всех этих групповых параметров, проводите нужные попарные сравнения, чтобы установить, в каких парах групп эти параметры действительно отличаются. Для производства таких попарных сравнений следует использовать соответствующие методы и критерии. Например, метод прямого сравнения (критерий Тьюки), критерий Шеффе, критерий Стьюдента-Ньюмена-Кейлса, критерий Дункана, критерий Линка-Уоллеса и т.д. При этом использовать поправку Бонферрони, которая уменьшает величину критического уровня статистической значимости используемого критерия. Обязательно указывать, был ли используемый тест одно или же двусторонним, а также были ли сравниваемые группы несвязанными, независимыми или же иными.

Продолжение следует.

# ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ»

#### 1. Общие правила

Журнал публикует оригинальные статьи по фундаментальным и прикладным теоретическим, клиническим и экспериментальным исследованиям, заметки из практики, дискуссии, обзоры литературы, информационные материалы, посвященные актуальным проблемам современной медицины. Основные разделы журнала: передовая статья и оригинальные статьи, обзоры и лекции, краткие сообщения и исторические очерки, информация о проведении конференций, симпозиумов и съездов, юбилеи.

#### 1.1. Сопроводительные документы

Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в необходимых случаях

— экспертным заключением, а также заключением этического комитета на проведение публикуемого исследования. В направлении следует указать, является ли статья диссертационной.

Статья должна быть подписана всеми авторами, что дает право журналу на ее публикацию в бумажном и (или) электронном формате и размещение на сайте журнала. Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные или отправленные в иные издания.

### 1.2. Порядок оформления титульного листа

На титульной странице необходимо указать:

- 1) индекс универсальной десятичной классификации (УДК),
  - 2) фамилию и инициалы автора (авторов),
- название статьи без использования аббревиатур,
- 4) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности,
  - 5) почтовый индекс учреждения, город, страну,
- 6) контактную информацию: Ф.И.О. (полностью), телефон и адрес электронной почты автора, ответственного за переписку. Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, достаточно указать учреждение один раз.

На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организа-

ции для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов).

Для всех авторов следует указать ORCID ID. Для этого автору необходимо зарегистрироваться на сайте http://orcid.org/ и получить идентификационный номер. Информацию о себе необходимо указать на английском языке.

#### 2. Этические стандарты

#### 2.1. Исследования с участием человека

Рукописи, подаваемые для публикации, должны содержать заявление о том, что исследования на людях были одобрены соответствующим комитетом по этике и проводились в соответствии с

- этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (этическими принципами медицинских исследований с участием человека) пересмотра 2013 г., перевод на русский язык;
- рекомендациями по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, подготовленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (раздел «Защита участников исследования», перевод на русский язык, раздел II E).

В рубрике «Материалы и методы» должно быть указано о получении информированного согласия лиц, включенных в исследование. Детали, способствующие персонификации пациентов, должны быть исключены.

Призываем рецензентов обращать внимание на этические аспекты работ и сообщать редактору о возможных нарушениях в исследовании.

#### 2.2. Исследования с участием животных

Экспериментальные исследования на животных должны соответствовать международным и национальным нормативным актам, рекомендациям и российским нормативно-правовым документам обращения с лабораторными животными:

- Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST № 123 от 18 марта 1986 г., Страсбург;
- Приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016 № 43232);
- ГОСТ 33044-2014. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (вве-

ден в действие Приказом Росстандарта от 20.11.2014 № 1700-ст).

При направлении в журнал результатов экспериментальных исследований в сопроводительном письме необходимо подтвердить, что в обращении с животными соблюдены юридические и этические нормы.

#### 3. Оформление статьи

#### 3.1. Объем и формат полного текста рукописи

Текст статьи должен быть представлен в формате MS (\*.doc,\*.docx), шрифт Times New Roman, размер кегля 14 pt, междустрочный интервал 1,5 pt, размер полей не менее 2,5 см с каждой стороны страницы. Все страницы должны быть пронумерованы.

Объем статей не должен превышать 20 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), клинического случая -4-5 страниц, обзора -25 страниц, рецензий и информационных сообщений -3 стр.

Структурированное резюме должно включать пять обязательных разделов, отражающих хронологический порядок проведения исследования: Обоснование, Цель, Методы, Результаты и Заключение. Оно, как правило, содержит не более 200 - 250 слов.

Резюме должно сопровождаться ключевыми словами (не более 3–5), отражающими тематику статьи и облегчающими поиск статьи в информационных поисковых системах.

При написании несистематического обзора, описании клинического случая или серии наблюдений, подготовке публикации, содержащей мнение автора, текст статьи должен быть резюмирован в формате неструктурированного резюме. Однако и в этом случае, авторам следует придерживаться порядка повествования, следуя от постановки вопроса к средствам и результатам его решения. Объем неструктурированного резюме не должен превышать 150 слов.

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д.

На английском языке предоставляются:

- 1) инициалы и фамилии авторов (транслитерация),
  - 2) название публикуемого материала,
- 3) сведения об аффиляции: полное переводное, официально принятое название учреждения(ий), в котором(ых) была выполнена работа. На английский язык не переводят сокращения ФГБУ, ФНИЦ и т.д.

- 4) почтовый адрес учреждения,
- 5) аннотация информативная, оригинальная, структурированная, без ссылок и аббревиатур,
  - ключевые слова (от 3-5).

При переводе фамилии авторов рекомендуется транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт http://www.translit.ru.

Оригинальная статья должна соответствовать общепринятому шаблону: введение (актуальность), цель и задачи, методы (материал и методы), результаты, обсуждение, заключение (выводы). В больших статьях главы «Результаты» и «Обсуждение» могут иметь подзаголовки. В обзорах, описаниях случаев возможна другая структура текста.

#### 3.2. Статистический анализ

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы». Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимо написание фраз типа «использовались стандартные статистические методы» без их конкретного указания. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р» (например, «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05»). В каждом конкретном случае указывается фактическая величина достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия (а не просто «р < 0,05» или «р > 0,05»). Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий "Хи-квадрат" = 12,3 (число степеней свободы df = 2, p = 0,0001). Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям (например, M – выборочное среднее, m (SEM) – ошибка среднего, STD - выборочное стандартное отклонение, р – достигнутый уровень значимости).

При использовании выражений типа  $M \pm m$  необходимо указать значение каждого из символов, а также объем выборки (n). Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, укажите, как проверялись эти ограничения и каковы результаты этих проверок (например, при использовании параметрических методов необходимо указать, как подтверждался факт нормальности распределения выборки). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными, среднеквадратичное отклонение и ошибку среднего - еще на один знак точнее.

Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

#### 4. Требования к рисункам

Цветные штриховые рисунки: формат файла — TIFF (расширение \*.tiff), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe Photo Shop, Adobe Illustrator и т. п.); режим — bitmap (битовая карта); разрешение 300 dpi (пиксели на дюйм); возможно использование сжатия LZW или другого. Текст на иллюстрациях должен быть четким.

Иллюстрации к статье (графики, рисунки, фотографии) должны быть помещены в текст и присланы отдельно. Все рисунки должны быть хорошего качества и последовательно пронумерованы, иметь заголовок и расшифровку всех сокращений.

#### 5. Сокращения

В начале статьи все использованные в тексте аббревиатуры должны быть расшифрованы в виде списка.

Используйте общепринятые аббревиатуры: нестандартные сокращения могут запутать читателей. В названии статьи, заголовках в тексте статьи и аннотации не используют сокращения или аббревиатуры. Аббревиатура должна быть расшифрована при первом упоминании в тексте; исключение составляют единицы измерения. Не используйте аббревиатуры, если употребляете термин в тексте менее трех раз. Сокращения и аббревиатуры в таблицах и рисунках должны быть расшифрованы в примечании независимо от основного текста. Аббревиатуры на английском языке расшифровывают и переводят на русский язык.

#### 6. Оформление таблиц

Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы (если таблиц больше, чем одна), ниже дается ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

#### 7. Библиографические списки

Правила оформления библиографии (пристатейных списков литературы) должны быть основаны на требованиях Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE), а также Правилах представления журналов в РИНЦ и требованиях ВАК.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, в которых они работают.

В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 50, в лекциях и других материалах – до 15.

Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Недопустимо сокращение названия статьи и название отечественного журнала. Название англоязычных журналов следует приводить в сокращении в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine (NLM Catalog). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

В тех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier - DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие doi у статьи следует на сайте http://search.crossref.org/ или https://www.citethisforme.com. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA.

#### 8. Рецензирование, подготовка к печати

Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются. Статья направляется рецензентам без указания фамилий авторов. Авторы не знают, кто рецензировал статью. Использование двойного «слепого» рецензирования необходимо для улучшения качества принятых к печати статей. Замечания, требующие внесения исправлений в текст статьи, пересылаются автору редакцией. Доработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

Все рецензенты – высококвалифицированные ученые, обладающие глубокими профессиональными знаниями и опытом работы по конкретному научному направлению. Это – члены редакционной коллегии, приглашенные эксперты, ведущие специалисты НИИ страны. В процессе рецензирования рецензенты придерживаются базовых принципов, сформулированных Комитетом по этике научных публикаций (СОРЕ). Любая рукопись, поданная на экспертизу, должна рассматриваться как конфиденциальный документ. Недопустимо ее обсуждение с другими экспертами без предварительного разрешения главного редактора.

Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи.

Статья, не рекомендованная решением редакционной коллегии к публикации, к повторному рецензированию не принимается.

Оплата за публикацию рукописей, а также гонорары не предусмотрены. Статьи размещены в свободном доступе на сайте НИИ www.kkbo.ru и платформе Научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru

Автор, поставив свою подпись под статьей, передает свои права на издание.

Редакция не несет ответственность за приводимую авторами недостоверную информацию.

Редакция имеет право вносить литературную правку и изменять дизайн иллюстративного материала, не искажая смысла представленной информации.

#### 9. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются со следующими условиями:

- а) Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и передают журналу право первой публикации вместе с работой, одновременно лицензируя ее на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным указанием авторства и ссылкой на оригинальную публикацию в этом журнале.
- б) Авторам разрешается размещать их работу в сети Интернет (например, на их персональном вебсайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к про-

дуктивному обсуждению, а также к большему количеству ссылок на опубликованную работу (См. The Effect of Open Access).

- в) Авторы согласны на литературное редактирование статьи редакцией журнала.
- г) Статья может быть выбрана членами редакционной коллегии для перевода на английский язык.

#### 10. Конфиденциальность

Данные, которые вы указываете на сайте (фамилию, имя, отчество, аффилиацию, должность и звание, электронную почту, финансирование исследования, конфликт интересов и долевое участие авторов), доступны для читателей журнала и пользователей сайта. Эта информация необходима для корректного индексирования публикации в отечественных и зарубежных базах данных. Сведения о корреспондирующем авторе (адрес работы и электронная почта) необходимы для общения с научным сообществом по поводу публикации.

#### 11. Контакты

Получить справочную информацию и направить материалы для опубликования можно по

e-mail: imk-journal@mail.ru
Телефон редакции: +7(861)252-83-34
350029, Краснодар, ул. Российская, 140,
Центр грудной хирургии
Главному редактору, д.м.н., профессору,
академику РАН В.А. Порханову.

