



ИЗДАЕТСЯ ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России

# ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА науча и практика

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE



2018

Том 1 №

2



Зарегистрирован  
Федеральной службой по  
надзору в сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций.  
Регистрационный номер  
серия ПИ № ФС77-74606  
от 14.12.2018г.

Выходит раз в три месяца

Ответственность за достовер-  
ность информации, содержа-  
щейся в рекламных материа-  
лах, несут рекламодатели.

#### **Заместители**

##### **главного редактора:**

д.м.н., проф. Алехнович А.В.  
д.м.н., проф. Кохан Е.П.

##### **Технический редактор:**

Савельева З.А.

e-mail: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

Отпечатано

в ООО «Красногорская типография»  
143430, Моск. обл., г. Красногорск,  
Коммунальный кв., д.2

Подписано в печать

Печать с оригинала автора

Заказ № . Тираж 900 экз.

Формат 60x90/8

Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>

Объем печ. л.

# ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА НАУКА И ПРАКТИКА

## HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Выходит один раз в три месяца

Основан в 2018 г.

### Том 1 • №2 • 2018

Главный редактор д.м.н. Есипов А.В.

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

д.м.н. Алехнович А.В., д.м.н. Антонов Г.И., Апевалов С.И.,  
д.м.н. Афанасьев Б.Г., д.м.н. Бакшеев В.И., д.м.н. Белякин С.А.,  
к.м.н. Берлев О.В., д.м.н. Брескина Т.Н., д.м.н. Дмитращенко А.А.,  
к.м.н. Долгих Р.Н., д.м.н. Есипов А.В., к.м.н. Зенин Р.В.,  
д.м.н. Зубарева И.С., д.м.н. Иванов В.А., к.м.н. Иволгин А.Ф.,  
д.м.н. Игонин В.А., д.м.н. Карандин В.И., д.м.н. Корниенко А.Н.,  
д.м.н. Кохан Е.П., д.м.н. Кочетов А.Г., д.м.н. Крашутский В.Н.,  
к.м.н. Леонов С.В., д.м.н. Лищук А.Н., к.м.н. Мурашко Д.А.,  
д.м.н. Немытин Ю.В., д.м.н. Ойноткинова О.Ш., д.м.н. Павлов А.И.,  
к.м.н. Паценко М.Б., к.м.н. Пешехонов Э.В., д.м.н. Пурескин Н.П.,  
д.м.н. Пырьев А.Н., Серебренников В.Н., к.м.н. Серик А.Н.,  
д.м.н. Ситников Н.В., д.м.н. Столярж А.Б., к.м.н. Тарасенко Г.Н.,  
д.м.н. Фокин Ю.Н., д.м.н. Хышов В.Б., д.м.н. Шарапов Г.Н.,  
к.м.н. Шкловский Б.Л., д.м.н. Ямецков В.В.

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.м.н. Гладких В.Д., д.м.н. Гребенюк А.Н., акад. РАН Каприн А.Д.,  
д.м.н. Костин А.А., д.м.н. Турзин П.С., акад. РАН Ушаков И.Б.

---

Авторам, желающим опубликовать свои труды в данном  
журнале, статьи следует направлять по электронной почте на  
адрес: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

По вопросам размещения рекламы или рекламных статей  
обращаться в редакцию журнала

---



Registered by the Federal  
service for supervision of  
communications, information  
technology and mass communications.

Registration number  
series ПИ № ФС77-74606  
om 14.12.2018г.

Issued once every three months

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

**Alternates  
chief editor:**

MD, PhD, DSc, Prof. Alekhnovich A.V.  
MD, PhD, DSc, Prof. Kohan E.P.

**Technical Editor:**

Savelieva Z.A.

e-mail: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

Printed

in LLC «Krasnogorskaya printing house»  
143430, Moscow. region, the city of  
Krasnogorsk, Communal square, 2

Signed in print

Print from the original author

Order № . Edition 900 copies.

Format 60x90/8

Offset paper 80 g/m<sup>2</sup>

Volume of the furnace. I

# GOSPITALNAYA MEDICINA

## NAUKA I PRACTIKA

### HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Issued once every three months

Founded in 2018

**Vol. 1 • №2 • 2018**

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

**EDITORIAL BOARD:**

MD, PhD, DSc Alekhnovich A.V., MD, PhD, DSc Antonov G.I., Apevalov S.I., MD, PhD, DSc Afanasyev B.G., MD, PhD, DSc Baksheev V.I., MD, PhD, DSc Belyakin S.A., Cand.Sc. Berlev O.V., MD, PhD, DSc Breskina T.N., MD, PhD, DSc Dmitrashchenko A.A., Cand.Sc. Dolgikh R.N., MD, PhD, DSc Esipov A.V., Cand.Sc. Zenin R.V., MD, PhD, DSc Zubareva I.S., MD, PhD, DSc Ivanov V.A., Cand.Sc. Ivogin A.F., MD, PhD, DSc Igonin V.A., MD, PhD, DSc Karandin V.I., MD, PhD, DSc Kornienko A.N., MD, PhD, DSc Kohan E.P., MD, PhD, DSc Kochetov A.G., MD, PhD, DSc Krasutsky V.N., Cand.Sc. Leonov S.V., MD, PhD, DSc Lishchuk A.N., Cand.Sc. Murashko D.A., MD, PhD, DSc Nemytin Yu.V., MD, PhD, DSc Oynotkinova O.Sh., MD, PhD, DSc Pavlov A.I., Cand.Sc. Patsenko M.B., Cand.Sc. Peshekhonov E.V., MD, PhD, DSc Pureskin N.P., MD, PhD, DSc Pyroev A.N., Serebrennikov V.N., Cand.Sc. Serik A.N., MD, PhD, DSc Sitnikov N.V., MD, PhD, DSc Stolyarzh A.B., Cand.Sc. Tarasenko G.N., MD, PhD, DSc Fokin Yu.N., MD, PhD, DSc Khyshov V.B., MD, PhD, DSc Sharapov G.N., Cand.Sc. Shklovsky B.L., MD, PhD, DSc Yametkov V.V.

**EDITORIAL COUNCIL:**

MD, PhD, DSc Gladkikh V.D., MD, PhD, DSc Grebenyuk A.N., acad. RAS, MD, PhD, DSc Kaprin A.D., MD, PhD, DSc Kostin A.A., MD, PhD, DSc Turzin, P.S., Acad. RAS, MD, PhD, DSc Ushakov I.B.

Authors wishing to publish their works in this journal, articles should  
be sent by e-mail to the address: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

On the placement of advertisements or promotional articles,  
contact the editorial office of the journal

## СОДЕРЖАНИЕ

**Александрович А.С., Зиматкина Т.И., Мосин О.В.**  
ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ АМЕРИЦИЙ-241  
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ .....4

**Соснов А.В., Алехнович А.В.**  
СМЕНА ПАРАДИГМЫ И НОВАЯ СТРАТЕГИЯ  
В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ  
ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ В  
ИНТЕРЕСАХ МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ  
ВООРУЖЕННЫХ СИЛ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ .....9

**Тарасенко Г.Н., Козулина Т.А.,  
Шабельская В.В., Бакшеева О.П.**  
СЛУЧАЙ ЛЕЙШМАНИОЗА КОЖИ В  
ПРАКТИКЕ ВРАЧА ДЕРМАТОЛОГА .....17

**Мусаилов В.А., Есипов А.В., Шишло В.К.**  
ПРИМЕНЕНИЕ МОНООКСИДА АЗОТА В  
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ .....20

**Есипов А.В., Мусаилов В.А., Лисовский А.В.,  
Москаленко В.И.**  
ВЛИЯНИЕ МОНООКСИДА АЗОТА НА  
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ.....28

**Москаленко В.И., Гурьев Г.С., Шишло В.К.**  
МЕТОДЫ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ И NO-ТЕРАПИИ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБШИРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ  
МЯГКИХ ТКАНЕЙ .....31

**Есипов А.В., Алехнович А.В., Кисленко А.М.,  
Маркевич П.С., Зайцев А.Е., Мишина Л.В.**  
БАКТЕРИОФАГИ В  
УСЛОВИЯХ ПОГЛОЩАЮЩЕЙ  
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ .....39

**Круглова Л.С., Стрелкович Т.И.**  
ТРОФИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ ВЕНОЗНОГО ГЕНЕЗА.  
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ .....45

**Крашутский В.В.**  
ПЕРФУЗИОННАЯ ТОМОСЦИНТИГРАФИЯ  
МИОКАРДА С ТЕХНЕЦИЕМ-99m-  
ТЕХНЕТРИЛОМ, СИНХРОНИЗИРОВАННАЯ С  
ЭКГ, В ОБОСНОВАНИИ КОРОНАРОГРАФИИ,  
ПРОГНОЗЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА .....48

ПРИНЦИПАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К  
СТАТЬЯМ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В  
ЖУРНАЛЕ «ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:  
НАУКА И ПРАКТИКА» .....56

## CONTENT

**Aleksandrovich A.S., Zimatkina T.I., Mosin O.V.**  
DYNAMICS OF ACTIVITY AMERICIUM-241  
IN THE REPUBLIC OF BELARUS .....4

**Sosnov A.V., Alekhnovich A.V.**  
PARADIGM CHANGE AND NEW  
STRATEGY FOR THE DEVELOPMENT  
AND IMPLEMENTATION OF PERSPECTIVE  
ANALGETICS IN THE INTERESTS OF MEDICAL  
SERVICE OF THE ARMED FORCES OF THE  
RUSSIAN FEDERATION .....9

**Tarasenko G.N., Kozulina T.A.,  
Shabelskaya V.V., Baksheeva O.P.**  
CASE LEISHMANIASIS OF THE SKIN IN PRACTICE  
OF THE DOCTOR OF THE DERMATOLOGIST .....17

**Musailov V.A., Esipov A.V., Shishlo V.K.**  
APPLICATION OF NITRIC OXIDE IN  
SURGICAL PRACTICE .....20

**Esipov A.V., Musailov V.A., Lisovskiy A.V.,  
Moskalenko V.I.**  
BEFFECT OF NITROGEN MONOXIDE  
WARNING WOUND INFECTION .....28

**Moskalenko V.I., Guryev G.S., Shishlo V.K.**  
METHODS LYMPHATIC AND NO-THERAPY  
IN THE TREATMENT OF EXTENSIVE SOFT  
TISSUE INJURIES .....31

**Esipov A.V., Alechnovich A.V., Kislenco A.M.,  
Markevich P.S., Mishina L.V.**  
BACTERIOPHAGES UNDER  
CONDITIONS OF ABSORPTION OF  
ANTIBIOTIC RESISTANCE .....39

**Kruglova L.S., Strelkovych T.I.**  
TROPHIC ULCERS OF VENOUS ORIGIN.  
METHOD OF TREATMENT .....45

**Krashutsky V.V.**  
PERFUSION TOMOSCINTIGRAPHY OF  
MYOCARDIUM WITH TEKHNETSIEM-99m-  
TEKHNETRILOM, SYNCHRONIZED WITH ECG,  
IN CASE OF CORONAGRAPHY, FORECAST  
AND EVALUATION OF THE EFFICACY OF  
MYOCARDIAL REVASCULARIZATION .....48

FUNDAMENTAL REQUIREMENTS FOR  
ARTICLES FOR PUBLICATION IN THE  
JOURNAL «HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE  
AND PRACTICE» .....56

УДК 614.8.086.52

*Александрович А.С., Зиматкина Т.И., Мосин О.В.*  
**ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ АМЕРИЦИЙ-241  
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет» Министерства образования  
Республики Беларусь.*

**Аннотация.** В статье исследована современная динамика роста активности америция-241 на территории Республики Беларусь, указана потенциальная способность накопления радиоактивного изотопа в разных типах почв, определены регионы Республик Беларусь, обладающие исходным почвенным составом, способствующим накоплению Am-241, обобщены и систематизированы имеющиеся данные об особенностях действия радионуклида на живые организмы.

**Ключевые слова:** загрязнение окружающей среды, радираактивность, радионуклид, америций-241.

*Aleksandrovich A.S., Zimatkina T.I., Mosin O.V.*  
**DYNAMICS OF ACTIVITY AMERICIUM-241  
IN THE REPUBLIC OF BELARUS**

*EE «Grodno State Medical University» Ministry of Education of the Republic of Belarus.*

**Abstract.** The article studies the current dynamics of americium-241 activity growth in the territory of the Republic of Belarus, indicates the potential capacity of radioactive isotope accumulation in different types of soils, identifies the regions of the Republic of Belarus that have an initial soil composition that contributes to the accumulation of Am-241, summarized and systematized available data on the characteristics of the action of the radionuclide on living organisms.

**Keywords:** environmental pollution, radaractivity, radionuclide, americium-241.

**Актуальность.** Экологическая опасность загрязнения окружающей среды америцием-241, которое произошло вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, обусловлена тем, что данный изотоп относится к группе наиболее опасных радиоактивных тяжелых элементов, ядра которых испытывают спонтанное деление или  $\alpha$ -распад. Рассматриваемый радионуклид представляет особую угрозу для здорового населения, поскольку имеет сравнительно большой период полураспада, накапливается в таких жизненно важных органах человека, как почки, печень, селезенка, кости, легкие, и вызывает острые и подострые лучевые поражения [1, стр.228]. Учитывая стабильный рост активности биологически доступных форм Am-241 и его очень высокую канцерогенную активность, возможность усиления его медико-биологической опасности будет сохранять свою высокую актуальность для многих поколений жителей Республики Беларусь.

**Цели.** Исследовать современную динамику роста активности америция-241 на территории Республики Беларусь.

Указать потенциальную способность накопления радиоактивного изотопа в разных типах почв.

Определить регионы Республик Беларусь, обладающие исходным почвенным составом, способствующим накоплению Am-241.

Обобщить и систематизировать имеющиеся данные об особенностях действия радионуклида на живые организмы.

**Материалы и методы.** В работе были использованы официальные статистические данные Республиканского центра по гидрометеорологии, контролю радиоактивного загрязнения и мониторингу окружающей среды Министерства природных ресурсов Республики Беларусь (РБ), Белорусского института системного анализа и информационного обеспечения научной сферы [2]. Дополнительно нами был проанализирован материал, не только излагаемый в современных пособиях по радиационной и экологической медицине, но и обсуждаемый на интернет-порталах соответствующей тематики. Полученные данные обработаны статистически.

Результаты исследования. Америций-241 ( $\text{Am-241}$ ) – дочерний продукт  $\beta$ -распада изотопа плутония-241 ( $\text{Pu-241}$ ). Является трансурановым элементом, образующимся в результате бомбардировки тяжелых ядер (урана, тория, проактиния) нейтронами [3, стр. 93]. Обладает большим периодом полураспада – 432,8 года [4]. По данному параметру  $\text{Am-241}$  уступает только  $\text{Am-243}$ , период полураспада которого составляет 7370 лет. Изотоп  $\text{Am-241}$  представляет особую опасность для здорового населения по нескольким причинам:

Обладает мощностью альфа излучения (5 МэВ) [4], которая является самой высокой по сравнению с имеющимися изотопами  $\text{Am}$ . В связи с этим данный изотоп способен светиться в темноте.

По сравнению с  $\text{Pu-241}$   $\text{Am-241}$  имеет большее количество подвижных форм (15% и 33% соответственно).

$\text{Am-241}$  в 31 раз превосходит  $\text{Pu-241}$  по величине теплового выхода (106 Вт/кг и 3,4 Вт/кг соответственно).

С учетом дальнейшего нарастания содержания Америция-241 в почве вследствие наблюдаемого радиоактивного распада плутония-241 предполагается значительное увеличение и биологического риска от распространения Америция-241 по пищевой цепочке «почва – растение – животное – человек».

Потенциальная экологическая опасность загрязнения окружающей среды  $\text{Am-241}$ , которое произошло вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, также обусловлена возрастанием его подвижности со временем. Увеличение способности к миграции чернобыльского америция обуславливается разрушением «горячих частиц» – аэрозолей диспергированного ядерного топлива, которые после аварии разнеслись атмосферным воздухом на значительные расстояния и были преимущественно аккумулированы в верхних слоях почв Гомельской области [3, стр. 93]. Ситуация также усугубляется тем, что на территории Республики Беларусь в настоящее время нормативно-правовые акты не учитывают загрязненность окружающей среды америцием-241. Сейчас мы наблюдаем тревожную ситуацию: в зонах, расположенных близко от реактора, растет уровень альфа-излучения и возрастают размеры этих зон [5].

В результате статистической обработки имеющихся данных нами были выявлены следующие закономерности. Отмечается стабильный рост активности америция-241 на территории Республики Беларусь: если сразу же после аварии в 1986

году соотношение активностей  $\text{Am-241}/\text{Pu-241}$  составляло  $0,13 \pm 0,03$ , то за последующие 30 лет этот показатель увеличился практически в 20 раз. При сравнительном анализе степени загрязненности данным радиоактивным элементом было установлено, что наибольшая активность отмечается на территории Полесского государственного радиационно-экологического заповедника и составляет 5 Ки/км<sup>2</sup> [5]. Прогнозные расчеты свидетельствуют о том, что к 2058 году активность америция в почвах превысит суммарную активность всех изотопов плутония в 1,8 раза.

Значительный интерес представляет анализ данных о способности накопления  $\text{Am-241}$  в разных типах почв. Согласно данным научных исследований, в поверхностном слое почвенного покрова (0 – 20 см) в Гомельской области на протяжении 14 – 260 км от ЧАЭС удельная активность америция-241 составила 5,4 – 210 Бк/кг [10, стр. 512]. Радионуклид характеризуется преимущественным накоплением в песчаных, супесчаных, глинистых и суглинистых почвах, что обуславливает возможность значительной подвижности его в окружающей среде [4].

В результате сравнительного анализа данных о почвенном составе территории Республики Беларусь нами было установлено, что Кировско-Кормянско-Гомельский, Рогачовско-Славградско-Климовичский и Краснопольско-Хотимский районы Гомельской и Могилевских областей обладают наибольшим потенциалом к накоплению  $\text{Am-241}$  [6]. Ситуацию усугубляют следующие факты:

На территории вышеперечисленных районов на момент 1 января 2017 года проживает значительная часть населения Республики Беларусь – 215 535 человек. Наибольшему риску подвержен Кировско-Кормянско-Гомельский район, численность населения которого составляет 121 900 человек, поскольку почвенный покров данной территории подвергся наибольшей контаминации «горячими частицами» после событий Чернобыльской катастрофы [7, 8].

Именно на территории данных районов отмечается высокая вероятность возникновения таких атмосферных явлений, как пылевые бури. Только за последние 40 лет на территории Республики Беларусь было зарегистрировано не менее 340 атмосферных явлений данного типа, из которых 70 случилось именно на территории Полесья [11]. Равнинный тип местности, который также характерен для данной территории, только ухудшает

ситуацию: отсутствует естественная преграда для мощных порывов ветра. Все вышеперечисленные факты могут поспособствовать переносу большого количества частиц почвы, содержащей Am-241, как на территорию РБ, так и на территорию стран – соседей [9].

Известно, что коэффициент накопления Am-241 непосредственно в почвах в 1900 раз превышает таковой в водной среде [4]. Следовательно, водные массивы могут служить прекрасным естественным барьером для миграции опасного радиоактивного тяжелого элемента. К сожалению, необходимо отметить, что на территории преимущественно Гомельской области в 50-60-е годы прошлого века была проведена широкомасштабная мелиорация [12]. В результате было осушено почти два миллиона гектаров заболоченных земель, что, конечно же, не могло не сказаться отрицательным образом на водном режиме данных территорий. В дополнение к вышесказанному, стоит обязательно обратить внимание на следующий факт: попытка выращивания пропашных культур на осушенных торфяниках не только вызвала максимальную потерю торфяной прослойки, но и спровоцировала поступление подлежащего слоя песка на поверхность с последующим формированием среди осушаемых болот низкоплодородных почв преимущественно песчаного и супесчаного типа, которые, как мы уже раньше указывали в настоящей работе, только способствуют накоплению Am-241 и его продолжительному удержанию в своем составе.

Заключительным этапом нашей работы стало обобщение и систематизация имеющихся данных об особенностях действия радионуклида на живые существа.

В организм животного Am-241 поступает преимущественно ингаляционным путем. Около 0.05% от общего количества изотопа, поступающего с воздухом, успешно проникает в кровеносное русло [4], что является достаточно высоким показателем для вещества с мощным альфа-излучением. Основными органами депонирования Am-241 у животных являются скелет, печень, легкие. На характер аккумуляции радионуклида в данных органах значительное влияние оказывает химическая форма поступившего соединения и вид, возраст животных. Так, например, у кабана и косули в Полесском государственном радиационно-экологическом заповеднике максимальная удельная активность радиоактивного элемента отмечается именно в трубчатых костях (0,333 Бк/кг и 2,033 Бк/кг соот-

ветственно), а минимальная – в легочной паренхиме (0,106 Бк/кг и 0,135 Бк/кг соответственно) [10, стр. 575].

В целом же хочется отметить, что динамика изменения содержания радионуклидов в организме млекопитающих после катастрофы оказывается достаточно сложной. Дозовые нагрузки на отдельные органы могут иногда достигать критических значений, в то время как средняя доза на организм в целом не является значительной.

В организм человека Америций-241 также в основном поступает именно ингаляционно. Из легких радиоактивный изотоп удаляется медленно, поэтому поступление в дыхательные пути сравнительно небольшого количества излучателя может вызвать местные изменения, имеющие некротический характер.

При подкожном введении Am-241 методом гистоавторадиографии удается зафиксировать присутствие  $\alpha$ -частиц в течение 10 мин в просветах регионарных кровеносных и лимфатических сосудов подкожной клетчатки. Через несколько часов отдельные  $\alpha$ -частицы обнаруживаются в регионарных лимфатических узлах и в волосяных фолликулах. Затем изотоп быстро удаляется из мест первоначального депонирования.

Необходимо отметить, что химические соединения радиоактивного элемента в организме человека проявляют тенденцию к накоплению в скелетной ткани, частично в паренхиме печени, почек, селезенки. Так, легкорастворимый хлорид амриция больше концентрируется в печени, а труднорастворимый нитрат и цитрат в равной распределяется в трубчатых костях скелетного аппарата [13].

При остром лучевом поражении наблюдаются морфологические изменения костного мозга, характеризующиеся почти полным исчезновением кроветворных элементов преимущественно в эпифизарных отделах костей. Наблюдается увеличение количества ретикулярных клеток с признаками эритрофагии и фагоцитоза кровяного пигмента. В селезенке и лимфатических узлах в то же самое время происходит резкое уменьшение количества лимфоидных клеток и выраженный гемосидероз стромы. В среднем через 2 – 3 недели в фолликулах накапливаются макрофаги, содержащие в цитоплазме бурый пигмент и конгломераты  $\alpha$ -частиц, редко встречаются очаги неполноценной регенерации гемопоэза [14].

Поражение костей характеризуются истончением компактного слоя и балок губчатого элемента.

Одновременно происходит компенсаторное замещение разрушенного костного мозга фиброзной тканью.

Ранние морфологические изменения в печени заключаются в остром застойном полнокровии капилляров и центральных вен с последующим повышением проницаемости их стенок. Наблюдаются реактивные дистрофические изменения гепатоцитов, могут образовываться центральные микронекрозы [14].

При подостром лучевом поражении отмечается гипоплазия костномозгового кроветворения и лимфоидной ткани в селезенке и лимфатических узлах, некротические и склеротические изменения органов депонирования, пневмосклероз, цирроз печени. [3, стр. 92 – 93]

**Выводы.** В результате проведенного анализа имеющихся статистических данных о радиоактивном загрязнении территории Республики Беларусь в связи с аварией на Чернобыльской АЭС установлено, что активность америция-241 на территории нашей страны неуклонно растет, что связано с переходом инертных форм радионуклида в биологически доступные. Самая высокая степень загрязнения территории Беларуси данным радиоактивным элементом имеет место в Полесском радиационно-экологическом заповеднике. По прогнозным показателям через несколько десятилетий Am-241 превысит суммарную активность всех изотопов Pu почти в 2 раза.

В результате анализа способности накопления америция в разных типах почв показана возможность его преимущественной концентрации в песчаных, супесчаных, глинистых и суглинистых типах почв.

Сравнительный анализ почвенного состава территории Республики Беларусь позволил отнести территории Кировско-Кормянско-Гомельского, Рогачовско-Славградско-Климовичского и Краснопольско-Хотимского районов Гомельской и Могилевских областей к обладающим наибольшим потенциалом к накоплению данного радионуклида. Наблюдаемые атмосферные явления в виде пылевых бурь только способствуют распространению опасного тяжелого радиоактивного элемента. Широкомасштабная мелиорация, проводимая на территории преимущественно Гомельской области, только поспособствовала формированию почв песчаного и супесчаного типов, которые обладают высоким коэффициентом накопления Am-241.

В организм животного радионуклид преимуще-

ственно попадает через воздушноносные пути. На характер накопления радионуклида в организме млекопитающего значительное влияние оказывает вид и возраст последнего. Максимальная удельная активность радиоактивного элемента у кабана и косули, проживающих на территории Полесского радиационно-экологического заповедника, отмечается в трубчатых костях, а минимальная – в легочной ткани.

Химические соединения радиоактивного элемента в организме человека преимущественно концентрируются в скелетной ткани, частично в паренхиме печени, почек, селезенки. Различные химические соединения рассматриваемого радиоактивного изотопа проявляют неодинаковую способность аккумулироваться в органах и тканях.

При остром лучевом поражении наблюдаются морфологические изменения костного мозга, характеризующиеся практически полным исчезновением кроветворных элементов. Реактивный характер уменьшения количества лимфоидных клеток отмечается и в селезенке, и в лимфатических узлах.

Подострые лучевые поражения у человека характеризуются гипоплазией костномозгового кроветворения, компенсаторным склерозированием органов депонирования.

Принадлежность америция к наиболее опасным для человека радионуклидам и его очень высокая канцерогенная опасность определяют значительную угрозу для живых организмов в течение длительного периода времени.

### *Литература*

1. Верещако Г.Г., Холосовская А.М. Радиобиология: термины и понятия. Минск: Беларуская навука; 2016. 340 с.
2. Мацко В.П. Радиационно-экологические последствия аварии на ЧАЭС для Полесского региона (подходы к инвестиционной политике в реабилитационный период). 14 сентября 2005 года. Available at: <http://belisa.org.by/ru/print/?brief=f0a93e325a9f6faf>.
3. Бортновский В.Н, ред. Радиационная медицина. М.: ИНФРА-М; 2016. 213 с.
4. Americium. Human Health Fact Sheet. August 2005. Available at: <https://www.webcitation.org/69WMA7eTu?url=http://www.ead.anl.gov/pub/doc/Americium.pdf>
5. Гурачевский В. Америций: как уберечься от смертельно опасного продукта распада плутония, выброшенного Чернобылем. 14 мая 2016 года. Available at: <https://nn.by/?c=ar&i=169637&lang=ru>



6. Типы почв в Беларуси. Available at: <http://great-academic.ru/tipi-pochv-v-belarusi>
7. Главное статистическое управление Могилевской области. Численность населения по г. Могилеву и районам. Available at: [http://mogilev.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/sotsialnaya-sfera/demografiya\\_2/demografiya/chislennost-naseleniya-pogorodam-oblastnogo-podchineniya-i-raionam](http://mogilev.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/sotsialnaya-sfera/demografiya_2/demografiya/chislennost-naseleniya-pogorodam-oblastnogo-podchineniya-i-raionam)
8. Главное статистическое управление Гомельской области. Численность населения по г. Гомелю и районам. Available at: [http://gomel.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/sotsialnaya-sfera/demografiya\\_2/osnovnye-pokazateli-zaperiods-pogody\\_3/chislennost-naseleniya-po-raionam](http://gomel.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/sotsialnaya-sfera/demografiya_2/osnovnye-pokazateli-zaperiods-pogody_3/chislennost-naseleniya-po-raionam)
9. Гаврилюк Л. В Минске презентовали новую политику в области земельных ресурсов. 22 мая 2015 года. Available at: <http://greenbelarus.info/articles/22-05-2015/v-minske-prezentovali-novuyu-politiku-v-oblasti-zemelnyh-resursov>
10. Яблоков А.В. Чернобыль: последствия катастрофы для человека и природы. 6-е изд. М.: ООО «КМК»; 2016. 826 с.
11. Тарналицкий Т. Количество пыльных бурь у нас может увеличиваться. 04 мая 2018 года. Available at: <http://greenbelarus.info/articles/04-05-2018/kolichestvo-pylnyh-bur-u-nas-mozhet-velichivatsya-ekolog-rasskazala-ob>
12. Природа Белорусии, популярная энциклопедия. Минск, издательство «Белорусская Советская Энциклопедия» имени Петруся Бровки. Полесья проблемы. Available at: <http://brestobl.com/priroda/poles/poles6.html>
13. Meduniver. Влияние стронция на кроветворные органы. Америций-241. Available at: <https://meduniver.com/Medical/gistologia/862.html>
14. Meduniver. Костный мозг под действием америция. Влияние америция на печень. Available at: <https://meduniver.com/Medical/gistologia/864.html>

---

**Контакты авторов:**

*Александрович А.С., к.м.н.,*

*e-mail: [aleks\\_as@tut.by](mailto:aleks_as@tut.by)*

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 608:615.2:355-721

*Соснов А.В.<sup>1</sup>, Алехнович А.В.<sup>2</sup>*

## СМЕНА ПАРАДИГМЫ И НОВАЯ СТРАТЕГИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ В ИНТЕРЕСАХ МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ ВООРУЖЕННЫХ СИЛ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

<sup>1</sup>ФГБУН Институт физиологически активных веществ Российской Академии наук (ИФАВ РАН), Московская обл., Черноголовка.

<sup>2</sup>ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России.

**Аннотация.** В рамках купирования опиоидного кризиса, в значительной мере обусловленного медицинским потреблением наркотических средств, в развитых странах запущены программы модернизации средств терапии сильной и средней боли. Это включает: введение в клиническую практику новых синтетических соединений (улучшенных опиоидов и их синергических комбинаций/конъюгатов с ненаркотическими анальгетиками), разработку мощных ненаркотических анальгетиков на основе эффекторов ионных каналов нейронов, разработку более эффективных, безопасных и удобных для пациентов и персонала лекарственных форм и изделий. Данные разработки увеличивают конкурентоспособность и прибыль крупных инновационных компаний. Ситуация в России диаметрально противоположна передовым технологическим трендам. Вследствие слабой научно-технологической базы и малокомпетентного планирования при разработке новых улучшенных соединений и готовых форм (и даже воспроизводства зарубежных в промышленном масштабе) делается упор на культивирование модифицированного опиумного мака для производства 80% сильных анальгетиков на основе природных алкалоидов, обладающих неудовлетворительной фармакокинетикой и, соответственно, вызывающих максимально возможный спектр побочных эффектов опиоидов. При этом разрабатываются, в основном, примитивные пероральные и инъекционные формы опиоидов. Это повторяет негативный опыт, приведший к опиоидному кризису зарубежом. В качестве современного решения для РФ авторами предлагаются реализуемые научно-технологические подходы. В краткосрочной перспективе: (А1) использование безопасных и универсальных (с т.з. разнообразия лекарственных форм) известных синтетических субстанций с высоким морфиновым эквивалентом; (Б1) разработку синергических комбинаций сильный опиоид + неопиоид; (В1) разработку линейки как пролонгированных, так и быстродействующих лекарственных форм - инъекционных, пероральных, трансмукозных (включая назальные), трансдермальных и др. на основе универсальных субстанций А1 и Б1, что принципиально невозможно при использовании морфина, его производных и аналогов. В среднесрочной перспективе: (А2) разработку аналогов новых опиоидов с пониженными побочными эффектами и их синергических комбинаций; (Б2) разработку субстанций на основе сильных ненаркотических анальгетиков – лигандов ионных каналов нейронов..

**Ключевые слова:** опиоид, морфин, опиоидный кризис, фармацевтика, фентанилы, ненаркотический анальгетик.

*Sosnov A. V.<sup>1</sup>, Alekhnovich A. V.<sup>2</sup>*

## PARADIGM CHANGE AND NEW STRATEGY FOR THE DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF PERSPECTIVE ANALGETICS IN THE INTERESTS OF MEDICAL SERVICE OF THE ARMED FORCES OF THE RUSSIAN FEDERATION

<sup>1</sup>Institute of Physiologically Active Compounds Russian Academy of Sciences (IPAC RAS), Chernogolovka.

<sup>1</sup>FSBI «3 Central military clinical hospital of A.A. Vishnevsky» the Minister of Defence of Russia.

**Abstract.** Programs for relief of Opioid Crisis (largely as a result of medical use of narcotic drugs) have been launched in developed countries to modernize the treatment of severe and moderate pain. These programs include: the introduction to clinical practice of new synthetic compounds (improved opioids and their synergistic combinations/conjugates with non-narcotic analgesics); the development of powerful non-narcotic analgesics based on effectors of ion channels of neurons; the development of more effective, safe and convenient for patients and staff dosage forms. These R&D increase the competitiveness and profits of large innovative companies. Current situation in Russia is diametrically opposed to the modern technological trends. The emphasis is placed on cultivation of genetically modified opium poppy to produce 80% of strong analgesics based on natural alkaloids with poor pharmacokinetics causing the greatest possible range

*of side effects of opioids. This is due to the weak scientific and technological base and poorly competent planning in the development of new improved compounds and ready forms. In this case, mainly primitive oral and injectable forms of opioids are being developed. This repeats the negative experience that led to the opioid crisis abroad. The authors propose scientific and technological approaches for the Russian Federation. In the short term: (A1) the use of safe and universal (in terms of diversity of dosage forms) known synthetic substances with a high morphine equivalent; (B1) the development of synergistic combinations strong opioid and non-narcotic drug; (C1) the development of a range of both prolonged and fast-acting dosage forms - injection, oral, transmucosal (incl. intranasal), transdermal, etc., based on the universal substances A1 and B1. This is fundamentally impossible using morphine, its derivatives and analogues. In the medium term: (A2) the development of new opioid analogues with reduced side effects and their synergistic combinations; (B2) the development of substances based on strong non-narcotic analgesics – ligands of ion channels of neurons..*

**Keywords:** *opioid, morphine, opioid crisis, pharmaceuticals industry, fentanyl analogues, non-narcotic analgesics.*

## Введение

В течение последних 30-40 лет в области сильных анальгетиков наблюдался слабый прогресс в создании новых средств анальгезии сильной и средней боли. Средства и методы анальгезии, особенно палиативной, в основном укладывались в концепцию трехступенчатой «лестницы обезболивания ВОЗ» [1]. Однако, в 2015 г. ситуация начала кардинально меняться. Избыточное потребление опиоидов, включая медицинское, в Северной Америке было признано серьезной угрозой здоровью населения. В США было введено понятие «опиоидный кризис/эпидемия» [2], что обусловлено гибелью более 68 тыс. чел. в течение 2017 г. [3]. Более половины погибло от передозировки фетанила, его аналогов и героина [4]. Начиная с конца 2015 г. в США, а затем и в других странах, запущены крупные программы с целью модернизации средств купирования сильной и средней боли. Декларируемое для РФ решение терапии сильной и средней боли, на основе создания производства отечественного морфина и его производных, диаметрально противоположно передовым технологическим трендам.

Опиоидный кризис как драйвер модернизации

Для купирования опиоидного кризиса с середины 2016 г. в США проводятся интенсивные работы в рамках финансируемой правительством стратегической межведомственной программы под научным руководством Национальных институтов здравоохранения США (NIH) - Helping to End Addiction Long-term Initiative (NIH HEAL Initiative) [5]. Угроза эпидемии резко интенсифицировала научные и прикладные исследования, инициировала изменение стратегии и пересмотр регулирования медицинского потребления сильнодействующих анальгетиков в развитых странах, включая существенное изменение приоритетов их разработки, производства, клинического исследования и использования.

Фактически происходит смена парадигмы в области терапии сильной и средней боли, что в пер-

вую очередь относится к медицинскому использованию наркотических средств. Так, например, в рамках инициативы HEAL на базе NIH разрабатывается программа на основе использования фундаментальных знаний о неврологических путях, связанных с болью, механизмах формирования побочных эффектов, развития толерантности и зависимости [5,6]. Первый этап HEAL включает направления: (А) предотвращение развития наркотической зависимости у пациентов через улучшение купирования боли, включая создание инновационных анальгетиков; (Б) улучшение лечения наркозависимых и развитие антидотной терапии.

Наглядным примером является программа FDA Opioids Action Plan [7], включающая следующие организационные и научно-технические мероприятия для улучшения медицинского обеспечения в случае использования наркотических средств:

- создание экспертного консультативного комитета с задачей критического рассмотрения любых заявок на наркотические препараты, не содержащие технологических решений по снижению дозы наркотика и/или компонента снижающего развития зависимости и толерантности;
- разработку технологии безопасного использовании препаратов с быстрым высвобождением опиоидов и маркировку таких препаратов;
- усиление постмаркетинговых требований к контролю наркосодержащих препаратов;
- обновление стратегии оценки рисков, смягчения и купирования последствий опиоидной терапии - Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS);
- увеличение доли инновационных препаратов с защитой от немедицинского использования - Abuse-deterrent formulations (ADFs);
- продвижение инновационных медицинских технологий и препаратов для купирования побочных эффектов лечения опиоидами и передозировки наркотиков;
- внедрение в клиническую практику мощных ненаркотических анальгетиков как безопасной альтернативы опиоидам;

- переоценка соотношения польза-риск для медицинского использования опиоидов с помощью экспертных оценок авторитетных академических, медицинских и инженерных профессиональных сообществ, в том числе и с точки зрения возможности злоупотребления.

NIDA NIH США реализует научную программу [8], которая включает три временных этапа (короткий, средний и продолжительный) и три научных направления стратегии противодействия опиоидному кризису:

- совершенствование средств предотвращения передозировок и антидотной терапии;
- разработку методов лечения заболеваний, связанных с употреблением опиоидов и реабилитация наркозависимых;
- модернизацию средств лечения хронической боли.

Фармакологическая составляющая направлений купирования опиоидного кризиса в США включает введение в клиническую практику следующих лекарств и технологий:

- новых более безопасных соединений-анальгетиков (включая их пролекарства),
- новых антагонистов опиоидных рецепторов, как в качестве более мощных антидотов при острых отравлениях, так и более эффективных средств предотвращения и купирования последствий использования опиоидов;
- новых более безопасных препаратов на основе опиоидных комбинаций фиксированного состава, как известных решений – опиоид + неопиоид, опиоид + антагонист, так и новых фармацевтических решений;
- новых средств терапии зависимостей;
- создание мощных неопиоидных анальгетиков;
- использование высокомолекулярных соединений, включая пептиды;
- новых биомаркеров для прогнозирования возможной аддикции или передозировки при лечении опиоидами (оценка индивидуальной чувствительности).

Одним из практических результатов HEAL Initiative ожидается введение в клиническую практику более эффективных и безопасных анальгетиков и исключение из перечня допустимых для использования в США, а далее и в других развитых странах, субстанций опиоидов с интенсивно выраженными побочными эффектами и низким терапевтическим индексом, например, фентанила и морфина. Также снижается относительное потребление других природных и полусинтетических соединений, демонстрирующих, аналогично морфину, неудовлетворительную фармакокинетику приводящую к использованию высоких терапевтических доз, что в свою оче-

редь, вызывает набор побочных эффектов, включая мощное подавление иммунитета.

Начат процесс замены традиционных опиоидов на более безопасные, например, действующих по механизму преимущественной активации G-белка относительно бета-аррестина в мю-опиатном рецепторе [9-14]. В клинических стадиях исследуются опиоиды селективные к рецептору ноцицептина [15]. В результате имеются принципиально более безопасные опиоиды с анальгетической активностью на уровне фентанила. В перспективе нескольких лет ожидается появление препаратов мощных ненаркотических анальгетиков на основе блокаторов ионных каналов нейронов периферической нервной системы (ПНС), т.е. средств купирования сильной боли, не обладающих психоактивным действием [16, 17].

В целом, целесообразность использования природных опиатов и некоторых традиционных полусинтетических и синтетических опиоидов для разработки новых препаратов анальгетиков ставится под сомнение с точек зрения фармацевтики, медицины, экономики, безопасности и социальных рисков [18]. Наблюдается относительное снижение использования простых инъекционных и пероральных форм опиоидов, как препаратов с наиболее выраженными побочными эффектами, т.е. не соответствующих возрастающим требованиям безопасности.

Методология противодействие опиоидному кризису в развитых странах ставит целью решение не только медицинских, но и экономических задач, в том числе увеличение конкурентоспособности национальной фарминдустрии. С другой стороны, предлагаемое в РФ решение проблемы анальгезии сильной и средней боли, преимущественно на основе морфина, диаметрально противоположно передовым трендам в совершенствовании сильных анальгетиков.

### **Ситуация в России**

Ситуация в РФ в течение последних десятилетий характеризуется сочетанием высокого незаконного потребления наиболее опасных опиоидов и высокой смертностью от передозировки с крайним дефицитом мощных анальгетиков, средств купирования наркотической зависимости и передозировки, а также примитивным ассортиментом лекформ [19]. В настоящее время проходит законодательное утверждение расширения производства наркотических средств в медицинских целях, в основном, на основе культивирования и переработки опиумного мака [20].

С одной стороны, проблема производства и потребления фармпрепаратов для купирования

сильной и средней боли в РФ стоит давно и крайне остро. Необходимы срочные действия для обеспечения анальгезии острых и хронических пациентов. Выпуск в РФ немногим более 300 кг/год (в морфиновом эквиваленте) наркотических анальгетиков в виде примитивных лекарственных форм удовлетворяет потребности примерно 10% целевых пациентов [18]. С другой стороны, в качестве универсальной панацеи предлагаются примитивные подходы на основе морально устаревшего морфина и других алкалоидов, что вызывает вопросы и возражения [19]. Понятные опасения вызывают: повторение результатов культивирования за рубежом генно-модифицированного опийного мака, изначально в медицинских, а далее наиболее интенсивно в криминальных целях [21]; либерализация медицинского использования наркотиков в РФ с ожидаемым ростом потребления более чем в 10 раз на фоне монополизация производства данных средств в РФ единственным фармпроизводителем; планирование производства примитивных лекарственных форм с высоким риском развития зависимости; а в целом отсутствие всесторонней экспертной проработки принимаемых решений.

Морфин стимулирует рост, как опухолевых клеток, так и опухолей в целом (за счет активации питающих их сосудов), активизирует метастазирование опухолевых клеток, подавляет общий иммунитет [22-26]. Поэтому, для пациентов, имеющих шансы на выживание (онкологических, больных ВИЧ, туберкулезом и другими инфекционными заболеваниями), особенно детей, морфин противопоказан. Непродолжительное использование морфина возможно в стационарных клинических условиях для анальгезии травматической и сердечно-сосудистой боли у пациентов без онкологической и возрастной патологии. В большинстве других случаев использование морфина наносит комплексный вред пациенту. Опыт стран ЕС показывает, что внутривенное инфузионное введение морфина крайне обременительно для здравоохранения, поскольку, стоимость процедуры более чем на порядок выше стоимости препарата, а (с учетом стоимости купирования побочных эффектов) суммарные затраты на анальгезию морфином на два порядка выше стоимости самого препарата [27, 28]. Другими словами, само наличие препарата инфузионного морфина не решает проблему анальгезии. Морфин и его аналоги также не отвечают современным требованиям к действующему началу для препаратов неотложной полевой анальгезии – наблюдается выраженная респираторная депрессия и провоцирование развития раневых инфекций [29]. Вследствие неудовлетворитель-

ной фармакокинетики и низкого быстродействия возможно использование морфина только в виде инъекционных (замораживающих в климатических условиях РФ) форм.

Проблема наркомании в РФ в настоящее время обусловлена немедицинским использованием наркотиков и психотропных средств. Ожидаемое увеличение медицинского наркопотребления примерно в 10 раз (в связи с либерализацией медицинского использования опиоидов) может привести к эпидемии наркомании. Как показывает негативный опыт США, интенсивное медицинское использование опиоидов инициирует развитие массового наркопотребления, поскольку, пациенту крайне сложно прекратить прием опиоидов после завершения курса анальгезии. Далее высокий процент пациентов переходит на потребление более дешевых криминальных наркотиков. Поэтому, массовое медицинское потребление морально устаревших природных опиатов, к тому же в составе наиболее примитивных и небезопасных лекарственных форм, это угроза национальной безопасности РФ.

#### **Возможные решения для России**

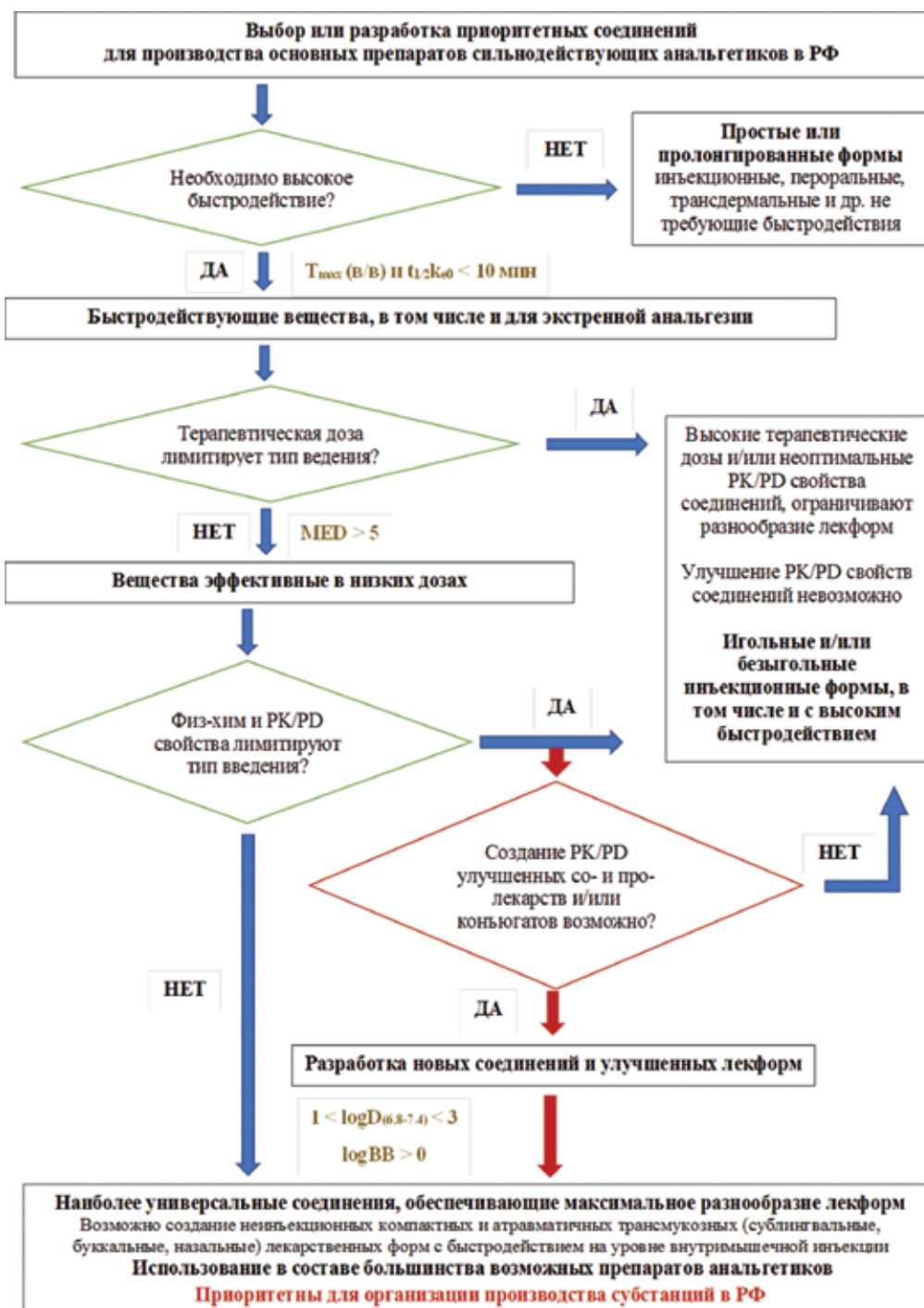
Текущее решение проблемы анальгезии сильной боли в РФ может быть выполнено на основе использования эффективных синтетических опиоидов. Использование 10 кг субстанции наиболее эффективного (и на два порядка более безопасного чем морфин) анальгетика из класса фентанилов – суфентанила может заменить примерно 5 тонн морфина или морфинового эквивалента (максимально необходимое для РФ количество субстанции медицинских опиоидов) [18,19,30]. Десятки килограмм различных синтетических субстанций могут быть синтезированы на полупромышленной или даже лабораторной установке из доступных реагентов, что решает проблему импортозамещения. На основе синтетических опиоидов возможно производство максимального разнообразия как пролонгированных, так и быстродействующих лекарственных форм - инъекционных, пероральных, трансмукозных, трансдермальных и др., что невозможно при использовании морфина и его производных.

Современная анальгезия требует использования около 10 наркотических анальгетиков, фактически используется 20-30. В условиях жесткого дефицита ассортимент наркотических анальгетиков может быть минимизирован примерно до 5 наиболее эффективных веществ. Вклад в это морфина может составлять 10-15%, а не планируемые в РФ в качестве панацеи 80% [31]. При этом необходимо использование известных комбинаций и конъюгатов наркотических анальгетиков с ненаркотическими анальгетиками, анестетиками и анксиоли-

тиками, обеспечивающих синергизм обезболивания и позволяющих значительно снизить как дозу, так и побочные эффекты опиоида [32].

Алгоритм выбора предпочтительных веществ и лекарственных форм для неотложной фармакотерапии (когда быстрое действие препарата – один из основных лимитирующих параметров выживания пациента) с учетом величины дозы, требований удобства и безопасности введения представлен на рис. 1. Данный алгоритм [19] имеет универсаль-

ный характер и может быть использован для разработки различных групп лекарственных средств действующих на биомишени центральной нервной системы (ЦНС), например, анальгетиков, анестетиков, противорвотных средств, психостимуляторов, антидотов и др. Это позволяет проводить разработку групп препаратов на основе универсальной фармацевтической технологической платформы для ЦНС-специфичных лекарств, включая как быстродействующие, так и пролонгированные.



**Рис.1.** Алгоритм выбора соединений и лекарственных форм с заданными функциональными свойствами. Синим выделен алгоритм разработки препаратов на основе известных соединений, красным выделено направление создания новых соединений и форм (со- и про-лекарств, нековалентных конъюгатов) с заданными свойствами [19].

В целом, развитие препаратов на основе именно высокоактивных соединений (т.е. действующих в низких дозах) с оптимальными фармакокинетическими свойствами позволяет использование максимально широкого спектра лекарственных форм, развитие технологии пациент-контролируемой анальгезии (в том числе и прорывной боли) и индивидуального подхода к анальгезии. Это является драйвером развития фармацевтики, фарминдустрии и передовых медицинских технологий, повышает конкурентоспособность продукции.

Тогда как планируемый в РФ акцент на использование устаревших веществ и препаратов исключает как инновационное развитие, так и расширение экспортного потенциала промышленности. Использование морально устаревших природных опиатов, а также примитивных лекарственных форм на их основе, не соответствует современным требованиям к эффективности и безопасности анальгезии. Проблема анальгезии решена не будет, а средства необходимые для разработки технологий и исследования препаратов будут бесполезно потрачены. Ожидаемое незаконное распространение посевного материала генно-модифицированного опиумного мака, неприхотливого к условиям культивирования и имеющего повышенное содержание наркотиков, создаст угрозу резкого увеличения примитивного наркопроизводства в РФ [31].

Опий и его фармацевтически значимые алкалоиды не являются дефицитным товаром. Потребности РФ составляют менее 0,5% от их мирового легального производства [30]. Также имеется огромный рынок качественного нелегального опия и героина – удобного прекурсора морфина, объем нелегального поступления которого в РФ оценивается в 80 тонн [33, 34]. Проблема политического воздействия на доступность медицинских опиатов является надуманной. Медицинский морфин, а тем более исходные вещества и материалы, не является высокотехнологичным, уникальным или дефицитным продуктом, контроль над которым может быть монополизирован. Оценка перспективности воспроизведения выпускаемых в настоящее время традиционных зарубежных АФС и ГЛФ наркотических анальгетиков и анестетиков только на основе анализа их текущих продаж нерациональна на фоне смены парадигмы, происходящей в условиях активного административного и научно-технического противодействия правительств развитых стран опиоидной эпидемии, что резко ускоряет моральное старение наркосодержащих лекарств.

Культивирование в РФ наркосодержащих растений медицинского назначения целесообразно, но это не является альтернативой современным синтетическим лекарствам, а тем более панацей в случае анальгетиков. Ожидаемые результаты копирования устаревших зарубежных технических подходов неэффективны, а побочные результаты деятельности внесут вклад в развитие опиоидной эпидемии в РФ. Данное организационное и технологическое решение является следствием монополизации и недостаточной технической компетенции. Ошибки в области медицинского использования опиоидов, приведшие к опиоидному кризису в США, были совершены много десятилетий назад, когда еще их результат не был предсказуем. Эгоизм фармпроизводителей и консерватизм врачей затянули в США коррекцию медицинской политики, но сейчас это активно исправляется, развивая при этом наукоемкие технологии и увеличивая конкурентоспособность национальной фарминдустрии. Совершать аналогичные ошибки сейчас, когда их результат очевиден, недопустимо.

#### **Заключение**

Анализ передового зарубежного опыта показывает значительную интенсификацию фармацевтических исследований и разработок в области средств купирования сильной и средней боли в развитых странах в последние 2-3 года. В процессе противодействия опиоидному кризису происходит смена парадигмы в области сильных анальгетиков. Проводятся существенные изменения в номенклатуре используемых субстанций и препаратов. Это увеличит конкурентоспособность передовых инновационных фармацевтических компаний и укрепит научно-техническое лидерство ведущих зарубежных производителей в области медицины и фармацевтики, что и является одной из экономических целей смены парадигмы в области сильнодействующих препаратов. Фармкомпании производящие морально устаревшие сильнодействующие субстанции и/или морально устаревшие готовые формы сильнодействующих анальгетиков, будут обозначаться как производители социально опасных продуктов и активно вытесняться с глобального фармацевтического рынка регуляторными и другими методами.

Предлагаемое в РФ решение проблемы анальгезии сильной и средней боли, преимущественно на основе морфина и его аналогов, а также акцент на использование примитивных и небезопасных лекарственных форм, диаметрально противоположно передовым трендам в области сильных анальгетиков. Альтернативным решением является:

- внедрение наиболее эффективных, безопасных и универсальных мощных синтетических наркотических анальгетиков (как хорошо известных, например, суфентанила, так и принципиально новых), а также их синергических комбинаций с известными ненаркотическими лекарствами, действующими на мишени ЦНС;

- внедрение мощных ненаркотических анальгетиков на основе лигандов ионных каналов ПНС и их синергических комбинаций;

- разработка более эффективных и безопасных лекарственных форм, как снижающих побочные эффекты сильных анальгетиков, так и снижающих риск нецелевого использования лекарств.

В целом в России должна быть разработана концепция эффективного и безопасного производства и использования контролируемых сильнодействующих соединений, включая наркотические и психотропные. Принятие стратегических решений в области сильнодействующих препаратов должно быть результатом всесторонней экспертной оценки, исключающей навязывание примитивных решений, выгодных только монопольному фармпроизводителю. В целом, должна проводиться антимонопольная политика в области разработки и внедрения технологий, производства товаров и услуг, критичных для обеспечения национальной безопасности.

### Литература

1. Обезболивание при раке. Публикация ВОЗ. Женева 1988. 75 стр.
2. President's Commission on Combating Drug Addiction and the Opioid Crisis. 2017. 138 p. [https://www.whitehouse.gov/sites/whitehouse.gov/files/images/Final\\_Report\\_Draft\\_11-1-2017.pdf](https://www.whitehouse.gov/sites/whitehouse.gov/files/images/Final_Report_Draft_11-1-2017.pdf).
3. CDC Provisional Drug Overdose Death Counts <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.htm>.
4. Katz J. The First Count of Fentanyl Deaths in 2016: Up 540% in Three Years. The New York Times. 02.09.2017. <https://www.nytimes.com/interactive/2017/09/02/upshot/fentanyl-drug-overdose-deaths.html>.
5. NIH launched the HEAL Initiative. USA NIH. 2018. <https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/heal-initiative>.
6. HEAL Initiative Research Plan. USA NIH. 2018. <https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/heal-initiative/heal-initiative-research-plan>.
7. FDA Opioids Action Plan. USA FDA. 2017. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm484714.htm>.
8. Volkow Nora, Collins Francis. The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis // New England Journal of Medicine. 2017. V. 377 (4). P. 391-394.
9. Manglik A, Lin H., Aryal D. Shoichet B.K. et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects // Nature. 2016. V. 537(7619). P. 185-190.
10. Viscusia E. R., Webster L., Kussc M., Danielsc S., Bolognesed J. A., Zuckerman S., Soergele D.G., Subache R. A., Cooke E., Skobierandae F. A randomized, phase 2 study investigating TRV130, a biased ligand of the m-opioid receptor, for the intravenous treatment of acute pain // Pain. 2016. V. 157(1). P. 264-272.
11. Roth B. L., Irwin J. J., Shoichet B. K. Discovery of new GPCR ligands to illuminate new biology // Nature Chem. Biology. 2017. V. 13 (11). P. 1143-1151.
12. Soergel D. G., Subach R. A., Burnham N., Lark M. W., James I.E., Sadler B. M., Skobieranda F., Violin J. D., Webster L. R. Biased agonism of the m-opioid receptor by TRV130 increases analgesia and reduces on-target adverse effects vs morphine: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers // Pain. 2014. V. 155. P. 1829-35.
13. Siuda E. R., Carr R., Rominger D. H., Violin J. D. Biased mu-opioid receptor ligands: a promising new generation of pain therapeutics // Neurosciences. Current Opinion in Pharmacology. 2017. V. 32. P. 77-84.
14. Ok H. G., Kim S. Y., Lee S. J., Kim T. K., Huh B. K., Kim K. H. Can oliceridine (TRV130), an ideal novel receptor G protein pathway selective (GPS) modulator, provide analgesia without opioid-related adverse reactions? // Korean J Pain. 2018. V. 31(2). P. 73-79.
15. Huiping Ding, Norikazu Kiguchi, Dennis Yasuda. A bifunctional nociceptin and mu opioid receptor agonist is analgesic without opioid side effects in nonhuman primates. Sci. Transl. Med. 10, eaar3483 (2018).
16. Соснов А. В., Садовников С. В., Семченко Ф. М., Руфанов К. А., Тохмахчи В. Н., Соснова А. А., Тюрин И. А. Сильнодействующие ненаркотические анальгетики как направление развития фармацевтики // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 1(14). С. 196-206.
17. A Study in Healthy Male Volunteers to Investigate the Safety and Tolerability of a Single Dose of Neosaxitoxin Alone and in Combination With Bupivacaine (With and Without Epinephrine) for Brachial Plexus Blockade. 2018. Grünenthal GmbH. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03399435.
18. Соснов А.В., Семченко Ф.М., Власов М.И., Тохмахчи В.Н., Соснова А.А., Кинзирский А.С. Разработка неинъекционных препаратов центрального действия для неотложной терапии // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 1(22).
19. Соснов А.В., Семченко Ф. М., Тохмахчи В.Н., Соснова А.А., Власов М.И., Радиков А.С., Криворотов Д.В. Критерии выбора соединений для разработки сильнодействующих анальгетиков и других лекарств центрального действия. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 3(24). С. 114-130.
20. В кабмин внесли законопроект, предлагающий выращивать в РФ опийный мак для медицины. ТАСС. 14.10.2018. <https://tass.ru/obschestvo/5672488>
21. Afghanistan Opium Survey 2017 Cultivation and Production. UNODC. 2017. 73 p.
22. Breslow J, Monrow A., Daly J, Meissier J, Gauyhan J, Alder M., Eisenstein T. Morphine not trauma sensitizes to systemic Acinetobacter baumannii infection // J NeuroImmune Pharmacol. 2011. V. 6(4). P. 551-65.
23. Morphine-Induced Immunosuppression, From Brain to Spleen. NIDA. Available at: <https://www.drugabuse.gov/news-events/nida-notes/2008/06/morphine-induced->



immunosuppression-brain-to-spleen (accessed 24.05.2018).

24. Sacerdote P, Franchi S, Panerai A. E. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression // *Curr Pharm Des.* 2012. V. 18(37). P. 6034–42.

25. Bimonte S, Barbieri A, Rea D. et al. Morphine Promotes Tumor Angiogenesis and Increases Breast Cancer Progression // *BioMed Research International.* 2015. V. 2015. Article ID 161508. P. 1–8.

26. Gupta K., Kshirsagar S., Chang L. et al. Morphine Stimulates Angiogenesis by Activating Proangiogenic and Survival-promoting Signaling and Promotes Breast Tumor Growth // *Cancer Research.* 2002. V. 62. P. 4491–4498.

27. K. DiDonato, P.P. Palmer, T.E. Morris, J. Walker, M. Casamayor, M. Hennebert. Intravenous administration of morphine in the emergency room inflicts a substantial economic burden in the EU5. Poster PSY45. ISPOR 19th Annual European Congress. 2016.

28. S.L. Kane-Gill. The cost of opioid-related adverse drug events // *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy.* 2014. V. 28(3). P. 282–293.

29. Williams A., Baird E. Special Considerations for the Treatment of Pain from Torture and War // *Curr Anesthesiol Rep.* 2016. V. 6. P. 319–326.

30. А.В. Соснов, С.С. Голубев, Б.С. Пункевич, С.В. Садовников, Ф.М. Семченко, В.Н. Тохмахчи, А.А. Соснова. Оценка потребности российской федерации в сильнодействующих анальгетиках // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2016. № 2(15). С. 202–215.

31. Е. Кориненко. История, покрытая маком: чем опасно легальное выращивание наркотиков. Обеспечив

производство сильных обезболивающих, российские власти могут создать другую серьезную проблему. *Известия.* 30.10.2018. <https://iz.ru/805970/ekaterina-korinenko/istoriia-pokrytaia-makom-chem-opasno-legalnoe-vyrashchivanie-narkotikov>

32. А.В. Соснов, Ф.М. Семченко, М.И. Власов, В.Н. Тохмахчи, А.А. Соснова. Развитие комплексной фармакотерапии сильной и средней боли. Ч. 1. Мультитаргетное комбинирование опиоидов и ненаркотических анальгетиков центрального действия // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2017. №2 (19). С. 176–187.

33. ООН: Россия занимает первое место в мире по потреблению героина. *Российская газета.* 22.10.2009. <https://rg.ru/2009/10/22/geroin-anons.html>

34. Годовой оборот наркотиков в России равен бюджету Министерства обороны – ФСКН. *Ведомости.* 14.01.2016. <https://www.vedomosti.ru/politics/news/2016/01/14/623990-godovoi-oborot-narkotikov-v-rossii-raven-byudzhetu-ministerstva-oboroni-fskn>.

---

**Контакты авторов:**

*Соснов А.В.*

*e-mail: andrey.sosnov@gmail.com*

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.993.161:615.5

*Тарасенко Г.Н.<sup>1,2</sup>, Козулина Т.А.<sup>4</sup>, Шабельская В.В.<sup>3</sup>, Бакшеева О.П.<sup>4</sup>*

## СЛУЧАЙ ЛЕЙШМАНИОЗА КОЖИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ДЕРМАТОЛОГА

<sup>1</sup>ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область.

<sup>2</sup>Кафедра дерматовенерологии и косметологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Россия, г. Москва

<sup>3</sup>Кафедра дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЧГМА, г. Чита Забайкальский край.

<sup>4</sup>ФГКУ «321 ВКГ» Минобороны России, г. Чита Забайкальский край.

**Аннотация.** Авторы приводят случай лейшманиоза кожи у пациента 1985 года рождения, который находился в командировке в эндемичном районе и после укуса москитов отметил появление высыпаний на коже.

**Ключевые слова:** укусы москитов, лейшманиоз кожи, болезнь Боровского, пендинская язва.

*Tarasenko G.N.<sup>1,2</sup>, Kozulina T.A.<sup>4</sup>, Shabelskya V.V.<sup>3</sup>, Baksheeva O.P.<sup>4</sup>*

## CASE LEISHMANIASIS OF THE SKIN IN PRACTICE OF THE DOCTOR OF THE DERMATOLOGIST

<sup>1</sup>FSBI «3rd Central military clinical hospital of A.A. Vishnevsky» the Minister of Defence of Russia, Krasnogorsk, Moscow Region.

<sup>2</sup>Department of skin and venereal diseases with the course of cosmetology and cosmetology of the Russian medical academy of continuous vocational training. Russia, Moscow.

<sup>3</sup>Department of skin and venereal diseases FSBEI of Higher Education «Chita State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Russian Federation, Chita, Transbaikalian edge.

<sup>4</sup>FSBI «321 military clinical hospital » the Minister of Defence of Russia, Chita Transbaikalian edge.

**Abstract.** Authors result a case leishmaniasis skin at the patient 1985 year of birth which was in business trip in endemic area and after a sting of mosquitoes has noted appearance rashes on a skin..

**Keywords:** Sting of mosquitoes, лейшманиоз skin, illness Bohr, pendinsky an ulcer.

Лейшманиоз кожи (син.: язва ашхабадская, язва пендинская, болезнь Боровского) – трансмиссивное заболевание кожи, вызванное лейшманиями (*Leishmania tropica*), эндемичное для стран с жарким и теплым климатом [1]. Однако следует отметить, что для стран Азии, Африки и Латинской Америки практическое значение имеют главным образом так называемый американский (или бразильский) лейшманиоз, а также суданский (или египетский) и эфиопский лейшманиозы [2]. Первая русская работа по кожному лейшманиозу принадлежит Арендту, врачу русской миссии в Тегеране, которая появилась в 1862 году, а первая научная работа о так называемой сартовской язве принадлежит врачу Сатинскому (1878). Многие зарубеж-

ные исследователи до сих пор считают, что первым обнаружил и описал возбудителя кожного лейшманиоза англичанин Кеннингхем (Cunningham), опубликовавший свою работу в 1885 году. Однако Кеннингхем совершенно неправильно истолковал виденную им картину: он рассматривал клетку (макрофага) как паразита, а действительных паразитов (лейшманий) принял за споры, развивающиеся в родительском плазмодии. В 1894 году П.Ф. Боровский начал свою работу по изучению «сартовской язвы», результаты опубликовал только в 1898 году и сделал доклад на заседании Русского хирургического общества Пирогова (протокол № 162) на тему: «К этиологии сартовской (восточной) язвы», сопровождающийся демонстрацией

микроскопических препаратов [3].

Выделяют два основных клинико-эпидемиологических варианта кожного лейшманиоза: антропонозный (городской, поздноизъязвляющийся) и зоонозный (сельский, остронекротизирующий), возбудителей которых рассматривают как самостоятельные виды. Источником возбудителей антропонозного кожного лейшманиоза является больной человек, зоонозного – мелкие млекопитающие (песчанки), переносчики – москиты рода *Phlebotomus*. На месте внедрения возбудителя возникают одиночные или множественные (в зависимости от числа укусов) бугорки диаметром 2-5 мм, плотной консистенции, красно-синюшного цвета с буроватым или желтоватым оттенком (стадия бугорка). Через 1-3 месяца увеличенные в размерах бугорки вскрываются – в результате возникают округлой или неправильной формы язвы с неровным дном и обильным серозно-гнойным экссудатом, ссыхающимся в слоистые плотные корки (стадия изъязвления). Воспалительный процесс заканчивается через 3-8 мес. с образованием втянутого рубца (стадия рубцевания) [4].

Одной из наиболее характерных особенностей клиники американского лейшманиоза является то, что кроме кожи, в патологический процесс очень часто вовлекаются и слизистые оболочки, особенно носа, полости рта, глотки, влагалища, с последующим разрушением не только мягких тканей, но нередко и хрящевой и даже костной ткани [2].

Диагностика кожного лейшманиоза основывается на специфических высыпаниях узловатого или бугоркового типа [4]. Гистологически в первые 6-8 месяцев инфильтрат гранулемы состоит из эпителиальных и гистиоцитарных элементов, гигантских клеток и содержит много лейшманий; в поздней стадии преобладают лимфоидные и плазматические клетки [1]. В других случаях при гистологическом исследовании отмечается лимфогистиоцитарный инфильтрат с гранулематозными признаками проникающий в эпидермис [5]. Дифференциальную диагностику следует проводить с туберкулезной волчанкой, бугорковым сифилидом, мелкоузловым саркоидозом и туберкулоидным типом лепры. При дифференциальной диагностике необходимо учитывать анамнестические данные о пребывании больного в эндемических по лейшманиозу зонах.

Лечение лейшманиоза проводят антибиотиками в частности мономицином, метациклином, доксициклином. Назначают антималярийные препа-

раты, криодеструкцию, лазеротерапию, наружно 2-3% мономициновую мазь. С целью профилактики проводят ликвидацию мест выплода москитов.

**Приводим наше наблюдение:** Больной К.1985 года рождения, который поступил в кожно-венерологическое отделение ФГКУ «321 ВКГ» МО РФ в октябре 2018 года жалобами на наличие высыпаний на кожном покрове, субъективных ощущений нет. Из анамнеза установлено, что с февраля по июнь 2018г. находился в командировке в Сирийской Арабской республике (провинция Дэй-эз-зор). В мае 2018 года после укусов насекомых (мелкие москиты) появились высыпания на теле по типу папул. Самостоятельно обрабатывал высыпания спиртовой настойкой йода, после чего они увеличились в размере, появилось мокнутие. 14.08.18 года обратился к врачу части, по назначению которого принимал таблетки «ацикловир» по 1 табл. 4 раза в день 3 недели, наружно обрабатывал мазью «ацикловир». Больному проводили лечение какими медикаментами не помнит. После чего отмечал улучшение в виде уменьшения воспаления в области элементов сыпи. В сентябре 2018 года осмотрен дерматологом КДП, направлен на обследование и лечение в 321 ВКГ. Госпитализирован 08.10.18г.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Правильного телосложения, избыточного питания. ИМТ-28,6. Мышечная система и связочно-суставной аппарат без особенностей. Периферических отеков нет. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, свободны от высыпания. Щитовидная железа не пальпируется. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок не определяется. Границы относительной сердечной тупости сердца не расширены. Тоны сердца ритмичные, звучные. Пульс 72 уд./мин, ритмичный, удовлетворительно наполнения и напряжения, одинаков на обеих руках. АД – 130/80мм рт. ст. Форма грудной клетки правильная. ЧДД - 16 в/мин. Грудная клетка безболезненная при пальпации. При сравнительной перкуссии легких звук ясный, легочный. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Язык обложен беловатым налетом, влажный. Живот симметричный, активно участвует в акте дыхания при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, край четко не пальпируется. Размеры по Курлову: 9х8х7см. Селезенка пальпаторно не определяется. Перитонеальных симптомов нет. Стул оформленный, 1 раз в сутки. Обоняние нормальное. Глазные щели равны. Лицо симметричное. Голос и глотание нормальное.

Дерматологический статус: патологический кожный процесс носит распространенный характер и локализуется на коже боковой поверхности туловища слева в области туловища (Рис.1), боковой поверхности шеи слева, левой надлопаточной области (Рис.2), где имеются бугорки округлой и овальной формы от 1 до 3,5 см в диаметре розовато-синюшного цвета, с неровной бугристой поверхностью, образованы бугорками, на поверхности элементов определяются белесоватые чешуйки, эрозии, геморрагические корочки. Ногти, волосы не изменены. Дермографизм смешанный.



**Рис. 1.** Высыпания на коже туловища



**Рис. 2.** Высыпания на коже шеи и спины

При обследовании: общий анализ крови и мочи без патологии без патологии; Биохимический анализ крови - общий белок, креатинин, мочевины, глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза в норме; кровь на сифилис РМП и ИФА на сифилис отрицательные. Исследование крови на ВИЧ от 09.10.18г. акт № 134 - антител нет. При микроскопии отделяемого элементов сыпи с окраской по Романовскому Гимза обнаружены лейкоциты (преимущественно нейтрофилы) и нити фибрина. Лейшмании не найдены. На ЭКГ умеренная синусовая брадикардия. ЭОС расположена вертикально. УЗИ органов брюшной полости без патологических изменений. Поджелудочная железа нормальных размеров, контуры ровные, структура паренхимы однородная, эхогенность повышена. Печень нормальных размеров, форма не изменена, структура паренхимы однородная, эхогенность повышена, очаговые изменения не выявлены. Воротная вена 11мм, печеночные вены I порядка 7мм, нижняя по-

лая вена 21мм (норма 20-25 мм). На рентгенограммах придаточных пазух носа пневматизация не нарушена. Флюорография органов грудной клетки - легкие без видимых очаговых и инфильтративных изменений. Проба Манту с 2 ТЕ от 12.10.18г.: 14мм. Осмотрен фтизиатром: данных за легочный и внелегочный туберкулез нет. Терапевт: данных за висцеральный лейшманиоз нет. Алиментарно-конституциональное ожирение первой степени. Жировой гепатоз. Стеатоз поджелудочной железы. Осмотр ЛОР врача. Диагноз: Искривление перегородки носа. Кровь на ИФА на лейшманиоз в лаборатории «Гемотест» - IgG - 1,4 Ед.

На основании жалоб, данных анамнеза (пробывание в эндемичном районе, укусы насекомых (предположительно москиты), длительность течения заболевания, клинической картины был установлен диагноз: Кожный лейшманиоз.

Назначенное лечение: антимикробные, антимикотические, иммуномодулирующие препараты, десенсибилизирующую терапию, наружно: антибактериальная мазь (левосин) дало положительный результат. У пациента отмечается положительная динамика элементов сыпи: уменьшение воспалительных явлений, эпителизация эрозий, на коже груди в центральной части элемента сыпи определяется белесоватый участок, плотный на ощупь.

### Литература

1. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л.Иванова. - М.: Медицина, 1997. - 352 с.: ил.
2. Бабаянц Р.С. Кожные и венерические болезни жарких стран (2-е издание).- М.: Медицина, 1984. 384 с., ил.
3. Боровский П.Ф. Кожный лейшманиоз. - Медгиз, 1949. 70 с.
4. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней: Атлас-справочник.- М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009.- 304 с.: ил.
5. Атлас дерматопатологии: Дифференциальная диагностика по клинико-патологическим особенностям / под ред. Г.Бурга, В.Кемпфа, Х.Куцнера; пер. с англ. под общ. ред. проф. О.Ю.Олисовой, проф. Н.П.Теплюк.- М.: МЕДпресс-информ, 2017.-392 с.: ил.

### Контакты авторов:

Тарасенко Г.Н.

e-mail: drtarasenko@yandex.ru

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.08:617.5.089

*Мусаилов В.А.<sup>1</sup>, Есипов А.В.<sup>2</sup>, Шишло В.К.<sup>2</sup>***ПРИМЕНЕНИЕ МОНООКСИДА АЗОТА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**<sup>1</sup>*Филиал №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России.*<sup>2</sup>*ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России.*

**Аннотация.** Оксид азота (NO) непрерывно продуцируется в организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтез (NOS), выполняя функции универсального регулятора разнообразных биологических и физиологических процессов. Результаты экспериментальных исследований, а также анализ данных о роли эндогенного NO в раневой патологии и воспалении выявили ряд основных механизмов и путей влияния NO-терапии на эти патологические процессы. Это прямое или опосредованное (через образование пероксинитрита) бактерицидное воздействие; индукция фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами; ингибция свободных кислородных радикалов, оказывающих патогенное воздействие, а также активация антиоксидантной защиты; нормализация микроциркуляции за счет вазодилатации, антиагрегантных и антикоагулянтных свойств NO, что улучшает сосудистую трофику и тканевой обмен; улучшение нервной проводимости; регуляция иммунных нарушений, характерных для раневой патологии; прямая индукция пролиферации фибробластов и синтеза ими белка; усиление или регуляция синтеза коллагена; регуляция апоптоза при remodelировании грануляционно-фиброзной ткани; воздействие на пролиферацию кератиноцитов и эпителизацию раневого дефекта.

**Ключевые слова:** Монооксид азота, NO-терапия, воспаление, микроциркуляция, воздушно-плазменные потоки, биостимуляция, острые хирургические заболевания брюшной полости, перитонит, цистит, болезнь Пейрони.

*Musailov V.A.<sup>1</sup>, Esipov A.V.<sup>2</sup>, Shishlo V.K.<sup>2</sup>***APPLICATION OF NITRIC OXIDE IN SURGICAL PRACTICE**<sup>1</sup>*Federal State Budgetary Institution Branch number 1 «3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Wisniewski» Ministry of Defense of the Russian Federation.*<sup>2</sup>*Federal State Budgetary Institution «3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky» Ministry of Defense of the Russian Federation.*

**Abstract.** Nitric oxide (NO) is continuously produced in humans and animals by enzymatic means with the participation of NO-synthesis (NOS), acting as a universal regulator of various biological and physiological processes. The results of experimental studies, as well as analysis of data on the role of endogenous NO in wound pathology and inflammation, revealed a number of basic mechanisms and ways of the influence of NO therapy on these pathological processes. This is a direct or indirect (through the formation of peroxyxynitrite) bactericidal effect; induction of phagocytosis of bacteria and necrotic detritus by neutrophils and macrophages; inhibition of free oxygen radicals that have a pathogenic effect, as well as activation of antioxidant protection; normalization of microcirculation due to vasodilation, antiplatelet and anticoagulant properties of NO, which improves vascular trophism and tissue metabolism; improvement of nerve conduction; regulation of immune disorders characteristic of wound pathology; direct induction of fibroblast proliferation and protein synthesis; enhancement or regulation of collagen synthesis; regulation of apoptosis in the remodeling of granulation-fibrous tissue; effects on keratinocyte proliferation and epithelialization of the wound defect.

**Keywords:** Nitrogen monoxide, NO-therapy, inflammation, microcirculation, air-plasma flows, biostimulation, acute surgical diseases of the abdominal cavity, peritonitis, cystitis, Peyronie's disease.

В последние 10-15 лет было установлено, что простейшее химическое соединение – оксид азота (NO) непрерывно продуцируется в организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтез (NOS), выполняя функции универсального регулятора разнообразных биологических и физиологических процессов. В качестве субстрата NOS, выступает аминокислота - L-арги-

нин. Окисление аминогруппы в его гуанидиновом остатке приводит к высвобождению из него нейтральной молекулы NO и превращению аргинина в другую аминокислоту – цитрулин [1].

Как регулятор, оксид азота участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, выступая в качестве вазорелаксирующего фактора. Он подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках

сосудов. В центральной нервной системе этот агент необходим, в частности, для формирования длительно функционирующих связей между нейронами, определяющими феномен памяти, обучения и творческой деятельности человека. Синтез монооксида азота в вегетативной нервной системе обеспечивает регулирующее действие этой системы на желудочно-кишечный тракт и мочеполовую систему. Существенную роль оксид азота играет в жизнедеятельности кожи и секреторных тканей, в функционировании органов дыхания.

Регуляторные функции оксид азота проявляет при стационарной концентрации в тканях порядка нескольких микро-молей на 1 кг ткани. Этот уровень монооксида азота обеспечивается функционированием конститутивных изоформ NOS – эндотелиальной и нейрональных, представленных в эндотелии сосудов и нервной ткани. При генерации оксида азота в более высоком количестве (при стационарной концентрации до 100 мкМ/кг) он обнаруживает цитотоксическую/цитостатическую активность, благодаря чему может выступать в качестве одного из эффекторов системы клеточного иммунитета, т.е. обеспечивать защиту организма от бактериальной и злокачественной инвазии. Синтез оксида азота в таком количестве обеспечивается индуцибельной изоформой NOS, синтезируемой в иммунокомпетентных и других клетках и тканях под действием цитокинов и других биологически активных веществ [1].

Значение эндогенного монооксида азота при воспалении связано с антимикробным эффектом, стимуляцией макрофагов и индукцией цитокинов, Т-лимфоцитов и ряда иммуноглобулинов, взаимодействием с кислородными радикалами, воздействием на микроциркуляцию, цитотоксическим или цитопротективным действием в разных условиях и т.д.

В 1997 г. группой специалистов ММА им. И.М. Сеченова, МГТУ им. Н.Э. Баумана и МНИОИ им. П.А. Герцена [2] был открыт неизвестный ранее феномен выраженной стимуляции заживления ран, особенно длительно незаживающих, периферийной (охлажденной) областью воздушно-плазменного потока отечественного прибора, разработанного в МГТУ им. Н.Э. Баумана для теплового (деструкция и коагуляция) воздействия на ткани. Экспериментально-клинические наблюдения дали основание полагать, что при воздействии на рану таким охлажденным до 40°C газовым потоком, теряющим плазменную структуру, проявляется действие не теплового, а иного биологически активного фактора.

Исследования, проведенные Москаленко В.И. [3, 4, 5] позволили выдвинуть подтвержденную в дальнейшем гипотезу о доминирующей роли монооксида азота в обнаруженном эффекте био-

стимуляции и предложить принципиально новый способ лечения раневой патологии, острых и хронических воспалительных, а также склеротических процессов – экзогенную NO-терапию. Таким образом, воздушно-плазменный аппарат оказался уникальным генератором экзогенного монооксида азота из атмосферного воздуха.

В настоящее время применение монооксида азота в медицине осуществляется путем введения доноров NO, индукторов NOS или ингаляцией газобразного монооксида азота. Преимущество предложенного нового способа экзогенной NO-терапии с использованием воздушно-плазменного аппарата заключается в возможности осуществлять локальное воздействие путем подведения необходимой концентрации монооксида азота непосредственно в пораженном участке тканей и органов. Установлено, что монооксид азота диффундирует не только через раневую поверхность, но и через неповрежденные кожу, слизистые оболочки, роговицу и склеру глаза, что открывает возможность воздействия NO-содержащих газовых потоков на глубоко расположенные пораженные ткани при сосудистой и нервной патологии, хронических воспалительных и склеротических процессах [6, 7, 8, 9, 10].

Возможность направления NO-содержащих газовых потоков через эндоскопические приборы, дренажи и пункционные иглы значительно расширяет перспективы NO-терапии для лечения язвенно-некротических, воспалительных, склеротических, гиперпластических и, возможно, опухолевых процессов в плевральной и брюшной полостях, желудке, кишечнике, легких, мочевом пузыре, предстательной железе, суставах и т.д.

Следует отметить эффективность NO-терапии в сочетании с коагуляционным воздействием воздушно-плазменных потоков в военно-полевой хирургии при лечении огнестрельных и минно-взрывных поражений и травм, что приобретает особую актуальность в исторический период, отмеченный массовыми террористическими атаками, техногенными катастрофами и локальными войнами [10, 11, 12].

Применение NO-содержащих воздушно-плазменных потоков для обработки брюшной полости интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде при распространенном перитоните позволяет снижать уровень бактериальной обсемененности брюшины и перитонеального выпота, эффективно дополняя и усиливая эффект проводимой антибактериальной терапии (рис. 1). NO-терапия брюшной полости в комплексной коррекции тяжелых форм распространенного перитонита позволяет уменьшить количество гнойно-воспалительных осложнений и сократить сроки лече-

ния больных в стационаре [8, 9, 11, 12, 13]. Следует отметить эффективность NO-терапии в сочетании с коагуляционным воздействием воздушно-плазменных потоков в военно-полевой хирургии при лечении огнестрельных и минно-взрывных поражений и травм, что приобретает особую актуальность в исторический период, отмеченный массовыми террористическими атаками, техногенными катастрофами и локальными войнами [10, 11, 12].

Проведенные исследования не только подтвердили факт биостимулирующей активности NO-содержащего газового потока воздушно-плазменного аппарата, но и позволили дать теоретическое, экспериментальное и клиническое обоснование принципиально нового направления в медицине – NO-терапии [11, 12].

Результаты экспериментальных исследований, а также анализ данных о роли эндогенного NO в раневой патологии и воспалении выявили ряд основных механизмов и путей влияния NO-терапии на эти патологические процессы:

- прямое или опосредованное (через образование пероксинитрита) бактерицидное воздействие;
- индукция фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами;
- ингибция свободных кислородных радикалов, оказывающих патогенное воздействие, а также возможная активация антиоксидантной защиты;
- нормализация микроциркуляции за счет вазодилатации, антиагрегантных и антикоагулянтных свойств NO, что улучшает сосудистую трофику и тканевой обмен;

- улучшение нервной проводимости;
- регуляция иммунных нарушений, характерных для раневой патологии;
- прямая индукция пролиферации фибробластов и синтеза ими белка;
- усиление или регуляция синтеза коллагена;
- регуляция апоптоза при remodelировании грануляционно-фиброзной ткани;
- воздействие на пролиферацию кератиноцитов и, следовательно, эпителизацию раневого дефекта [12, 14, 15, 16].

В основу действия аппарата «Плазон» положено воздействие на ткани человеческого организма потока воздушной плазмы для получения хирургического эффекта и потока газа, образованного путем охлаждения воздушной плазмы и содержащего молекулы монооксида азота, для получения терапевтического эффекта (NO-терапия).

Аппарат предназначен для коагуляции и стерилизации раневых поверхностей, испарения и деструкции нежизнеспособных тканей и патологических образований, рассечения (ограниченно) биологических тканей плазменным потоком с температурой до 4000°C, а также для стимуляции репаративных процессов при лечении ран, трофических язв, пролежней, острых и хронических воспалительных процессов, рубцовых и склеротических изменений, других поражений наружных покровов мягких тканей, слизистых оболочек и внутренних органов газовым потоком с температурой до 40°C, содержащим монооксид азота (NO), в условиях хирургических отделений.

## Механизмы воздействия NO на воспалительный процесс

(Шехтер А. Б., Грачёв С. В. и др., 2001 г.; Граник В. Г., Григорьев Н. Б., 2004 г.)



Рис. 1. Механизмы воздействия NO на воспалительный процесс

Аппарат работает со сменными манипуляторами, обеспечивающими режимы коагуляции, деструкции и лечебного воздействия (NO-терапия). Время, необходимое для замены манипулятора – не более 1 мин. Перемещение аппарата производится в транспортировочном полужестком чемодане.

Аппарат состоит из сервисного блока (СБ), электрогидро-газового (ЭГГ) подвода, сменных манипуляторов, силиконовой трубки с металлическим наконечником и ножной педали (рис. 2, 3).

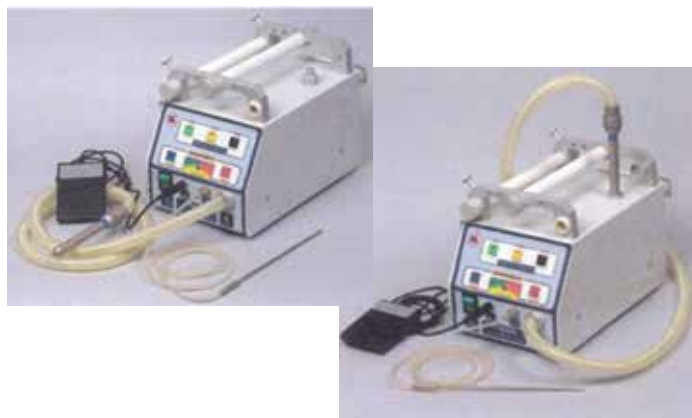


Рис. 2. Аппарат «Плазон-ВП»

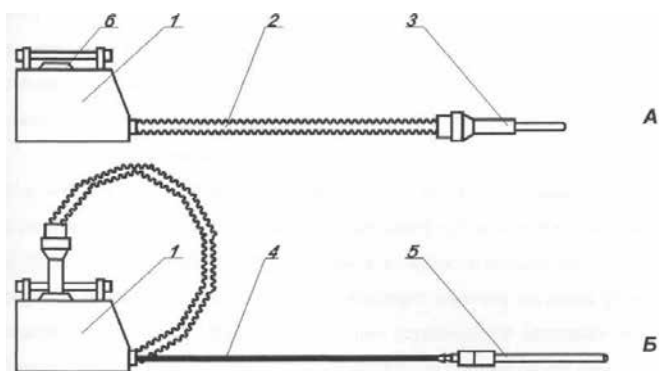


Рис. 3. Два рабочих состояния аппарата. 1 – сервисный блок; 2 – электро-гидрогазовый подвод (ЭГГ подвод); 3 – манипулятор; 4 – трубка подвода NO-СПГ; 5 – сменный наконечник; 6 – гнездо охладителя

Сервисный блок содержит обеспечивающие работу манипулятора системы: подачи атмосферного воздуха, охлаждения, электропитания, автоматики, управления, световой индикации и звуковой сигнализации.

Основным элементом аппарата является медицинский манипулятор, соединенный посредством гибкого электрогидро-газового (ЭГГ) подвода с сервисным блоком. Манипулятор закреплен на ЭГГ подводе посредством накидной гайки и может быть легко заменен как на новый, так и на функционально иной манипулятор. Аппарат комплектуется манипуляторами трех типов – коагулятором, деструктором и стимулятором-коагулятором (рис. 4).

Манипуляторы всех трех типов представляют



Рис. 4. Манипуляторы и принадлежности аппарата «Плазон»

собой генераторы воздушной плазмы постоянного тока, выполненные по линейной трехэлектродной схеме с унифицированным генераторным узлом и отличающиеся друг от друга конструкцией выходного канала.

При работе манипуляторов между катодом и анодом горит электрическая дуга, стабилизированная каналом межэлектродной вставки. Атмосферный воздух подается в манипулятор встроенным в аппарат микрокомпрессором, пропускается через электрическую дугу, нагревается и ускоряется, переходя в плазменное состояние, и через отверстие в аноде истекает из генераторного узла манипулятора.

Коагулятор имеет выходной канал длиной 7 мм с диаметром 1,2 мм. При работе коагулятора с любым выбранным расходом воздуха формируется яркий светящийся плазменный поток с температурой на выходе из канала 3000-4000°C и небольшим газодинамическим давлением.

Деструктор имеет выходной канал длиной 3 мм с диаметром 0,7 мм. При работе деструктора формируется более локализованная (по сравнению с коагулятором) плазменная струя с температурой 2500-3000°C и повышенным газодинамическим напором.

Стимулятор-коагулятор имеет выходной канал длиной 60 мм с диаметром 1,8 мм. При работе стимулятора-коагулятора с любым выбранным расходом воздуха формируется слабо светящийся плазменный поток с температурой на выходе из канала 700-800°C и малым газодинамическим напором.

Все манипуляторы являются не только источниками воздушной плазмы, но и источниками монооксида азота (NO), образующегося в воздушной плазме вследствие плазмохимической реакции. Возможные режимы работы аппарата определяются характеристиками газового потока, истекающего из манипулятора, основными параметрами которого являются его температура и содержание в нем монооксида азота.

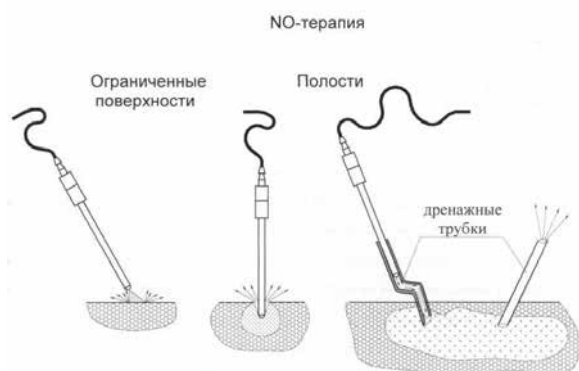
Для терапевтического воздействия (NO-терапия) определяющим параметром газового пото-



ка является содержание в нем монооксида азота. В зависимости от расположения манипуляторов, установленных на ЭГГ подводе, аппарат позволяет реализовывать две группы режимов работы. Первая группа режимов – режимы со свободным истечением из манипуляторов воздушно-плазменного потока, при этом аппарат находится в состоянии А, а манипулятор удерживается в руке пользователя. Возможные способы воздействия на биоткань при использовании манипуляторов со свободным истечением воздушно-плазменного потока схематично показаны на рисунках 5, 6.



**Рис. 5.** Режимы работы аппарата при использовании стимулятора-коагулятора



**Рис. 6.** Режимы работы аппарата при использовании любого манипулятора с встроенным охладителем NO-СГП

Вторая группа режимов – режимы воздействия на биоткань полностью охлажденным (до комнатной температуры) NO-содержащим газовым потоком, для получения которого любой манипулятор вставляется в гнездо встроенного охладителя, а подача NO-СГП к биоткани осуществляется через силиконовую трубку с установленным на ней металлическим наконечником длиной 100 или 200 мм, с диаметром выходного канала 0,7 мм (состояние аппарата Б).

Для контроля функционирования манипуляторов аппарат снабжен системой звуковой сигнализации. Для контроля за тепловым состоянием

манипулятора, аппарат снабжен встроенной системой световой индикации и звуковой сигнализации, начинающей функционировать при длительной работе аппарата в повторно-кратковременном или непрерывном режимах.

Для дистанционного управления включением и выключением манипуляторов в комплект поставки аппарата входит педаль, работающая на удержание.

Конструкция аппарата обеспечивает мобильность, автономность, надежность и простоту эксплуатации. Все это позволяет использовать его как в операционных и перевязочных помещениях, так и в больничных палатах и амбулаторных условиях.

Изучение воздействия монооксида азота на ткани человеческого организма при патологии продолжается уже в течение 15 лет и до настоящего времени не завершено.

Москаленко В.И. (2007) применял NO- терапию у раненых в лечении огнестрельных ран, минно-взрывных ранений и при лечении ожогов. Применение аппарата «Плазон» позволило снизить частоту гнойных осложнений у названной группы пациентов на 13%.

Кроме того, при проведении операций по аутодермопластике расщепленным кожным лоскутом в 95% случаев раны зажили первичным натяжением. Отмечена нормализация иммунорегуляторного индекса (ИРИ) уже к седьмым суткам заболевания, в то время как при традиционной терапии ИРИ не достигал нормальных значений даже к четырнадцатым суткам лечения [17, 18, 19].

При лечении пациентов с острым циститом, Волковым А.Н. (2010) выявлено ускорение процессов репаративной регенерации переходного эпителия мочевого пузыря у экспериментальных животных при воздействии монооксида азота. Всем больным производилась цистоскопия. Одномоментно с цистоскопией, больным основной группы проводилась обработка слизистой мочевого пузыря монооксидом азота концентрацией 300 ppm. Монооксид азота вводили в полость мочевого пузыря с экспозицией 10-15 сек. Сеансы повторяли ежедневно, в течении 5 – 7 дней. У 14,0% больных с обострением хронического цистита, при цистоскопии выявлены изменения в проксимальном отделе уретры, шейке мочевого пузыря, и треугольнике Льео. В результате проведенной терапии в обеих группах, при контрольной цистоскопии установлено, что слизистая мочевого пузыря приняла розовый оттенок, выражено уменьшилась инъекция слизистой сосудами, отсутствовали кровоизлияния в подслизистый слой. В основной группе у 90% пациенток цистоскопическая картина соответствовала норме.

Разработана схема комплексной лимфатической и NO терапии для лечения больных острым циститом, которая позволила снизить количество рецидивов заболевания с 33,7% до 3,8% [20, 21].

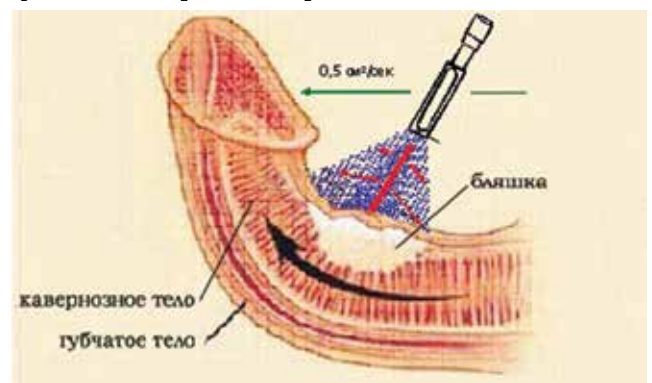
При лечении перитонитов (Лукьяненко Е.В., 2006), обработка брюшной полости NO-содержащим воздушно-пламенным потоком (интраоперационно, при программных санациях, и в раннем послеоперационном периоде) позволила снизить в 2 – 3 раза число послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений и сократить сроки лечения в стационаре на 3 – 5 суток [22].

Интраоперационное применение NO-терапии у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости (Гурьев Г.С., 2011) позволило добиться нормализации показателей гуморального и клеточного иммунитета уже на пятые сутки от момента хирургической операции, сократить продолжительность стационарного лечения на 3-4 суток, улучшить качество жизни пациентов, особенно в раннем послеоперационном периоде [23, 24].

Использование NO-терапии в лечении урологических при позвоночно-спинномозговой травме (Забродский А.Н., 2011) позволило снизить степень бактериурии и лейкоцитурии (104 - 105) на 3-4 сутки. NO-терапия проводилась ежедневно с помощью аппарата «Плазон». Обработка слизистой мочевого пузыря проводилась NO-содержащим газовым потоком 300 ppm с экспозицией 10-15 сек на 1 см<sup>2</sup> с помощью насадки через двухходовой катетер установленный через эпицистостому. После 7-10 сеансов терапии монооксидом азота в качестве профилактики - степень бактериурии не превышала 10<sup>3</sup>. В группе сравнения длительность лечения осложнений составляла 14-18 суток. При возникновении урологических осложнений в основной группе, комплексная терапия позволяет эффективнее и в более короткие сроки их купировать (7-10 суток). Применение терапии монооксидом азота в качестве профилактики позволило снизить общее число воспалительных осложнений в основной группе на 26,8%, а при отсутствии воспаления сокращаются сроки выработки автоматизма мочевого пузыря на 3-4 недели. Была разработана схема и доказана эффективность комплексной лимфотропной и NO-терапии при лечении и профилактике гнойно-воспалительных осложнений со стороны мочеполовой системы у больных с позвоночно-спинномозговой травмой, ускорением выработки автоматизма мочевого пузыря, как следствие улучшение качества жизни и укорочением стационарного лечения на 4 – 8 суток [16].

Возможность применения монооксида азота при фибропластической индукции полового члена

на доказана Лазаревым А.Б. (2012). Комплексная лимфотропная и NO-терапия у больных с болезнью Пейрони улучшает показатели максимальной скорости кровотока в тыльной пенильной артерии и способствует восстановлению плотно-оформленной соединительной ткани белочной оболочки полового члена в ее морфологических параметрах, улучшает качество жизни. Установлено достоверное улучшение таких показателей, как самочувствие, активность, настроение, показателя мужской копулятивной функции, показателя реактивная тревожность, показателя качества жизни и образа жизни [27, 28, 29].



**Рис. 7.** NO-терапия аппаратом «Плазон» на область индуративной бляшки полового члена

Для оценки эффективности лечения в обеих группах определяли скорость кровотока в дорзальных артериях полового члена, как до лечения, так и после лечения. До проводимой терапии скорость кровотока составляла  $19 \pm 2,5$  см/с. После проведенной комплексной терапии скорость кровотока в 1 группе составила  $21 \pm 1,7$  см/с, а во второй  $24 \pm 2,1$  см/с, что способствует улучшению микроциркуляции, а значит и питанию тканей полового члена. В обеих группах отмечено уменьшение среднего угла искривления полового члена. Но если, в 1 группе среднее значение искривления уменьшилось в 2,1 раза, то во 2 группе данное значение составило в 3 раза. Оценивая копулятивную функцию по шкале МКФ у 1-ой группы отмечено незначительное улучшение психической, копулятивной и эрекционной составляющих. В тоже время во 2 группе показатели психической, копулятивной и эрекционной составляющих после лечения достигли пределов возрастной нормы.

NO- терапия широко применяется для профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений после трансуретральных резекций простаты (Коридзе А.Д., 2007), остеоартрозом коленного сустава (Нещасный А.Г., 2008).

Многочисленными исследованиями установлено, что экзогенный монооксид азота обладает вы-

раженным антисептическим эффектом, стимулирует регенеративные процессы и тем самым способствует не только купированию воспалительной реакции, но и заживлению раневого дефекта в целом, что послужило основанием называть этот метод NO-терапией. Наибольшее применение он нашёл в гнойной хирургии, в том числе при лечении гнойных ран, хирургической инфекции мягких тканей, перитонита, остеомиелита и других инфекционно-воспалительных заболеваний [3, 8, 12, 18, 21, 22, 23, 25].

В свою очередь позитивное влияние экзогенного монооксида азота на течение осложнённого раневого процесса послужило основанием для расширения спектра использования этого природного и весьма эффективного антисептика и стимулятора регенерации. Клиническая апробация NO-обработки раны с целью профилактики раневой инфекции подтвердила высказанные предположения.

Монооксид азота проявил незаурядные способности в качестве средства предупреждения послеоперационных раневых осложнений. Это касается, прежде всего того, что при дополнительном к традиционному серийном воздействии на рану экзогенным монооксидом азота в большей части наблюдений имеет место выраженный стерилизующий эффект, при том, что редко, но всё же с обработанного кожного покрова высеваются микроорганизмы у, однако их количество не превышает 102 КОЕ/см<sup>2</sup>. После повторной NO-обработки раневой поверхности на завершающем этапе оперативного вмешательства и после наложения швов качественные и количественные характеристики бактериального спектра раны не меняются, что свидетельствует о потенцирующем антисептическом эффекте используемых средств профилактики.

Таким образом, монооксид азота нашел широчайшее применение во всех областях хирургии, однако все его возможности применения до конца не изучены и находятся под пристальным вниманием современных исследователей.

### Литература

1. Северин Е.С. Муйжнек Е.Л., Северин С.Е. Концепция вторичных месенджеров. От фундаментальных основ к клинической практике. – М.: Димитрейд График Груин, 2005, – С. 46.
2. Пекшев А.В. Первый опыт применения экзогенной NO-терапии для лечения послеоперационных ран и лучевых реакций у онкологических больных // Российский онкологический журнал. – 1992. №1. – С.24-29.
3. Москаленко В.И. Комплексное лечение огне-

стрельных ранений с использованием оксида азота и лимфогенных методов: Дис. ... докт. мед. наук. – М.: 2007. – 2000 с.

4. Москаленко, В.И. Методы лимфатической и NO-терапии при лечении обширных повреждений мягких тканей. / В.И. Москаленко, Г.С. Гурьев, В.К. Шишло. // Вестник лимфологии. – 2009. №4. – С.37 – 43.
5. Москаленко, В.И. Воздействие монооксида азота на процессы неопластического ангиогенеза и на эндотелий кровеносных микрососудов на фоне эксперимента в условиях моделирования хирургической раны передней брюшной стенки. / В.И. Москаленко, А.В. Лисовский, Г.С. Гурьев, В.К. Шишло. // Сборник тезисов XXXII научно-практической конференции врачей ФГУ «5 ЦВКГ ВВС». – 2010. – С.186 – 188.
6. Есипов, А.В. Применение NO-терапии в лечении больных фибропластической индурацией полового члена (болезнь Пейрони) / А.В. Есипов, А.Б. Лазарев // Сборник тезисов XXXIX научно-практической конференции врачей 5 ЦВКГ ВВС. Май 2008. – С. 114-118.
7. Есипов, А.В. Применение NO-терапии в лечении больных фибропластической индурацией полового члена (болезнь Пейрони) / А.В. Есипов, А.Д. Коридзе, А.И. Керницкий, А.Б. Лазарев // Сборник тезисов XXXX научно-практической конференции врачей 5 ЦВКГ ВВС. Май 2009. – С. 140-144.
8. Марахонич, Л.А. Перспективы развития плазменной хирургии в военной медицине / Л.А. Марахонич, А.В. Пекшев, Н.А. Ефименко, В.И. Москаленко // Военно-медицинский журнал. – 2001. №4. – С. 32-35.
9. Ефименко Н.А. Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике. – М.: 2003. – 96 с.
10. Москаленко, В.И. Лимфатическая терапия в военной медицине / В.И. Москаленко, А.В. Есипов, А.Д. Коридзе, А.Г. Нещасный, А.Н. Волков, В.В. Москаленко // Вестник лимфологии. – М., 2008. – №1. – С. 11-17.
11. Грачев С.В. NO-терапия – новое направление в медицине. Взгляд в будущее // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – М.: 2001. – С. 19-22.
12. Лукьяненко А.Б. Экспериментальное обоснование применения экзогенного монооксида азота с иммуностимулирующей и лимфодренажной целью в условиях перитонита / А.Б. Лукьяненко, Л. А. Марахонич, В.К. Шишло // Сборник тезисов XXXIV научно-практической конференции врачей 5 ЦВКГ ВВС «Современные аспекты совершенствования качества медицинской помощи в многопрофильном военном госпитале». Красногорск, 2004. – с. 146-148.
13. Москаленко, В.И. Возможности применения комплексной NO- и лимфотропной терапии для профилактики раневой инфекции при плановых хирургических вмешательствах. / В.И. Москаленко, В.К. Шишло, А.В. Лисовский, Г.С. Гурьев. // Сборник тезисов XXXII научно-практической конференции врачей ФГУ «5 ЦВКГ ВВС». – 2010. – С.188 – 189.
14. Шехтер, А.Б. Применение экзогенного монооксида азота в медицине: медико-биологические осно-

- вы, клинико-морфологические аспекты, механизмы, проблемы и перспективы / А.Б. Шехтер, С.В. Грачев, З.П. Милованова // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – М.: 2001. – С. 27-35.
15. Fossier P, Chaubourt E, Baux G, Leprince C, Israël M, De La Porte S. Nitric oxide and l-arginine cause an accumulation of utrophin at the sarcolemma: a possible compensation for dystrophin loss in Duchenne muscular dystrophy. // *Neurobiol Dis.* 1999 Dec;6(6):499-507.
16. Stepień A, Chalimoniuk M, Strosznajder J. Serotonin 5HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists abolish NMDA receptor-evoked enhancement of nitric oxide synthase activity and cGMP concentration in brain cortex slices. // *Cephalalgia.* 1999 Dec;19(10):859-65.
17. Москаленко, В.И. Воздушно-плазменные потоки и NO-терапия - новая технология в клинической практике военных лечебно-профилактических учреждений / В.И. Москаленко, В.И. Хрупкин, Л.А. Марахонич, Н.А. Ефименко, Е.В. Лукьяненко, В.И. Яценко // Военно-медицинский журнал. – 2005. №5. – С. 51-54.
18. Москаленко, В.И. Основы взаимодействия NO- и лимфотропной терапии / В.И. Москаленко, Д.В. Вторенко // В сборнике тезисов XXXXIV научно-практической конференции врачей филиала №1 ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России». – Красногорск, 2012. – С. 51-52.
19. Москаленко, В.И. Методы лимфотропной и монооксидом азота терапии / В.И. Москаленко, Д.В. Вторенко // В сборнике тезисов XXXXIV научно-практической конференции врачей филиала №1 ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России». – Красногорск, 2012. – С. 70-71.
20. Волков, А.Н. Комплексная лимфатическая и NO-терапия острого цистита / А.Н. Волков, Ю.Е. Выренков, А.В. Есипов // Хирург: Научно-практический журнал. – М., 2009. – №9. – С. 67.
21. Волков, А.Н. NO-терапия острого цистита / А.Н. Волков, А.В. Есипов, А.И. Керницкий, В.К. Шишло // Сборник тезисов XXXX научно-практической конференции врачей 5 ЦВКГ ВВС. Красногорск, 2009. – С. 137-138.
22. Лукьяненко, А.Б. Влияние монооксида азота на уровень бактериальной обсеменённости перитонеального выпота в условиях перитонита / А.Б. Лукьяненко, В.И. Вторенко, Л.А. Марахонич, В.К. Шишло, М.А. Сакиев // Сборник материалов XXXVI научно-практической конференции врачей 5 ЦВКГ ВВС: «60 лет на страже здоровья. 5 ЦВКГ ВВС». Красногорск, 2006. – С. 107-108.
23. Гурьев, Г.С. Лимфотропная и NO-терапия в профилактике раневой инфекции. / Г.С. Гурьев, А.В. Лисовский, В.И. Москаленко, В.К. Шишло, А.А. Малинин, Т.Е. Кветенадзе, Д.А. Клименко. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. – 2010. Т 11. №3. – С.72.
24. Гурьев, Г.С. Влияние NO-терапии на эндотелий кровеносных сосудов. / Г.С. Гурьев, В.И. Москаленко, В.К. Шишло // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. – 2010. Т 11. №6. – С.118.
25. Забродский, А.Н. Лимфотропная и NO-терапия в комплексном лечении урологических осложнений при позвоночно-спинномозговой травме / А.Н. Забродский, Ю.Е. Выренков, А.В. Есипов, В.К. Шишло // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, т.10, №2 – С. 43.
26. Выренков, Ю.Е. Лимфотропная и монооксидом азота-терапия в комплексном лечении урологических осложнений при позвоночно-спинномозговой травме / Ю.Е. Выренков, А.В. Есипов, А.Н. Забродский // Хирург: Научно-практический журнал.- М., 2011. - № .- С. 21-29.
27. Лазарев, А.Б. Лечение болезни Пейрони методами лимфотропной и монооксидом азота терапии / А.Б. Лазарев, А.В. Есипов // Военно-медицинский журнал. – 2011. – № 6. – С. 81-82.
28. Есипов, А.В. Оценка показателей иммунитета после лимфотропной иммунокорректирующей и NO-терапии у больных болезнью Пейрони / А.В. Есипов, А.Д. Коридзе, А.Б. Лазарев // Тезисы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И.Пирогова. – М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, 2010. – С. 169-170.
29. Выренков, Ю.Е., Методы лимфатической терапии и роль монооксида азота в лечении болезни Пейрони / Ю.Е. Выренков, А.В. Есипов, В.К. Шишло, А.Б. Лазарев, Р.И. Ярема // Хирург. – М., 2011. – №5. – С. 32-38.

---

**Контакты авторов:**

*Мусаилов В.А.*

*e-mail: musailove@mail.ru*

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.08:616-089.168

*Есипов А.В.<sup>1</sup>, Мусаилов В.А.<sup>1</sup>, Лисовский А.В.<sup>2</sup>, Москаленко В.И.<sup>1</sup>*

## ВЛИЯНИЕ МОНООКСИДА АЗОТА НА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup>Филиал №1 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Красногорск Московской обл.

<sup>2</sup>Структурное подразделение ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России, г. Ярославль.

**Аннотация.** Экзогенный монооксид азота обладает выраженным антисептическим эффектом, стимулирует регенеративные процессы и способствует купированию воспалительной реакции и заживлению раневого дефекта в целом. Он стимулирует значительное увеличение монослоя эндотелия за счет пролиферации клеток. Увеличение плотности кавеол эндотелия кровеносных микрососудов связано со стабилизацией процесса трансэндотелиального массопереноса, что обеспечивает ускорение процессов регенерации хирургической раны в условиях превентивного воздействия на ткани экзогенным монооксидом азота.

**Ключевые слова:** монооксид азота; лимфотропная терапия; раневая инфекция.

*Esipov A.V.<sup>1</sup>, Musailov V.A.<sup>1</sup>, Lisovskiy A.V.<sup>2</sup>, Moskalenko V.I.<sup>1</sup>*

## EFFECT OF NITROGEN MONOXIDE WARNING WOUND INFECTION

Branch № 1 FSBI «3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevskiy», Ministry of Defence of the Russian Federation.

Structural Unit FSBI «1586 Military Clinical Hospital», Ministry of Defence of the Russian Federation, Yaroslavl.

**Abstract.** Exogenous nitrogen monoxide has a strong antiseptic effect and stimulates regenerative processes and contributes to relief of the inflammatory response and wound healing defect as a whole. An exogenous nitric oxide contributes significantly increase endothelial monolayer due to cell proliferation. Increase in the density of caveolae endothelium of blood microvessels associated with the stabilization process transendothelial migration that accelerates the regeneration processes of the surgical wound in a preventive effect on the tissue by exogenous nitric oxide.

**Keywords:** nitrogen monoxide; lymphotropic therapy; wound infection.

В настоящее время в хирургии широко применяется и привлекает внимание исследователей экзогенный монооксид азота (NO). Монооксид азота нашел наибольшее применение в гнойной хирургии, в том числе при лечении раневой инфекции (Гостищев В.К. и др., 2004; Грушко В.Н., 2008; Caravello A., 2001; Bratu S. и др., 2005). Он широко востребован при лечении инфекции мягких тканей (Ользеев И.С., 2004; Дарвин В.В. и др., 2007; Allen M.S., 2005), перитонита (Лукьяненко Е.В., 2006; Muller B. и др., 2002) и остеомиелита (Беспалько В.И., 2000; Столяров Е.А. и др., 2007; Анауа D. и др., 2005; Fa-Si-Oen P.R., 2005).

Выработаны рекомендации по сочетанию применения экзогенного монооксида азота и антибиотикопрофилактики, в первую очередь путем лимфотропного введения медикаментов [1,2], (Москаленко В.И., 2004; Кавалерский Г.М., 2005; Есипов А.В., 2008).

Установлено, что в организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтаза (NOS) непрерывно продуцируется химическое соединение - монооксид азота. Он выполняет координирующую функцию, вследствие чего получил название «сигнальной молекулы». Этот субстрат участвует в поддержании тонуса кровеносных сосудов, выступая в роли вазорелаксирующего фактора, подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов (Северин Е.С. и др., 2005).

Перечисленные функции монооксида азота проявляются при его концентрации порядка нескольких пикомолей (10-12) на 1 кг ткани. Это обеспечивается продуцированием его NOS-эндотелиальной и NOS-нейрональной изоформ в эндотелии сосудов и нервной ткани. При генерации монооксида азота в более высокой концентрации обнаруживается его цитотоксическая или цитостатическая активность,

что позволяет считать NO одним из эффекторов системы клеточного иммунитета, обеспечивающего защиту организма от бактериальной и злокачественной инвазии. Синтез монооксида азота в таком количестве связан с индуцибельной изоформой NOS, вырабатываемой в различных клетках и тканях под действием цитокинов и иных биологически активных веществ [3], (Северин Е.С. и др., 2005).

В хирургии большое значение имеет участие эндогенного монооксида азота в развитии воспалительных реакций. Это определяется антимикробным эффектом NO за счет стимуляции макрофагов, индукции цитокинов, Т-лимфоцитов и ряда иммуноглобулинов, а также за счет его взаимодействия с кислородными радикалами. При этом отмечается регулирующее влияние на микроциркуляцию, а также обеспечивается цитотоксический или цитопротективный эффект в зависимости от конкретных условий.

Значительное количество работ посвящено роли эндогенного оксида азота в заживлении раны [4, 5], (Thronton F.G., 1998). Показано, что в тканях раневой зоны в воспалительную и пролиферативную фазы процесса увеличивается активность индуцибельной и эндотелиальной NOS. С уровнем их активности связаны функциональный статус макрофагов, синтез цитокинов и пролиферация фибробластов, эпителизация и заживление ран в целом. При осложненном течении раневого процесса, при трофических язвах и других видах хронических ран снижаются активность NO-синтеза и выработка NO, которые определяют замедленное заживление [6-9].

Достаточно высокая клиническая эффективность использования экзогенного монооксида азота в лечении гнойных ран и хирургической инфекции послужила фактором для включения этого способа лечения в комплекс мер, направленных на предупреждение раневых инфекционно-воспалительных осложнений.

Особого внимания заслуживают исследования, посвященные сочетанию NO-воздействия и антибиотикопрофилактики на развитие раневой инфекции. Весьма актуальными являются предложения использовать лимфотропное введение антибактериального средства, фармакокинетика которого приобретает специфические свойства под влиянием экзогенного монооксида азота [10]. Создание повышенной концентрации антибиотика в лимфатических узлах, а также в тканях оперируемой зоны, изначально подверженной патологическому процессу обеспечивает потенцированный антибактериальный эффект. Основой их результирующей составляющей становится замет-

ное уменьшение количества раневых инфекционно-воспалительных осложнений [11].

Для понимания позитивного эффекта NO-терапии проводится комплексная оценка течения раневого процесса. При этом немаловажное значение имеет клиническая характеристика заживления раны. По нашим данным, в ближайшие дни после операции боль в области раны носит умеренно выраженный характер. В 66% наблюдений болевой синдром сохраняется в течение 1—2 сут, реже - до 3-5 сут. Примечателен другой факт: на протяжении всего послеоперационного периода у пациентов отсутствуют какие-либо отчетливо выраженные и клинически значимые признаки интоксикации. Температурная реакция имеет ровный характер в пределах незначительного субфебрилитета, который сохраняется 2—3 сут.

Местная воспалительная реакция характеризуется умеренной гиперемией кожного покрова и отеком тканей паравульнарной зоны, которые практически полностью исчезают в течение 2-3 сут. Благоприятное течение раневого процесса подтверждается незначительностью болевых ощущений в области раны в покое, при физической нагрузке или при обследовании раны во время перевязки. Лишь в том случае, когда раневой процесс протекает с осложнениями, наблюдаются локальное нарастание отека и инфильтрация тканей раны. На этом фоне отмечается закономерный подъем температуры тела до 38 °C [12].

В условиях NO-защиты раневого процесса показатели периферической крови с первых суток послеоперационного периода приобретают устойчивый характер. Фиксируется практически полное отсутствие каких-либо девиаций в гемограмме (минимальное содержание миелоцитов и юных нейтрофилов и 8,8% палочек) и несколько увеличенный показатель лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). При этом среднее количество лейкоцитов составляет  $8,7 \times 10^9/\text{л}$ . Перечисленные отклонения от физиологической нормы в гемограмме можно рассматривать как «ответ» организма на локальную реакцию тканей по отношению к хирургическому вмешательству.

На 3—5-е сутки послеоперационного периода в гемической картине не выявляют признаков лейкоцитоза, не увеличивается СОЭ и сохраняется нормальная величина ЛИИ. Лишь в редких случаях (4,9%), когда локально определяется инфильтрация тканей в области раны, в крови регистрируются адекватные повышения перечисленных параметров, в том числе в виде лейкоцитоза — до  $13,6 \times 10^9/\text{л}$ .

На 7-е сутки после операции наблюдается окончательная стабилизация основных показателей

клинического анализа периферической крови. Такие параметры, как общее количество лейкоцитов, нейтрофильная гемограмма в формуле, скорость оседания эритроцитов и лейкоцитарный индекс интоксикации, в количественном выражении соответствуют физиологической норме.

Результаты бактериологического исследования микрофлоры, выделенной с кожного покрова в зоне предстоящей операции до его обработки экзогенным монооксидом азота, свидетельствуют об относительно удовлетворительном прогнозе течения раневого процесса. Это касается в первую очередь микробной обсемененности исследуемой области, которая находится ниже критического уровня ( $2,2 \times 10^4$  КОЕ/см<sup>2</sup>). Качественный спектр микрофлоры характеризуется преобладанием монокультуры в виде *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus epidermidis*. В 15% клинических наблюдений высевается смешанная флора: как правило, сочетание *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Чувствительность выделенных микроорганизмов к антибиотикам различна: наибольшим эффектом (92—98%) обладают препараты из группы цефалоспоринов (цефобид), фторхинолонов (ципрофлоксацин), карбапенемов (имипенем). В свою очередь, минимальная чувствительность микрофлоры (8–12%) приходится на средства из группы пенициллинов и тетрациклинов.

После традиционной обработки операционного поля и дополнительного воздействия экзогенным монооксидом азота наблюдается «стерилизация» кожного покрова в 92% клинических наблюдений. В 8% случаев микробная обсемененность не превышает  $10^2$  КОЕ/см<sup>2</sup>.

В качественном же отношении микробный пейзаж практически не меняется.

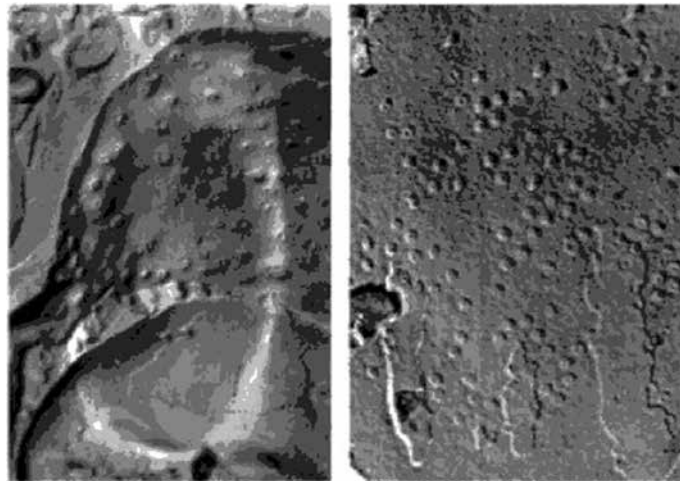
Повторное бактериологическое исследование, выполняемое на завершающем этапе хирургического вмешательства после повторной обработки раневой поверхности монооксидом азота и зашивания раны, свидетельствует о том, что микробиологическая картина остается такой же как в количественном, так и в качественном аспекте. При этом можно констатировать, что серийная NO-обработка послеоперационной раны усиливает антисептический эффект традиционного подхода к профилактике раневой инфекции.

В эксперименте на белых крысах доказано, что уже в ближайшие 24 ч после NO-обработки раны отмечается интенсификация пролиферативных реакций эндотелиоцитов (до 10,97 окрашенных клеток). На протяжении следующих 3—5 сут количество способных к митозу клеточных образований возрастает в 3 раза (Ларичев А.Б. и др., 2010).

Это объективно доказывает активизацию ангиогенеза, степень выраженности которого характеризуется стабилизацией накопления клеточной массы на протяжении следующих 3–5 сут послеоперационного периода. Электронная микроскопия позволяет наблюдать, что большая часть раневой поверхности покрыта эндотелиальными клетками.

Изложенное позволяет утверждать, что экзогенный монооксид азота способствует значительному увеличению монослоя эндотелия за счет пролиферации клеток. Можно полагать, что экзогенный монооксид азота, поступающий в ткани операционной зоны при ее обработке с помощью аппарата «Плазон», потенцирует действие его эндогенного аналога, вырабатываемого эндотелиоцитами. В результате образовавшийся совокупный NO-тандем интенсивно участвует в регуляции функции клеток, особенно тех, которые наиболее чувствительны к данному фактору.

Детальное (криофрактографическое) исследование клеточных структур раневой зоны свидетельствует об увеличении количества кавеол эндотелия кровеносных микрососудов собственно кожи и мышечной ткани. К 5-м суткам после операции удельная плотность плазмалеммальных пузырьков на сколах клеток достигает некоего плато и стабилизируется на этом уровне (рис. 1).



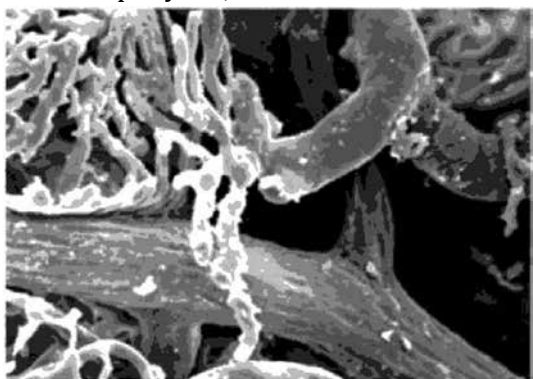
**Рис. 1.** Рана на 3–5 сутки NO-терапии: повышение плотности плазмалеммальных пузырьков эндотелия капилляров на раневой поверхности. Микрофотография. СЭМНП,  $\times 380$

Посредством криофрактографической идентификации кавеол на сколах эндотелиальных клеток подтверждается активное положительное влияние экзогенного монооксида азота на течение репаративных реакций со стороны раны. Это связано с тем, что экзогенный монооксид азота является мощным стимулятором образования новых трансэндотелиальных каналов. В сочетании с активной

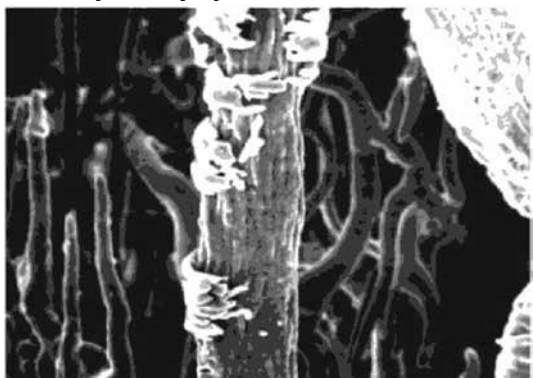
пролиферацией эндотелиоцитов данный процесс позитивно влияет на скорость репаративной регенерации, что находит соответствующее морфологическое и клиническое подтверждение.

Таким образом, увеличение плотности кавеол эндотелия кровеносных микрососудов связано со стабилизацией процесса трансэндотелиального массопереноса, что обеспечивает ускорение регенерации хирургической раны в условиях превентивного воздействия на ткани экзогенным монооксидом азота.

После проведения NO-терапии уже на 3-5-е сутки после операции в ране заметна хорошо развитая грануляционная ткань. Благодаря сканирующей электронной микроскопии коррозионных препаратов (СЭМКП) обнаруживается выраженное митотическое деление эндотелиальных клеток с интенсивным образованием выростов, напоминающих развитие почек, и ростом капилляров (рис. 2). При этом протяженность сосудистого русла в 1 мм формирующейся грануляционной ткани в ране достигает 221,4 мм. Интенсивное разрастание грануляционной ткани микроскопически представляет собой обширную сеть капилляров с двукратным увеличением их суммарной протяженности в единице объема грануляций.



**Рис. 2.** Рана на 3-5 сутки NO-терапии: разрастание эндотелиальных тяжей в виде почек и образование сосудистых петель на поверхности раны. Микрофотография. СЭМНП,  $\times 240$



**Рис. 3.** Рана на 3-5 сутки NO-терапии: пролиферация базалиоэпителиоцитов на фоне формирующейся капиллярной сети, заполняющей поверхность раны. Микрофотография. СЭМНП,  $\times 240$

Таким образом, можно констатировать, что под влиянием NO-терапии активизируются процессы ангиогенеза в ране. Это подтверждается стремительным увеличением суммарной длины микроциркуляторного русла, которая достоверно коррелируется с клинической характеристикой благоприятного развития раневого процесса в создаваемых благодаря экзогенному монооксиду азота условиях.

Под воздействием NO-терапии пролиферативная активность базальных клеток эпидермиса кожи уже в первые сутки заживления раны находится на достаточно высоком уровне, постепенно достигает максимума к 5-м суткам послеоперационного периода и сохраняется такой до конца экспериментального исследования (рис. 3).

Клинико-морфологическая интерпретация изложенного позволяет сделать заключение о том, что обработка паравульнарной зоны экзогенным монооксидом азота способствует ускорению репаративных процессов в хирургической ране как во вторую, так и в третью фазу течения раневого процесса.

#### Выводы

Многочисленными исследованиями установлено, что экзогенный монооксид азота обладает выраженным антисептическим эффектом, стимулирует регенеративные процессы и тем самым способствует не только купированию воспалительной реакции, но и заживлению раневого дефекта в целом, что послужило основанием называть этот метод NO-терапией. Наибольшее применение он нашел в гнойной хирургии, в том числе при лечении гнойных ран, хирургической инфекции мягких тканей, перитонита, остеомиелита и других инфекционно-воспалительных заболеваний.

Позитивное влияние экзогенного монооксида азота на течение раневого процесса, протекающего с осложнениями, послужило основанием для расширения спектра использования этого природного и весьма эффективного антисептика и стимулятора регенерации. Клиническая апробация NO-обработки раны с целью профилактики раневой инфекции подтвердила высказанные предположения.

Монооксид азота может использоваться в качестве средства предупреждения послеоперационных раневых осложнений. При дополнительном к традиционному серийному воздействию на рану экзогенным монооксидом азота в большей части наблюдений отмечается выраженный стерилизующий эффект. При этом с обработанного кожного покрова редко, но все же высеваются микроорганизмы, однако их количество не превышает 102



КОЕ/см<sup>2</sup>. После повторной NO-обработки раневой поверхности на завершающем этапе хирургического вмешательства и после наложения швов качественные и количественные характеристики бактериального спектра раны не меняются, что свидетельствует о потенцирующем антисептическом эффекте используемых средств профилактики.

Положительное влияние NO-терапии на заживление раны во вторую его фазу подтверждается иммуногистохимически установленным фактом интенсивной пролиферации эндотелиоцитов, количество которых быстро достигает пика и значительно превышает аналогичный показатель, регистрируемый при традиционном воздействии на рану. Криво-фрактографическая идентификация кавеол на сколах эндотелиоцитов подтверждает повышение плотности плазмалеммальных пузырьков эндотелия капилляров в раневой зоне. Это служит отчетливым признаком стабилизации процесса трансэндотелиального массопереноса, что, в свою очередь, обеспечивает ускорение процессов регенерации. На этом фоне электронно-микроскопически определяется интенсивное увеличение протяженности сосудистого русла. Более того, под влиянием экзогенного монооксида азота отмечается выраженная пролиферативная активность базальных клеток эпидермиса кожи, что весьма позитивно характеризует степень развития третьей фазы раневого процесса и идентифицируется с протеканием нормальных репаративных реакций в послеоперационной ране.

### Литература

1. Ефименко И.Л., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. М.: РМА-ПО; 2001.
2. Выренков Ю.Е., Шевхужев З.А., Юсупов И.А. и др. Применение лимфологических методов в хирургии и интенсивной терапии. Учебно-методическое пособие. Краснодар; 2007.
3. Москаленко В.И. Комплексное лечение огнестрельных ранений с использованием оксида азота и лимфогенных методов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2006.

4. Carter E.A. Nitric oxide production is intensely and persistently increased in tissue by thermal injury. *Biochem. J.* 1994; 304: 201-4.
5. Schaffer M.R. Nitric oxide regulates wound healing. *J. Surg. Research.* 1996; 63: 237-40.
6. Грачев С.В. NO-терапия — новое направление в медицине. Взгляд в будущее. В кн.: NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. М.; 2001: 1-10; 19-22.
7. Ванин А.Ф. Оксид азота - универсальный регулятор биологических процессов. В кн.: NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. М.; 2001: 22-7.
8. Шехтер А. Б., Грачев С. В., Милованова З. /7. и др. Применение экзогенного монооксида азота в медицине: медико-биологические основы, клинимо-морфологические аспекты, механизмы, проблемы и перспективы. В кн.: NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. М.; 2001: 3—16.
9. Выренков Ю.Е., Москаленко В.И., Шишло В.К. и др. Экспериментально-клинические аспекты влияния монооксида азота на лимфатическую систему при гнойно-воспалительных процессах. *Вестник лимфологии.* 2006; 1: 34.
10. Есипов А.В., Волков А.Н., Шишло В.К. Содержание амоксиклава в моче экспериментальных животных при различных методах введения. *Красногорск;* 2008: 302-4.
11. Выренков Ю.Е., Есипов А. В., Москаленко В. И., Шишло В.К. Комплексная NO- и лимфатическая терапия в клинической практике. М.; 2011.
12. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007..

### Контакты авторов:

*Мусаилов В.А.*

*e-mail: musailove@mail.ru*

### Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.423+616.08:617.5

*Москаленко В.И.<sup>1</sup>, Гурьев Г.С.<sup>2</sup>, Шишло В.К.<sup>3</sup>***МЕТОДЫ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ И NO-ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБШИРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ**<sup>1</sup> *Филиал №1 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Минобороны России.*<sup>2</sup> *Филиал №2 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Минобороны России.*<sup>3</sup> *ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Минобороны России.*

**Аннотация.** На основании анализа данных, представленных в современных литературных источниках, и собственных результатов авторами показано, что лимфотропное введение иммуномодуляторов и применение монооксида азота в комплексном лечении повреждении мягких тканей более эффективно по сравнению с традиционными методами лечения.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, лимфатическая система, NO-терапия, лимфотропное введение лекарственных препаратов.

*Moskalenko V.I.<sup>1</sup>, Guryev G.S.<sup>2</sup>, Shishlo V.K.<sup>3</sup>***METHODS LYMPHATIC AND NO-THERAPY IN THE TREATMENT OF EXTENSIVE SOFT TISSUE INJURIES**<sup>1</sup> *Branch № 1 FSBI «3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevskiy», Ministry of Defence of the Russian Federation.*<sup>2</sup> *Branch № 2 FSBI «3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevskiy», Ministry of Defence of the Russian Federation.*<sup>3</sup> *FSBI «3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevskiy», Ministry of Defence of the Russian Federation.*

**Abstract.** According to analysis of the data presented in contemporary literary sources and own results the authors showed that lymphotropic administration of immunomodulator and nitrogen oxide use in complex treatment of soft tissue injuries is more effective than conventional treatment.

**Keywords:** microcirculation, lymphatic system, NO-therapy, lymphotropic infusions of drugs.

К местным и наиболее ранним проявлениям реакции организма на любой воспалительный процесс относятся изменения в системе микроциркуляции. Так, в цепи изменений гомеостаза при гнойно-воспалительных процессах важным звеном являются общие расстройства крово- и лимфообращения, в основе которых лежат нарушения системы микроциркуляции [7, 11 — 13, 22]. В норме система микроциркуляции осуществляет газовый, гидродонный, микро- и макромолекулярный транскапиллярный виды обмена со многими звеньями регуляции на разных уровнях. Структура микрогемодилляторного русла складывается из трех звеньев - звена притока и распределения, звена обмена и дренажно- депонирующего звена [1, 7, 21]. Все обменные процессы между капиллярами и тканями осуществляются через перикапиллярное простран-

ство — буфер между кровью и тканями, где достигается сбалансированность онкотического давления по закону Старлинга, в соответствии с которым в норме абсорбирующаяся из тканей жидкость направлена в основном в кровеносное русло [2].

Звено микроциркуляции — веноулярно-лимфатическое звено осуществляет дренажно-депонировующую функцию. Венозная система обеспечивает отток крови от микроциркуляторной сети и удаление частиц метаболитов из тканей, а также депонирование крови с целью ее адекватного распределения в кровеносной системе [7, 22, 32].

Дренажная функция лимфатических капилляров базируется на ультраструктурных особенностях их стенки, заключающихся в полном или почти полном отсутствии базальной мембраны, что свидетельствует о высокой проницаемости

лимфатических капилляров [2, 13, 15]. Так, известно, что резорбция веществ с молекулярным весом свыше 20 000 Da происходит исключительно в лимфатических капиллярах. Это касается, в первую очередь, крупномолекулярных частиц и бактерий — они всасываются исключительно в лимфатическую систему [1,24,25,40].

При патологических состояниях в результате выброса в кровь вазоактивных веществ, токсинов, ферментов и других продуктов нарушенного метаболизма через воздействие на рецепторные поля микрососудистой системы происходят нарушения микрогемолимфоциркуляции, которые могут служить пусковым механизмом развития серьезных расстройств гемодинамики, усугубляющих, в свою очередь, микроциркуляторные расстройства [7, 44].

Как показали М.И. Кузин и соавт. (1990 г.), развитие патологического процесса, проявляющееся спазмом посткапиллярных сосудов, ведет к снижению онкотического давления в интерстиции и, следовательно, к выходу жидкостной фазы крови в перикапиллярное пространство. Недостаточный отвод продуктов метаболизма и их накопление в интерстиции проявляются развитием гипоксии и ацидоза, что ведет к дилатации прекапиллярных сосудов, секвестрации жидкости в межуточное пространство, увеличению давления в нем и отеку. Отек влечет за собой сдавление капиллярного русла, увеличение давления в терминальном сосудистом русле и открытие артериоловеноулярных анастомозов [34, 44]. При гнойно-воспалительных процессах расстройства микроциркуляции становятся генерализованными. Это проявляется в том, что при гнойно-воспалительных процессах в патологический процесс вовлекаются как барьерные органы - почки, печень, так и головной мозг, сердце, поджелудочная железа и др., что позволяет охарактеризовать данный этап патогенеза как синдром полиорганной недостаточности [8, 19, 37, 38].

При возникновении централизации кровообращения отток жидкости из интерстиция осуществляется исключительно посредством лимфатической системы. Вместе с жидкой фазой из интерстиция уходят также значительное количество белков, липидов, токсинов, метаболитов, бактерий, при этом токсичность лимфы прогрессивно возрастает. Массивная лимфопродукция, резкое увеличение лимфооттока начинают превосходить транспортные возможности лимфатического русла; развивается функциональная недостаточность лимфатических сосудов — расширение просвета сосудов и недостаточность клапанного аппарата. Это обусловлено морфофункциональными особенностями стенки лимфатических капилляров,

а именно наличием филаментов, связывающих эндотелиоциты лимфатических капилляров с интерстициальной соединительной тканью, которые обуславливают «зияние» капилляра при отеке, что приводит к застою лимфы на периферии. Изменения усугубляются тем, что токсические продукты, накопившиеся в застойной лимфе, воздействуют на сосудистую стенку, подавляя ее сократительную активность [2].

В норме основная часть лимфы проходит через маргинальные синусы лимфатического узла [39]. При патологических процессах, сопровождающихся нарастанием в лимфе количества антигенного материала и продуктов распада собственных клеток, происходит перераспределение потоков лимфы таким образом, что большая ее часть проходит через промежуточные мозговые синусы и через паренхиму лимфатического узла [7, 30, 31]. Это создает оптимальные условия для осуществления барьерно-защитной функции лимфатических узлов. При быстром прогрессировании процесса функциональные возможности лимфатических узлов исчерпываются; более того, сам лимфатический узел может стать местом для размножения микроорганизмов и очагом абсцедирования [23].

Таким образом, по мере развития гнойно-воспалительных процессов в крови и лимфе быстро возрастает содержание высокотоксичных веществ, таких как микробные экзо- и эндотоксины, продукты деструкции тканей, токсины энтерального происхождения и др. Как показали М. И. Кузин и соавт. (1994 г.), совокупность факторов токсичной природы прямо или опосредованно воздействует на различные органы системы организма: сердечно-сосудистую, дыхательную, иммунную, систему микрогемолимфоциркуляции, систему детоксикации и выделения, то есть в результате обуславливает развитие полиорганной недостаточности.

Любой гнойно-воспалительный процесс сопровождается вторичным иммунодефицитом [4, 26]. Это проявляется как на уровне неспецифической резистентности (гуморальные и клеточные факторы), так и на уровне специфической иммунной защиты (гуморальные и клеточные факторы). Необходимо помнить, что морфологическим субстратом иммунной системы является лимфатическая система в целом и лимфатические узлы в частности [7, 16, 18, 29].

Можно констатировать, что при гнойно-воспалительных заболеваниях имеет место развитие вторичного иммунодефицита, степень выраженности которого зависит от тяжести течения заболевания. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости поиска адекватных методов коррекции иммуно-

логической резистентности организма [5, 8, 18].

Новые возможности для улучшения качества хирургических вмешательств во многих областях хирургии появились с началом применения такой новой технологии, как высокоэнергетические плазменные потоки [3,6].

Открытие в середине 80-х годов эндогенного NO, а именно того факта, что эта простейшая газовая молекула непрерывно продуцируется в клетках организма ферментативным путем с помощью NO-синтаз, выполняя функции одного из универсальных (поли-функциональных) регуляторов-мессенджеров, явилось крупнейшим событием биологии и медицины конца XX в. Был установлен новый принцип передачи сигналов в биологических системах: NO вырабатывается в одних клетках (эндотелиальных, нервных, макрофагах и др.), проникает через мембраны и регулирует функции других клеток. За работу «Монооксид азота как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе» Р. Ф. Феч-готу, Л. Дж. Игнарро и Ф. Мураду в 1998 г. была присуждена Нобелевская премия по медицине и биологии. На сегодняшний день известно, что в организме человека NO выполняет важные биологические функции: регуляцию сосудистого тонуса (вазодилатация), свертывания крови, иммунитета, апоптоза клеток, нейронных коммуникаций и памяти, релаксации гладких мышц бронхов и пищеварительного тракта; гормональные функции; обеспечивает антимикробную и анти-опухолевую защиту и т. д. Все эти и другие свойства NO обуславливают его регулируемую роль в сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной и пищеварительной системах, а также важнейшее значение при стрессе, адаптации, иммунных нарушениях, инфекции, воспалении, опухолевом росте, при раневом заживлении [14, 36, 41—43].

Новый метод экзогенной NO-терапии с использованием воздушно-плазменного прибора позволяет осуществить локальную терапию, обеспечивая наличие необходимой концентрации NO непосредственно в пораженных участках тканей и органов. Экспериментальные исследования показали, что NO, генерируемый плазмохимическим способом из атмосферного воздуха, нормализует микроциркуляцию, оказывает антибактериальное действие, купирует инфекцию и воспаление, активизирует функцию макрофагов и пролиферацию фибробластов (не только *in vivo*, но и в культуре клеток), стимулирует регенерацию тканей, значительно ускоряет заживление асептических и гнойных кожных мышечных ран, а также ожогов роговицы глаза. При этом методом электронного парамагнитного резонанса установлена диффузия NO не только че-

рез раневую поверхность, но и через неповрежденные кожу, слизистые оболочки, роговицу и склеру глаза. В. Л. Перов и соавт. (1999 г.), Г. С. Кротовский и соавт. (2001 г.), С. В. Грачёв и соавт. (2002 г.), А. Ю. Крылов и соавт. (2002 г.), К. В. Липатов и соавт. (2002 г.) показали, что это открывает возможность воздействия NO-содержащих газовых потоков на глубокие поражения тканей при сосудистой и нервной патологии, хронических воспалительных и склеротических процессах органов и тканей.

Клинические исследования выявили весьма высокую эффективность лечения экзогенным оксидом азота гнойных и длительно незаживающих ран, трофических язв, синдрома диабетической стопы, ожогов, радиационных повреждений и фиброзных процессов, остеомиелита, повреждений роговицы, гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, легких, придатков матки, стоматологической патологии (гингивита, пародонтита): а также усиление кровоснабжения нижних конечностей при диабете, атеросклерозе и облитерирующем эндартериите: улучшение результатов пластических операций [10, 17, 20, 27, 28, 33, 35].

В целом проведенные за эти несколько лет исследования не только подтвердили феномен биостимулирующей активности NO-содержащего газового потока воздушно-плазменного аппарата, но и позволили дать теоретическое, экспериментальное и клиническое обоснование принципиально нового направления в медицине - NO-терапии [9].

Исходя из вышеизложенного нам представляется актуальным исследование по проблеме влияния экзогенного монооксида азота на течение гнойно-воспалительных заболеваний и иммунологическую реактивность.

Под нашим наблюдением находились 56 больных, которые были разделены на 2 группы: больным первой группы с обширным повреждением мягких тканей лечение проводилось традиционным способом. Во второй группе раны обрабатывались монооксидом азота по А.А. Марахоничу и соавт. (2001 г.) до появления на ране поверхностной «дегидратационной пленки». Было отмечено, что у таких больных после 1—3 обработок поверхности раны эпителизация наступала раньше, что позволяло сократить сроки заживления огнестрельной раны.

У больных 1-й и 2-й групп в процессе применения NO-терапии проводили забор крови из локтевой вены для иммунологических исследований, которые выполнялись до начала и через 3, 5, 7 и 14 сут. после начала лечения. При этом исследовали общее количество зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, НК-клеток и зрелых В-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс (ПРИ), а так-

же содержание иммуноглобулинов классов G, M, A и низкомолекулярных иммунных комплексов (ЦИК). Иммунологические исследования выполнены по рекомендациям А.В. Караулова (1999 г.).

Результаты проведенного иммунологического исследования выявили у больных до лечения снижение содержания Т-хелперов, Т-лимфоцитов, падение ИРИ до 0,8. Кроме того, нами отмечено значительное снижение НК-клеток. Таким образом, мы наблюдали у больных выраженный иммунодефицит по показателям клеточного иммунитета с супрессорной реакцией иммунологических показателей. Исследование в этой группе больных показателей гуморального иммунитета выявило увеличение иммуноглобулина G и ЦИК до 750 ед. экстинкции.

В ходе традиционного лечения больных иммунологическая картина на 3, 5 и даже на 7-е сутки практически оставалась такой же, как и у больных до лечения, и только начиная с 7-х суток намечалась тенденция к нормализации иммунологических показателей. Однако практически все они находились на нижней границе нормы, а ИРИ не достигали нормальных цифр и не превышали 1,2. Показатели гуморального иммунитета по своим характеристикам были идентичны показателям клеточного иммунитета. Их нормализацию также определяли к 7—14-м суткам от начала лечения.

При применении в комплексном хирургическом лечении ран монооксида азота мы наблюдали, что иммунологические показатели как клеточного, так и гуморального иммунитета приближались к нижней границе нормы уже на 5-е сутки от момента начала лечения. А к 7-м и 14-м суткам такие показатели, как количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов и НК-клеток, соответствовали нормальным значениям.

Лимфотропное введение больным «Имунофана» по принятой методике на фоне NO-терапии стабилизировало показатели клеточного иммунитета к 3-м суткам от начала комплексной терапии. Причем ИРИ только в этой группе раненых вернулось к нормальным показателям и составило 1,5. Такие же результаты в группе больных, у которых при лечении использовалась NO-терапия и иммуномодуляция «Имунофаном», были получены нами при исследовании гуморального иммунитета. В данном случае наиболее характерны показатели результатов исследования ЦИК. При лимфотропном введении «Имунофана» на фоне NO-терапии заметно резкое снижение циркулирующих иммунных комплексов в крови раненых к 3-м суткам от начала лечения.

Таким образом, наилучшие результаты в нормализации иммунологической реактивности у больных с ранами нами были достигнуты в ходе ком-

плексной терапии с применением монооксида азота и при лимфотропном введении иммуномодулятора.

Анализируя данные лабораторных исследований, мы отметили, что общая направленность изменений в первые дни при комплексной эндолимфатической и NO-терапии не имела особенностей по сравнению с аналогичными показателями при общепринятых методах лечения. Проведение курса комплексной терапии приводит к довольно быстрой нормализации цитологических показателей крови, особенно у легкобольных. Так, если без комплексной терапии лейкоцитоз и СОЭ оставались повышенными даже к 10-м суткам после поступления, то при комплексной терапии эти показатели не отличались от контрольных цифр уже к 5-7-му дню наблюдения. У тяжелобольных в 12% случаев оставалось повышенное содержание лейкоцитов в крови, и у 15% пациентов СОЭ превышало 12 мм/ч.

При изучении биохимических компонентов крови у больных мы, как и в предыдущей группе, выявили зависящие от степени тяжести раны гипопроотеинемия и умеренную билирубинемия, концентрация креатинина и мочевины существенно не превышала физиологическую норму. У больных 2-й группы в первые дни обследования мы отмечали статистически значимое снижение калия в крови и более высокую активность обеих трансаминаз ( $p < 0,05$ ).

При этом аспаргат-аланинтрансаминазный коэффициент у легкобольных колебался в пределах  $0,73 \pm 0,024$ , а при тяжелых ранах -  $0,65 \pm 0,28$  ( $p=0,02$ ). Данная зависимость коррелировала с тяжестью ранения, но не с распространенностью воспалительного процесса. Все биохимические исследования проводили через 7 дней после начала курса комбинированной терапии. Данные статистической обработки полученного материала свидетельствуют, что к этому времени происходит нормализация всех биохимических показателей у больных, тогда как при обычных методах лечения аналогичные результаты имели место только после 10-го дня наблюдения.

Анализируя данные микробиологических исследований, мы выяснили, что непосредственно после обработки раневой поверхности плазменным потоком монооксида азота в режиме NO-терапии аппарата «Плазон-ВП» число КОЕ снижалось более чем на 2 порядка, что естественно представляет преимущества для последующей хирургической обработки раны.

Таким образом, роль лимфатической системы в условиях гнойно-воспалительных процессов тканевой определена как ведущая в механизме запуска эндотоксикоза. Результаты эксперимента пока-

зали, что монооксид азота активирует местные иммунные реакции регионарных лимфатических узлов, тем самым способствуя ускорению репаративных процессов в ране.

Наилучшие результаты в клиническом исследовании иммунологической реактивности у больных с обширными повреждениями мягких тканей нами были достигнуты в ходе комплексной терапии с применением монооксида азота и при лимфотропном введении иммуномодулятора.

### Литература

1. Банин, В.В. Механизмы обмена внутренней среды / В.В. Банин. - Мл Изд-во РГМУ. - 2000.
2. Борисов, А.В. Теория лимфангиона: анатомические аспекты / А.В. Борисов // Лимфангион (теория и практика). — СПб: СПбГМА, 1995. — С. 3-11.
3. Брехов, Е.И. Применение плазменных потоков в хирургии / Е.И. Брехов, В.Ю. Ребизов, С.И. Тартынский, К.А. Москалик. — М., 1992.
4. Брискин, Б.С. Гемосорбция и лимфосорбция при хирургическом эндотоксикозе / Б.С. Брискин, Ф.Ф. Яценко, И.Е. Родионов // Методы детоксикации и иммунокоррекции в гнойной хирургии. — М., 1993.-С. 56-65.
5. Брискин, Б.С. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при интраабдоминальной инфекции / Б.С. Брискин, Н.Н. Хачатрян, З.И. Савченко и др. // Хирургия. - 2004. - № 2. - С. 16-21 (Прил. Consilium Medicum).
6. Брюсов, П.Г. Плазменная хирургия / П.Г. Брюсов, Б.П. Кудрявцев. — Мл Медицина, 1995.
7. Выренков, Ю.Е. Лимфангион в норме и в условиях метастазирования опухолей / Ю.Е. Выренков, А.В. Борисов // Вестник лимфологин. • 2006. - № 2. - С. 20-25.
8. Выренков, Ю.Е. Экспериментально-клинические аспекты влияния монооксида азота на лимфатическую систему при гнойно-воспалительных процессах / Ю.Е. Выренков, В.И. Москаленко, В.К. Шишло и др. // Вестник лимфологин. — 2006. — № 1.-С. 28-33.
9. Грачев, С.В. NO-терапия - новое направление в медицине. Взгляд в будущее / С.В. Грачев // NO-терапия: теоретические аспекты, «Типический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. — Мл Русский врач, 2001. — 19-22.
10. Гундорова, Р.А. Влияние газового потока, содержащего оксид азота, на структуры глазного яблока (экспериментальное исследование) / Р.А. Гундорова, Н.Б. Чеснокова, А.Б. Шехтер и др. // Вестник офтальмологии. — 2001. — X» 4. — С. 29-32.
11. Евдокимов В.В. Патогенетические критерии диагностики и комплексного лечения распространенного перитонита с включением лимфологических методов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Евдокимов. - М., 2002.
12. Ефименко, Н.А. Микроциркуляция и способы ее коррекции / Н.А. Ефименко, Н.Е. Чернеховская, Т.А. Фёдорова, В.К. Шишло. Мл РМАПО. 2003.
13. Жданов Д.А. Взаимоотношения структуры и функции лимфатических капилляров в норме и при патологии Д.А. Жданов Клинич. мед. - 1970. - N2 8. - С. 42-51.
14. Зенина, Т.А. NO-зависимые механизмы адаптации к гипоксии / Т.А. Зенина, Л.Ю. Голубева, В.А. Салтыкова и др. // Изв. РАН (сер. биолог.). -№ 4.-С. 506-512.
15. Зербино, Д.Д. Общая патология лимфатической системы / Д.Д. Зербино. - Киев: Наукова думка, 1974.
16. Иммунология / Под ред. У. Пола: в 3-х томах: пер. с англ. — Т. 3. - Мл Мир. 1989.
17. Кабисов, Р.К. Роль экзогенной NO-терапии в системе комплексного лечения ран и раневой патологии у онкологических больных / Р.К. Кабисов, А.Б. Шехтер, А.В. Пекшев и др. // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. - Мл Русский врач, 2001. - С. 72—74.
18. Колобов, С.В. Основы регионарной иммунотерапии (иммуномодулирующая терапия заболеваний органов дыхания и пищеварения) / С.В. Колобов, И.В. Ярема, О.В. Занратьянц. — Мл ГОУ ВУНМЦ МЗ, 2001.
19. Кошелев, П.И. К вопросу купирования энтеральной недостаточности при остром распространенном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом / П.И. Кошелев, А.А. Етухов, А.А. Андреев //Тезисы докл. Первого конгресса московских хирургов (Москва, 19—21 мая 2005 г.). — Мл ГЕОС, 2005. - С. 130-131.
20. Кротовский, Г.С. Применение терапии оксидом азота у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей / Г.С. Кротовский, Л.М. Зудин, М.Р. Мир-Касимов //Тезисы Пятого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, 23—26 ноября 1999 г. — Новосибирск,-С. 134.
21. Куприянов, В.В. Ангиогенез / В.В. Куприянов, В.Л. Миронов, А.А. Миронов, О.Ю. Гурина. — Мл Квартет, 1993.
22. Куприянов, В.В. Микролимфология / В.В. Куприянов, Ю.И. Бородин, Я.Л. Караганов, Ю.Е. Выренков. — Мл Медицина, 1983.
23. Минасян Л.А. Лимфогенные методы в комплексном лечении перитонита: автореф. дис.... д-ра мед. наук/Л.А. Минасян.— М., 1991.
24. Миннебаев, М.М. Лимфогенная резорбция микробов и стимуляция лимфообразования при перитоните / М.М. Миннебаев // Патологическая физиология. — 1984. — Вып. 5. — С. 72—74.
25. Панченков, Р.Т. Лимфосорбция / Р.Т. Панченков и др. - Мл Медицина, 1982.
26. Петров, Р.В. Донозологическая диагностика нарушения иммунной системы / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.Д. Черноусов // Иммунология. — 1995. 2. — С. 4—5.
27. Решетов, И.В. Применение воздушно-плазмен-

- ного аппарата «Плазон» в режимах коагуляции и NO-терапии при реконструктивно-пластических операциях у онкологических больных/И.В. Решетов, Р.К. Кабисов, А.Б. Шехтер и др. // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* — 2000. - № 4. - С. 24—39.
28. Ронк, О.В. О-содержащие газовые потоки в лечении язвенно-некротических поражений стоп у больных сахарным диабетом / О.В. Ронк, В.С. Пронин, О.Ю. Рябцева и др. // *NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине.* — Мл Русский врач, 2001. — С. 104-107.
29. Сапин, М.Р. Лимфатический узел / М.Р. Сапин. Н.А. Юрина. Л.Е. Этинген. - Мл Медицина, 1978.
30. Сильманович, Н.Н. Хирургические методы иммунореанимации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.Н. Сильманович. — М., 2000.
31. Урвачева, А.В. Реактивность компартментов региональных и отдаленных лимфатических узлов в условиях экспериментального воспалительного процесса: автореф. дис. ... канд. мед. наук/А.В. Урвачева. - Мл РМАПО, 1999.
32. Чернух, А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. - Мл Медицина. 1975.
33. Чеснокова, Н.Б. Влияние оксида азота в газовом потоке на заживление ран роговицы глаза в эксперименте / Н.Б. Чеснокова, Р.А. Гундорова. А.Б. Шехтер и др. // *МО-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине.* - Мл Русский врач, 2001. — С. 126—129.
34. Четуляну, Е.А. Расстройство микроциркуляции у больных с разлитым перитонитом / Е.А. Четуляну // *Хирургия.* — 1977. — № 8. — С. 29—33.
35. Шулутко, А.М. Изучение влияния экзогенного оксида азота, генерируемого аппаратом «Плазон», на рост микроорганизмов *in vitro* / А.М. Шулутко, И.В. Ряпис. Ю.А. Крюгер, А.Н. Кузнецов // *NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине.* — Мл Русский врач, 2001. — С. 43-45.
36. Akaike, T. Free radicals in kiral pathogenesis: molecular mechanisms involving superoxide and NO / T. Akaike, M. Suga. H. Maeda // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* - 1998. - Vol. 217. № 1. - P 64-73.
37. Bone, R.C. American college of chest physicians. Society of critical care medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R.C. Bone, R.A. Balk // *Grit. Care Med.* - 1992. - Vol. 20. № 6. - P 864-874.
38. Border, J.R. Metabolic response to trauma and sepsis / J.R. Border, J.M. Hassett, A.F. Leufenedgger // *Blut multiple trauma. Comprehensive pathophysiology and care; ed. J. R. Border.* — New York—Basel, 1990. — P. 191-257.
39. Drinker, C. The filtering capacity of lymphatic nodes I C. Drinker, M. Field, H. Ward // *J. Exp. Med.* - 1934. - Vol. 59.- P. 393-394.
40. Drucker, W.R. Transcapillary refill in hemmorage and shock / W.R. Drucker, C.D. Chadvic, D.S. Gann // *Arch. Surg.* - 1981. - Vol. 116. - P 1344-1355.
41. Midler, B. Nitric oxide transport and storage in the eardivascular system / B. Muller. A.L. Kleschyov, J.L. Alencar et al. // *Annals of the N.-Y. Acad. Sci.* — 2002.-Vol. 962.- P 131-139.
42. Mulsch, A. NO accounts completely for the oxygenated nitrogen species generated by enzymatic L-arginine oxygenation / A. Mulsch, A.F. Vanin. P.I. Mordintcev et al. // *Biochem. J.* - 1992. - Vol. 288. - P. 597-603.
43. Murayama, T. The action of N'O in the central nervous system in thymocyte / T. Murayama, J. Namura // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1998. - Vol. 76, № 2. - P. 129-139.
44. Siegai, J. H. Physiologic and metabolic correlations in human sepsis /J.H. Siegai. F.B. Cerra, B. Coleman et al. // *Surgery.* — 1979. — \ol. 85, № 2. — P 163-193.

---

**Контакты авторов:**

*Москаленко В.И.*

*e-mail: vadson13@gmail.com*

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.6:616.08

*Есипов А.В., Алехнович А.В., Кисленко А.М., Маркевич П.С., Зайцев А.Е., Мишина Л.В.*

## БАКТЕРИОФАГИ В УСЛОВИЯХ ПОГЛОЩАЮЩЕЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

*ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России,  
г. Красногорск, Московская область.*

**Аннотация.** В данной статье рассматривается возможность применения бактериофагов в лечебных учреждениях, как составляющая антимикробной терапии в условиях растущей антибиотикорезистентности. Особое место уделяется свойствам, алгоритму использования, а также основным преимуществам применения бактериофагов.

**Ключевые слова:** бактериофаги, антибиотикорезистентность, алгоритмы и преимущества применения.

*Esipov A.V., Alechnovich A.V., Kislenco A.M., Markevich P.S., Mishina L.V.*

## BACTERIOPHAGES UNDER CONDITIONS OF ABSORPTION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

*FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk,  
Moscow region.*

**Abstract.** This article discusses the possibility of using bacteriophages in hospitals as a component of antimicrobial therapy in a growing antibiotic resistance. Special attention is paid to the properties, the algorithm of use, as well as the main advantages of the use of bacteriophages.

**Keywords:** bacteriophages, antibiotic resistance, algorithms and advantages of application.

Терапия бактериальных инфекций по-прежнему остается одной из актуальных задач здравоохранения во всех странах мира. В современной клинической практике прослеживается отчетливая тенденция к изменению спектра возбудителей инфекционных заболеваний, увеличению количества штаммов микроорганизмов, резистентных к антибактериальной терапии, а также возникновению атипичных, стертых форм течения болезни на фоне вторичного иммунодефицита и развития сопутствующей грибковой инфекции. Типичные ошибки при проведении антибактериальной терапии заключаются в неправильном выборе препарата, неверном пути введения и выборе дозы, преждевременном прекращении или нарушении схемы приема антибиотика [13]. Самолечение и нередко необоснованное назначение антибактериальных препаратов специалистами первичного звена приводят к формированию у пациентов антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что в свою очередь, увеличивает вероятность хронизации острого процесса и развития грозных осложнений. Перечисленные обстоятельства крайне отрицательно сказываются на эффективности антибактериального лечения инфекционных заболеваний. В настоящее время проблема усугубля-

ется еще и тем, что некоторые полирезистентные бактерии (прежде всего энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы) стали распространяться во внебольничную среду и становиться причиной внебольничных инфекций, что затрудняет проведение ранней адекватной антибактериальной терапии. Такие инфекции, связанные с риском полирезистентных возбудителей, относят к большой новой группе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [11]. Так, по данным Европейского агентства по контролю над заболеваниями (ECDC, 2016) резистентность клебсиеллы (*Klebsiella pneumoniae* – возбудителя самых тяжелых бактериальных поражений легких) отмечается сразу к нескольким группам антибиотиков и только за три года (2012–2015) выросла с 6,2 до 8,1%, [6]. При этом речь идет именно о комбинированной резистентности, например, к карбапенемам и колистину, что является чрезвычайно тревожным сигналом. Кроме того, неприятная тенденция отмечается и по антибиотикоустойчивости кишечной палочки [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения, только 50% пациентов можно вылечить с помощью препаратов, находящихся в обращении. Из-за супербакте-



рий – микроорганизмов, устойчивых к различным видам антибиотиков, ежегодно погибают 200 тысяч новорожденных. Аналитики подсчитали, что к 2050 году экономический ущерб от супербактерий составит 100 триллионов долларов. К этому времени супербактерии унесут жизни 360 миллионов человек.

Антибиотикорезистентность – настоящий бич нашего времени с тенденцией к распространению в геометрической прогрессии [9]. Проблема опасности глобального распространения устойчивости к противомикробным препаратам прозвучала и в докладе ВОЗ, опубликованном в апреле 2014 года. В июле 2017 года на саммите G20 в Гамбурге прозвучал призыв к объединению международных усилий по созданию новых альтернативных антибиотикам антимикробных средств [14]. Российские национальные рекомендации послужили основой для разработки программы «Стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ) для стационаров и началом ее активного внедрения и реализации в различных медицинских организациях России. В основные цели СКАТ входят: оптимизация применения АМП в стационарах РФ и сдерживание антибиотикорезистентности [11]. В 2017-2018 годах более 60 стационаров РФ осуществляют реализацию программы СКАТ на разных этапах ее выполнения. Базовыми принципами реализации СКАТ являются постоянный мониторинг распространения антимикробной резистентности и анализ локальной антибиотикорезистентности, учитывающий специфику микрофлоры каждого отделения. Поэтому одним из приоритетных направлений развития медицинской организации должно являться создание собственной службы современной бактериологии.

Для обеспечения реализации национального плана действий в РФ на уровне была разработана «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», утвержденная Распоряжением Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р [7]. Целью Стратегии является повышение эффективности профилактики и лечения инфекций, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами микроорганизмов. Одна из задач Стратегии направлена на создание новых альтернативных антибиотикотерапии методов лечения и профилактики инфекционных болезней.

Одним из инновационных подходов к уничтожению патогенных бактерий практически во всех без исключения отраслях производственной деятельности человека являются вирулентные бактериофаги с широким спектром литической активности, элиминирующие как чувствительные к антибиотикам, так и лекарственно устойчивые штаммы

бактерий. Несмотря на то, что в последнее время интерес к изучению бактериофагов возрос, реально фаготерапией занимаются лишь в немногих странах: в Польше в рамках экспериментального лечения, в Бельгии в рамках военной медицины, в Грузии – центр фаготерапии, где получают лечение больные из США и Европы. В России бактериофаги официально одобрены, производятся в промышленном масштабе и разрешены для применения в клинической практике [8]. К настоящему времени самый большой опыт фаготерапии имеют специалисты из Тбилиси (Грузия) и специализированного центра Института иммунологии и экспериментальной терапии им. Л. Хиршфельда (Вроцлав, Польша), где в небольших количествах производятся препараты бактериофагов для испытаний [12]. Кроме Тбилиси, на территории бывшего СССР в промышленном масштабе бактериофаги выпускают в Нижнем Новгороде, Уфе, Перми и некоторых других городах. Сегодня эти предприятия вошли в состав ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, который является единственным производителем бактериофагов как фармацевтических препаратов в России [5].

Бактериофаги (с древнегреч. – «пожирающие бактерии»), или просто фаги, – это вирусы, способные поражать бактерии. По типу взаимодействия бактериофага с чувствительной клеткой традиционно различают 2 типа фагов: умеренные и вирулентные. Вирулентные фаги способны автономно реплицироваться в цитоплазме клетки хозяина и, как правило, быстро вызывают ее лизис. Умеренные фаги интегрируются в бактериальную хромосому и размножаются синхронно с клеткой-хозяином, не вызывая лизиса долгое время. В механизмах формирования патогенных свойств у бактерий принимают участие в основном умеренные фаги. Действительно, бактериофаги представляют собой один из основных подвижных генетических материалов. Посредством трансдукции они приносят в бактериальный геном новые гены. Известно, что за 1 секунду могут быть инфицированы  $10^{24}$  бактерий [18]. Это означает, что постоянный перенос генетического материала распределяется между бактериями, обитающими в сходных условиях. Очень важным свойством бактериофагов является их специфичность: бактериофаги лизируют культуру определенного вида. Более того, существуют так называемые типовые бактериофаги, лизирующие варианты внутри вида. Также встречаются поливалентные бактериофаги, которые паразитируют в бактериях разных видов [1,4]. Такое разнообразие биологических свойств бактериофагов диктует необходимость более глубокого изучения вопросов,

связанных с рациональным подходом к фаготерапии. Одним из путей снижения риска распространения нежелательных генов при участии лечебных бактериофагов является применение для фаготерапии исключительно вирулентных фагов. Для этого необходимо обязательно проводить определение чувствительности штаммов, выделенных от конкретного больного, к лечебным бактериофагам. Эта процедура не менее важная, чем определение чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Бактериофаги можно с успехом применять для борьбы с инфекциями, в патогенезе которых играет роль формирование бактериями биологических пленок, в составе которых микроорганизмы более устойчивы к воздействию клеточного и гуморального иммунитета и антибиотикам. В настоящее время растет число публикаций, посвященных роли бактериофагов в разрушении биопленок. Накоплен значительный опыт, свидетельствующий о возможности применения фагов одновременно с другими антимикробными препаратами. По мнению некоторых авторов, перспективным в плане предупреждения формирования антибиотикорезистентных штаммов является сочетанное применение фагов и антибиотиков [16]. В исследовании Бондаренко А.В. и соавт. признано оптимальным сочетанное использование антибиотика и бактериофага в предоперационном и раннем послеоперационном периодах [3]. В данном исследовании отмечается, что применение стафилококкового бактериофага одновременно с антибиотиками позволило снизить частоту находок MRSA с 26,4 до 7,7%.

Учитывая остроту проблемы распространения антибиотикоустойчивых возбудителей инфекций на базе МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского сформирован Научно-методический центр по изучению и идентификации бактериофагов Роспотребнадзора, где в сотрудничестве с представителями медицинской, фармацевтической, ветеринарной, пищевой и парфюмерно-косметической отраслей проводятся перспективные исследования по использованию и внедрению бактериофагов. При этом особое внимание уделяется разработке индивидуализированного алгоритма подбора штаммового состава бактериофагов с учетом быстрого изменения циркулирующих штаммов-возбудителей и формированию антифагового иммунитета, созданию новых лекарственных форм и методов фаготерапии.

Оценка чувствительности возбудителя инфекции к препарату фага не представляет особых трудностей и доступна для проведения в самой простой бактериологической лаборатории. В настоящее время широко распространенным методом оценки фагочувствительности является определение сте-

пени лизиса культуры по четырехкрестной системе, когда на чашку Петри с газонем исследуемого штамма наносится капля бактериофага и инкубируется в термостате 18-24 ч:

- + низкая активность;
- ++ зона лизиса на месте капли с большим количеством вторичного роста;
- +++ зона лизиса на месте капли с единичными колониями вторичного роста;
- ++++ сплошной лизис на месте капли без колоний вторичного роста;
- – отсутствие литической активности.

Для целей фаготерапии рекомендуется использовать бактериофаг, обладающий активностью, не менее чем на +++ [10].

Основными критериями определения лечебной и микробиологической эффективности препаратов бактериофагов, на основании которых врач может объективно оценить результат проведенной фаготерапии являются:

- лечебная эффективность, т.е. полное исчезновение всех субъективных и объективных клинических признаков заболевания, уменьшение клинических проявлений или отсутствие прогрессирования по данным объективных методов исследования;

- микробиологическая эффективность оценивается после завершения курса фаготерапии и через 3-4 недели после проведения курса лечения и определяется как элиминация возбудителя – прекращение высева (выявления) возбудителя из очага первичной локализации инфекции [2].

Преимущества бактериофагов перед антибиотиками, которые при рациональном подходе к использованию бактериофагов позволяют с уверенностью рекомендовать фаготерапию как перспективный метод лечения и профилактики инфекционных заболеваний:

- способность уничтожать бактерий, устойчивых к антибиотикам и защищенных биопленками;
- способность свободно проникают в кровь и лимфу и выводиться через почки с мочой. Как показано в ряде исследований, после приема 30 мл бактериофага уже через два часа фаговые частицы обнаруживают в моче, их концентрация в ней достигает максимума спустя 6-8 часов после приема [15,17];
- не вызывают побочных эффектов и аллергии. Все случаи аллергических реакций при использовании терапевтических бактериофагов были вызваны либо примесями, от которых препарат был недостаточно очищен, либо токсинами, выделяющимися при массовой гибели бактерий (такое явление – реакция Яри-

ша-Герксгеймера – может наблюдаться и при применении антибиотиков);

- не подавляют рост нормофлоры, не ослабляют иммунитет;
- подходят для пациентов любого возраста, нет противопоказаний;
- применение как в виде монотерапии, так и в сочетании с антибиотиками, что значительно снижает риск селекции резистентных штаммов бактерий;
- использование для санации лечебно-профилактических учреждений и для борьбы с госпитальными инфекциями;
- возможность применения для предупреждения инфекционных болезней в эпидемических очагах – вводить лицам с высоким риском заражения и имевшим контакт с больными.

Реализация программы СКАТ с постоянным мониторингом и анализом микрофлоры внутри того или иного специализированного отделения, внедрение в комплексное лечение пациентов вирулентных бактериофагов, применение индивидуализованного подхода к использованию может стать наиболее оправданным и актуальным решением в достижении цели «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года».

Возможность применения бактериофагов в современном стационаре не должна рассматриваться в виде монотерапии инфекционного очага. Подходы к лечению вирулентными бактериофагами необходимо использовать в совокупности с антибактериальными средствами в различных ситуациях. У пациентов с характером фатального инфекционного процесса, отсутствием времени для определения чувствительности и подбора препаратов на первом этапе наиболее правильным решением будет применение антибиотиков широкого спектра действия. После стабилизации процесса и получения результатов чувствительности, в том числе к бактериофагам, антимикробная терапия может быть уточнена и расширена. В ситуациях хронической инфекции, инфекции, вызванной бактериями с полирезистентным бактериальным штаммом к антибиотикам, предпочтение следует отдавать фаготерапии с таргетной направленностью, которая может стать единственным спасением.

### Литература

1. Адамс М., Бактериофаги / М. Адамс. – М.: Медгиз, 1961. – 521 с.
2. Алешкин А.В., Селькова Е.П., Ершова О.Н., Киселева И.А. и др. /Fundamental and clinical medicine. Vol. 3, № 2// Концепция персонализированной фаготерапии пациен-

тов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи с.66-72

3. Бондаренко А.В., Ларина Т.А., Богомолова Н.С., Большаков Л.В. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с рубцовым стенозом трахеи на основе микробиологического мониторинга. Антибиотики и химиотерапия, 2005; 50(2-3): 42-47.
4. Гольдфарб Д.М., Бактериофагия / Д.М. Гольдфарб. – М.: Медгиз, 1961. – 299 с.
5. Интернет-ресурс: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-v-sovremennom-mire>.
6. Интернет-ресурс: [ecdc.europa.eu](https://ecdc.europa.eu) [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Last-line antibiotics are failing — ECDC, 2016 [cited 2017 Oct 27]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/last-line-antibiotics-are-failing>.
7. Интернет-ресурс: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266>.
8. Интернет-ресурс: <https://gmpnews.ru/2017/08/preparaty-bakteriofagov-razrabatyvaemye-v-sibiri-mogut-stat-zamenoj-antibiotikov>.
9. Интернет-ресурс: <https://medbook.ru/news/29364>
10. Интернет-ресурс: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakteriofagi-effektivnye-antibakterialnye-sredstva-v-usloviyah-globalnoy-ustoychivosti-k-antibiotikam>
11. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. - М.: Издательство “Перо”, 2018. - 156 с.
12. Тикунова Н.В. и Власов В.В. Бактериофаги – враги наших врагов // Наука из первых рук. 2013. № 2(50). С. 58—69
13. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – М. : Эхо, 2006. – Вып. VII. – С. 659–667.
14. G20 Leaders' Declaration: Shaping an interconnected world (Hamburg, 7/8 July 2017). <https://www.g20.org/en/g20/timeline>
15. Kaczkowski H., Weber-Dabrowska B., Dabrowski M., Zdrojewicz Z., Cwioro F. (1990).// Use of bacteriophages in the treatment of chronic bacterial diseases. Wiad. Lek. 43, 136–141;
16. Petty NK, Evans TJ, Fineran PC, Salmond GPC. Biotechnological exploitation of bacteriophage research. Trends in biotechnology, 2006; 25(1): 7-15.
17. Smith H.W., Huggins M.B., Shaw K.M. (1987).// The control of experimental Escherichia coli diarrhoea in calves by means of bacteriophages. J. Gen. Microbiol. 33, 1111–1126
18. Tettelin H., Masignani V., Cieslewicz M.J. and others // Genome analysis of multiple pathogenic isolates of Streptococcus agalactiae: implications for the microbial «pan-genome» Proc. Natl. Acad. Sci./USA 2005. 102: 13950-13955.

### Контакты авторов:

Алехнович А.В.

e-mail: [3hospital@mail.ru](mailto:3hospital@mail.ru)

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.14-007:616.085

*Круглова Л.С., Стрелкович Т.И.*

## ТРОФИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ ВЕНОЗНОГО ГЕНЕЗА. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ ДПО «Центральная Государственная Медицинская Академия» Управления Делами Президента РФ, кафедра дерматовенерологии и косметологии.

**Аннотация.** В статье приводятся данные об эпидемиологии и патогенезе трофических язв, представлен обзор современных методик терапии. Приведены результаты лечения 13 пациентов с трофическими язвами с использованием в дополнение к стандартным методикам топических комбинированных средств и физиотерапевтического лечения.

**Ключевые слова:** венозные трофические язвы, тетрадерм, фототерапия, поляризованный полихроматический свет, импульсная индукционная магнитотерапия.

*Kruglova L.S., Strelkovych T.I.*

## TROPHIC ULCERS OF VENOUS ORIGIN. METHOD OF TREATMENT

FSBI of additional professional education «Central state Medical Academy» of the presidential Administration of the Russian Federation Department of dermatovenerology and cosmetology.

**Abstract.** The article contains the data on epidemiology and pathogenesis of venous trophic ulcers, the review of modern methods of therapy is presented. There are presented the results of treatment of 13 patients with venous trophic ulcers with the use of topical combined agents and physiotherapeutic treatment in addition to the standard methods.

**Keywords:** venous trophic ulcers, tetraderm, phototherapy, polarized polychromatic light, pulsed induction magnetotherapy

Обобщенные данные многочисленных эпидемиологических исследований разных стран указывают на неуклонный рост заболеваемости хронической венозной недостаточностью. Согласно результатам российской части международной исследовательской программы VEIN CONSULT, реализованной в 2009г, венозный характер жалоб послужил причиной обращения к терапевтам 21,51% от общего числа пациентов. Причем частота встречаемости С5 и С6 классов ХЗВ по CEAP на приеме у врача-специалиста колеблется в пределах 0,38-2,24% обратившихся [1].

По причине длительного течения, частого рецидивирования, утраты или снижения трудоспособности, нередкой инвалидизации, выраженного негативного влияния в психоэмоциональной сфере и значительного ухудшения качества жизни трофические язвы венозного генеза представляют собой значимую проблему современного здравоохранения [1,2].

По современным представлениям язва – это дефект тканей со сниженной тенденцией к заживле-

нию, возникший на фоне нарушенной реактивности тканей вследствие внешних или внутренних причин, которые по своей интенсивности превосходят адаптационные и резервные возможности организма [3].

Венозная трофическая язва возникает в результате хронического прогрессирующего нарушения венозного оттока из нижних конечностей, вследствие варикозной или посттромбофлебитической болезни, а также врожденных пороков развития сосудов. Возникающая при этих патологиях венозная гипертензия запускает каскад патологических процессов на тканевом (гипоксия), микроциркуляторном (микротромбозы и сдвиги форменных элементов крови) и клеточном (активизация лейкоцитов с выбросом ими лизосомальных ферментов) уровнях. Дополнительно происходят локальные и системные сдвиги, формирующие синдром гипервязкости крови. В результате возникновения первичного аффекта нарушается барьерная функция кожи, что сопровождается некрозом мягких тканей и массивным экссудативным процессом. Далее

происходит быстрая бактериальная контаминация трофической язвы, которая в ряде случаев может приобретать генерализованный характер [4].

Венозные трофические язвы локализуются как правило в области медиальной лодыжки и нижней трети голени. На фоне патологически измененной, гиперпигментированной, индурированной кожи даже при незначительной травматизации возникает язвенный дефект, который при своевременно начатом лечении быстро эпителизируется. При отсутствии лечения площадь и глубина язвы увеличиваются, присоединяется перифокальная воспалительная реакция мягких тканей – острый индуративный целлюлит, а также происходит вторичное инфицирование с развитием локальных и распространенных гнойно-воспалительных осложнений.

Существенное влияние на появление и прогрессирование венозных язв оказывают избыточная масса тела и ожирение, неблагоприятная наследственность, длительные статические нагрузки в связи с режимом труда и отдыха, климатические условия [1,5,6,7].

Неудовлетворительные результаты изолированного медикаментозного или же хирургического лечения трофических язв венозного генеза заставляют специалистов искать оптимальную комбинацию методов воздействия на проблему для достижения наилучшего результата [8]. Большинство пациентов с трофическими язвами венозной этиологии лечатся амбулаторно. Меньшая часть госпитализируется чаще всего вследствие отсутствия эффекта от лечения на амбулаторном этапе. Однако по данным зарубежных авторов большинство язв рецидивирует в течение 2 месяцев после выписки из стационара, причем рецидивирование не зависит от метода лечения и причины изъязвления [9].

В настоящее время оптимальным вариантом терапии считается сочетание хирургических и медикаментозных методов лечения (генерализованного и топического действия), режима компрессионной терапии и физиотерапевтических процедур, с учетом стадии ХВН, этапа течения заболевания и наличия осложнений [10,11]. Комплекс консервативных методов лечения может выступать в качестве этапа подготовки к оперативному вмешательству по устранению венозной гипертензии нижних конечностей, при этом особое внимание уделяется

профилактике гнойно-воспалительных и тромбозомболических осложнений. Следует отметить, что по современным представлениям необходимо выполнять ранние хирургические вмешательства, направленные на коррекцию венозной гемодинамики с предпочтительным использованием малоинвазивных технологий, не дожидаясь полного заживления трофической язвы. В некоторых случаях допустимо использование этапных хирургических вмешательств. Однако в 70-75% случаев оперативное вмешательство не представляется возможным [12]. Хирургическое лечение способствует значительному снижению количества рецидивов в случае варикозной болезни вен, и в меньшей степени при посттромбофлебитической болезни [13].

Базисным методом консервативного лечения венозных трофических язв считается компрессионная терапия в сочетании с интерактивными раневыми покрытиями. К таким покрытиям относятся гидроколлоиды, губки, гидрогели, альгинаты, суперпоглощители, атравматические сетчатые или сорбирующие повязки. Их задача обеспечить надлежащий газообмен, рН среды, температурный режим, связать или обеспечить надлежащий отток экссудату, при этом не прилипать к ране, что позволит использовать компрессионное лечение в полной мере. Предпочтение отдается многослойным компрессионным биндам из бинтов короткой растяжимости, создающим оптимальное для заживления рабочее давление на уровне нижней трети голени (около 40 мм рт.ст.), или многокомпонентным биндам, сочетающим бинты короткой и длинной растяжимости, с последующим переходом на компрессионный трикотаж II-III классов [12, 14].

Одним из методов, применяемых в лечении трофических ран, является местное пролонгированное использование отрицательного давления (технического вакуума) с помощью специальных повязок. Как правило используется отрицательное давление 75-125 мм.рт.ст. Вакуум-терапия снижает выраженность тканевой экссудации, способствуя поддержанию умеренно влажной раневой среды, что оптимально для нормального течения репаративно-регенераторных процессов [15].

Медикаментозное лечение трофических язв включает системную и местную фармакотерапию.

На современном этапе основу фармакотерапии

трофических язв венозного генеза составляют флеботропные препараты. С точки зрения доказательной медицины единственным на данный момент эффективным флеботропным препаратом, обладающим веноспецифическим противовоспалительным эффектом, является МОФФ (Детралекс) в дозе 1000 мг/сут. Поддерживающий профилактический курс составляет 2 месяца приема 3 раза в год [12, 16].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества сосудистой хирургии среди системных лекарственных средств, применение которых изучали при венозных язвах, могут быть применены препараты группы пентоксифиллина. Обзор исследовательских данных показал, что пентоксифиллин эффективен как при изолированном использовании, так и в качестве адъювантной терапии в сочетании с компрессией и местным лечением [17, 18]. Также предполагается, что в качестве адъювантной терапии целесообразно использовать препарат Сулодексид, принимая во внимание его антитромботическое, антикоагулянтное, ангиопротективное действия [19].

Возможно использование в комплексной терапии препаратов на основе простагландина PGE<sub>1</sub>, которые подавляют адгезивные свойства форменных элементов крови, в особенности лейкоцитов, и оказывают мощное цитопротективное действие на эндотелий [20].

В зависимости от стадии раневого процесса и наличия осложнений патогенетически может быть обосновано системное применение нестероидных противовоспалительных средств, антигистаминных препаратов, антибактериальной терапии [12].

Немаловажное значение в лечении трофических язв венозной этиологии имеет рациональное применение наружных средств с учетом стадии язвенного процесса, сопутствующих осложнений, а также индивидуальной переносимости препаратов. Средства для топического лечения условно подразделяют на несколько групп: антисептические растворы, протеолитические ферменты, противовоспалительные мази и кремы, раневые покрытия и биопрепараты.

Оптимальным способом очистки дна трофической язвы следует считать струйное промывание ее стерильным, подогретым до 37°C физиологическим раствором. В то время как средства, тради-

ционно используемые при обработке острых ран, такие как йод-повидон, перекись водорода, мирамистин, гипохлорид натрия и др., могут вызвать повреждение грануляционной ткани [12].

Кроме того, согласно теории обработки основания раны Wound Bed Preparation [21] стратегия обработки основания раны направлена на перевод хронической раны в острую и удаление, как некротического компонента, так и фенотипически измененных клеток края и основания раны и продуцируемого ими экссудата, при этом не следует стремиться обнажить дно трофической язвы полностью [12]. С этой целью широко используют различные протеолитические препараты (папаин, трипсин и химотрипсин, ируксол и др.) [22].

Данные мероприятия особенно важны в первую фазу раневого процесса. Во вторую и третью фазы раневого процесса целесообразно подключать средства, способствующие пролиферации и регенерации тканей и обладающие антимикробным действием.

Гепарин- и троксерутинсодержащие гели включены в Европейские и Российские стандарты лечения ХЗВ. При местном применении гепарин подавляет активность гистамина и гиалуронидазы, оказывая анальгезирующее и противовоспалительное действие. Рутозиды улучшают микроциркуляцию и лимфодренаж [12, 23].

В последние годы все большее значение для успешного лечения трофических язв венозной этиологии приобретают физиотерапевтические методы, которые используются на различных стадиях патологического процесса в составе комплекса мероприятий.

#### **Материал и методы исследования**

В исследование были включены 13 пациентов (средний возраст 62,2±1,5 года) с венозными трофическими язвами. Среди них 9 (69,2%) женщин и 4 (30,8%) мужчин. Процесс носил, как правило, асимметричный характер очаги располагались на одной нижней конечности, у 7 больных на обеих нижних конечностях. Клиническая картина была представлена единичными или множественными очагами (до 2) с локализацией в области голеностопных суставов, голени. Средняя площадь язвенных дефектов составила 2,1±0,3 см<sup>2</sup>. Все пациенты получали комплексное медикаментозное лечение, соответствующее стандартам при данной патологии, наружная терапия включала в себя ежедневный

щающий туалет язвы с использованием физиологического раствора, аппликацию на окружающие язвенный дефект ткани комбинированного топического средства, содержащего гентамицин, декспантенол, мометазон и эконазол (крем Тетрадерм), и наложение асептической повязки. Основная группа (7 человек) получала дополнительно физиотерапевтическое лечение, которое включало фототерапию поляризованным полихроматическим светом с эмиссией в диапазоне от 480 до 3400 нм (степень поляризации > 95% в эмиссии на 590-1550 нм, аппарат «Биоптрон-2», Швейцария). Расстояние при экспозиции 10-12 см перпендикулярно язвенной поверхности, длительность облучения 6 минут на поле, суммарное время одной процедуры не превышало 15 минут, курс составил 15 процедур. А также в лечение был включен курс из 10 процедур импульсной индукционной магнитотерапии, длительность одной процедуры составляла 10 минут, частота следования серий импульсов – 30 в минуту, интервал между импульсами в серии – 10 мс, интенсивность магнитного поля составляла 0,5-0,75 Тл. Критерием эффективности применения комбинированного лечения служило объективное уменьшение размеров конкретной язвы, сроки эпителизации и заживления, динамика выраженности болевого синдрома.

Время достижения стадии эпителизации язвенной поверхности в основной группе составило  $12,3 \pm 0,5$  дня. К этому времени вся язвенная поверхность была покрыта чистыми ярко-красными сочными грануляциями с высокой адгезивностью. Заживление трофических язв к концу курса физиотерапии было достигнуто у 46,5% больных в основной группе, и у 32,0% больных в контрольной группе. В контрольной группе у 33,4% пациентов эпителизация составила менее 75%, в то время как в основной группе – у 15,6%

С 4-х суток после начала терапии у 49% больных основной группы отметили уменьшение болевого синдрома, полное купирование болевого синдрома по окончании курса лечения зафиксировали у 72,5% больных. В контрольной группе к окончанию курса терапии (на 14-е сутки) купирование болевого синдрома наблюдалось в 38,3% случаев.

#### **Выводы.**

Присоединение к стандартной терапии топического комбинированного средства многоцелевого

действия – тетрадерм, позволило в короткие сроки купировать перифокальную воспалительную реакцию тканей, снизить интенсивность болевого синдрома и существенно сократить период эпителизации. Кроме того, согласно данным проведенного исследования, метод комбинированного физиотерапевтического лечения, включающий фототерапию полихроматическим поляризованным светом и импульсную индукционную магнитотерапию, доказал свою клиническую эффективность в комплексном применении в лечении венозных трофических язв.

#### **Литература**

1. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT.//Флебология.- 2010.- №3.- С. 9-12.
2. Богданец Л.И., Лобанов В.Н., Кириенко А.И. Эффективность препарата эбермин в лечении трофических язв венозной этиологии.//Флебология.- 2009.- №4.- С.9-13.
3. Толстых П. И. и др. Длительно не заживающие раны и язвы (патогенез, клиника, лечение). – М.: Ди-пак; 2009.
4. Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Лазер в дерматологии и косметологии. – М.: МДВ, 2012. – 280 с.
5. Савельев В.С., Гологоревский В.А., Кириенко А.И. и др. Флебология: Руководство для врачей / Под ред. В.С. Савельева. М.: Медицина, -2001. -664 с.
6. Дибиров М.Д. Лечение трофических язв при варикозной недостаточности у лиц пожилого возраста.// Consilium Medicum. – 2003.- №5 (3). – С.125-127.
7. Barber G.A., Weller C.D., Gibson S.J. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: a systematic review.// Journal of advanced nursing. –2017. – Oct 6. doi: 10.1111
8. Yavuz C., Demirtas S., Guclu O., Karahan O., Yazici S., Caliskan A., Mavitas B. An alternative therapy for recurrent stasis ulcers in chronic venous insufficiency: venocuff. Case Rep. Vasc. Med. 2012; 2012: 315147. doi: 10.1155/2012/315147.
9. Reeder S., de Roos K. P., de Maeseneer M., Sommer A., Neumann H. A. Ulcer recurrence after in-hospital treatment for recalcitrant venous leg ulceration. Br. J. Dermatol. 2013; 168 (5): 999-1002. doi: 10.1111/bjd.12164.
10. Богданец Л. И. Венозные трофические язвы. Возможности современной флебологии в решении старой проблемы // Русский медицинский журнал. –2010. – № 17. – С. 1060-4.
11. Богачев В. Ю., Богданец Л. И., Кириенко А. И., Брюшков А. Ю., Журавлева О. В. Местное лечение венозных трофических язв // Consilium Medicum. –

2001. – № 2. – С. 45–50.

12. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. – №2.– выпуск 2.– 2013. – том 7.

13. Хабазова К.Р., Смирнова Е.С., Лебедев И.С., Ан Е.С., Богданец Л.И., Золотухин И.А. Эндовазальная облитерация несостоятельных перфорантных вен не предотвращает рецидив трофических язв при посттромботической болезни нижних конечностей. // Флебология. – 2014. – № 3. – С.44–48.

14. Богданец Л.И., Плавник Р.Г., Смирнова Е.С., Васильев И.М., Мурашкин Т.В., Сухоруков Е.А. Эффективность компрессионного трикотажа в профилактике рецидива трофических язв венозного генеза. // Флебология. – 2015. – №2. – С.34–41

15. The theory and practice of vacuum therapy. Ed. C.Willy Germany 2006; 405.

16. Сапелкин С. В. XVI Всемирный конгресс международного союза флебологов (UIP) обзор материалов конгресса: Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – № 4. – С. 81–5.

17. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. // Cochrane Database Syst Rev. –2012. –12: CD001733.

18. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2015.– 49, 678e737]

19. Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. // Am J Cardiovasc Drugs. – 2012. –12:73e81.

20. Богачев В. Ю. Системная фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Современное состояние вопроса // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 12 (17). – С. 3–6.

21. Falanga V. Wound bed preparation and the role of enzymes: a case for multipleactions of therapeutic gents. Wounds. 2002; 14 (2): 47–57.

22. Оболенский В. Н. и др. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы // Русский медицинский журнал. –2009. – № 25. – С. 1647–63.

23. Голованова О.В., Кузнецов А.Н., Шекоян А.О., Богачев В.Ю. Об эффективности местных лекарственных форм при лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей. // Флебология. – 2010. – №1. – С.60–64.

---

**Контакты авторов:**

*Круглова Л.С.*

*e-mail: tarasenko.o@medinform.ru*

**Конфликт интересов:** отсутствует



УДК 616.12-07

*Крашутский В.В.*

## ПЕРФУЗИОННАЯ ТОМОСЦИНТИГРАФИЯ МИОКАРДА С ТЕХНЕЦИЕМ-99М-ТЕХНЕТРИЛОМ, СИНХРОНИЗИРОВАННАЯ С ЭКГ, В ОБОСНОВАНИИ КОРОНАРОГРАФИИ, ПРОГНОЗЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

*ФГБУ «ЗЦВКГ им. А.А.Вишневого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область.*

**Аннотация.** Перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ, имеет важное значение в диагностике, прогнозе, отборе пациентов на коронарографию и реваскуляризацию миокарда, контроле консервативного и хирургического лечения ишемической болезни сердца. В статье представлены принцип метода, показания и противопоказания к проведению нагрузочных проб, методика исследования и возможности пакета программ компьютерной обработки результатов, клинический пример применения перфузионной томосцинтиграфии миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом с обоснованием целесообразности выполнения коронарографии и реваскуляризации миокарда у пациента с безболевым инфарктом миокарда.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ, нагрузочные пробы, коронарография, жизнеспособность и реваскуляризация миокарда.

*Krashutsky V.V.*

## PERFUSION TOMOSCINTIGRAPHY OF MYOCARDIUM WITH TEKHNETSIEM-99M-TEKHNETRILOM, SYNCHRONIZED WITH ECG, IN CASE OF CORONAGRAPHY, FORECAST AND EVALUATION OF THE EFFICACY OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

*FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.*

**Abstract:** Perfusion single photon emission computed tomoscintigraphy of the myocardium, synchronized with the ECG, is important in the diagnosis, prognosis, selection of patients for coronary angiography and myocardial revascularization, control of conservative and surgical treatment of coronary heart disease. The article presents the principle of the method, indications and contraindications for carrying out stress tests, the methodology of the study and the possibilities of the software package for computer processing of results, a clinical example of the use of myocardial perfusion tomoscintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -Tehnetril with justification for coronary angiography and myocardial revascularization in a patient with a myocardial infarction.

**Keywords:** ischemic heart disease, myocardial infarction, perfusion single photon emission computed tomoscintigraphy of the myocardium synchronized with ECG, stress tests, coronary angiography, myocardial viability and revascularization..

Перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томосцинтиграфия (ОФЭКТ) миокарда, синхронизированная с ЭКГ - одна из наиболее часто назначаемых процедур для получения изображений в ядерной кардиологии [1], имеющая важное значение в диагностике, прогнозе, отборе пациентов на коронарографию и реваскуляризацию миокарда, контроле консервативного и хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Принцип метода заключается в том, что вводимый радиофармпрепарат (РФП) накапливается в жизнеспособных кардиомиоцитах пропорционально

коронарному кровотоку. К перфузионным РФП относят  $^{201}\text{TlCl}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI,  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрафосмин,  $^{13}\text{N}$ -аммоний и  $^{11}\text{C}$ -ацетат. В России в большинстве радионуклидных лабораторий по преимуществу применяют отечественный аналог  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI -  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрил производства ООО «Диамед». Выявление жизнеспособного миокарда - очень важная часть обследования больных с систолической дисфункцией левого желудочка [2]. Перфузионная томосцинтиграфия, синхронизированная с ЭКГ позволяет одновременно оценить и жизнеспособность, и асинхронию миокарда [5]. «Радионуклидные мето-

ды позволяют непосредственно оценивать жизнеспособность миокарда из-за избирательной тропности своих агентов» [14].  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ и  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрафосфин – катионные липофильные комплексы, проникающие пассивным транспортом (по электрохимическому градиенту) через клеточную мембрану, а затем через мембрану митохондрий, являясь, таким образом, маркером энергетической состоятельности кардиомиоцита. Захват и аккумуляция агентов, меченых  $^{99m}\text{Tc}$ , зависит от целостности клеточной мембраны и функции митохондрий [8, 11] и характеризует сохранность кардиомиоцита. Накопление кардиотропного РФП в проблемном участке миокарда более 50% от максимальной в нормально перфузируемых сегментах, соответствует жизнеспособному миокарду [6]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [7], наличие жизнеспособных участков миокарда является наиболее значимым предиктором восстановления контрактильной функции сердца после прямой реваскуляризации миокарда (класс рекомендации I, уровень доказательности A). Чувствительность и специфичность перфузионной томосцинтиграфии миокарда в оценке ишемии миокарда составляет 80-90%, а постинфарктных рубцовых изменений – 100% [3].

В связи с тем, что перераспределение  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в миокарде, в отличие от  $^{201}\text{Tl}$ -хлорида, незначительно (у  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрафосфина – практически отсутствует) основной протокол исследования с этими РФП включает два этапа — в покое и после нагрузочной пробы для выявления стресс-индуцированной преходящей ишемии миокарда. Основные виды нагрузочных проб включают физическую нагрузку, фармакологические тесты, и реже чреспищеводную электрическую стимуляцию. Проведение нагрузочных проб сопряжено с определенным риском, поэтому это исследование требует информированного согласия пациента и должно выполняться квалифицированным врачом функциональной диагностики. Важным условием безопасности процедуры является доступность бригады неотложной кардиологии и контроль со стороны лечащего врача-кардиолога. Физическая нагрузка является предпочтительной для всех больных, способных ее выполнить на достаточном уровне и не имеющих противопоказаний к ней. Наиболее физиологичным методом нагрузки является тредмил-тест, наиболее адекватным, хотя и небезопасным – тредмил-тест на фоне внутривенного с помощью дозатора введения АТФ. Противопоказани-

ями к проведению пробы с физической нагрузкой являются нестабильная стенокардия с недавним приступом (менее 48 ч), застойная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда (до 4 дней), неконтролируемая артериальная или легочная гипертензия, угрожающие жизни нарушения сердечного ритма, атриовентрикулярная блокада высокой степени, острые воспалительные заболевания, в т.ч. миокардит, тяжелый тромбофлебит, тяжелые клапанные стенозы, обструктивная кардиомиопатия, дефекты скелетно-мышечной системы. В таких случаях рассматриваются варианты фармакологических проб: вазодилататоры, вызывающие коронарную гиперемию (дипиридамол, аденозин), или адренергические препараты (добутамин, арбутамин), которые также имеют множество побочных эффектов, часто требующих применения антидотов (при передозировке дипиридамола – эуфиллин+нитроглицерин) или антагонистов (при нарушениях сердечного ритма, вызванного добутамином – введение эсмолола). Аденозин нельзя использовать при хронической обструктивной болезни легких, выраженной артериальной гипертензии, гипотонии, сердечной недостаточности III-IV функционального класса, при атриовентрикулярной блокаде. Добутамин противопоказан при остром инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, окклюзии ствола левой коронарной артерии, сердечной недостаточности, тахикардиях, клапанных стенозах, гипертрофической кардиомиопатии и воспалительных заболеваниях миокарда. Другим усовершенствованием фармакологической нагрузочной пробы стал прием нитратов (per os или внутривенно), повышающих перфузию жизнеспособного миокарда [9]. Поскольку активность включения кардиотропных РФП зависит от регионарного кровотока, то его увеличение может увеличить абсорбцию его в миоцитах, и, таким образом, может способствовать обнаружению гибернирующего миокарда. Из этого следует, что применение препаратов-вазодилататоров может увеличить коронарный кровоток и получить более точные данные о состоянии миокарда в исследуемом сегменте. С этой целью многие авторы используют сублингвальный прием нитроглицерина [10, 12]. В работе Sciagra R. и соавт. [13] анализировали функциональный статус 66 асинергичных сегментов ЛЖ у 40 пациентов до и после реваскуляризации. В 28 из них с помощью скинцинтиграфического исследования радиоизотопного препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ с одномоментным введением нитратов было

показано наличие гибернирующего миокарда, что и подтвердилось восстановлением функции этих сегментов после реваскуляризации. Установлена более высокая чувствительность радиоизотопной сцинтиграфии  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в обнаружении гибернирующего миокарда с применением нитратов, чем без них (96% и 75%, соответственно,  $p < 0.05$ ). Аналогичные результаты получили и Bisi G. и соавт. [10] в своей работе, где анализировали изменения перфузии  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI до и после введения нитратов. Нитрат-индуцированные изменения перфузии миокарда и восстановление функции миокарда после реваскуляризации имели очень высокую корреляцию ( $r=1.0$ ,  $p < 0.0005$ ) как с точки зрения глобальной ( $r=1.0$ ,  $p < 0.0005$ ), так и регионарной ( $r=0.82$ ,  $p < 0.0005$ ), кровоснабжаемой инфаркт-связанной артерией, функции ЛЖ. Авторы делают заключение о высокой чувствительности и специфичности усиленного нитратами  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI радиоизотопного исследования с точки зрения обнаружения жизнеспособного, гибернирующего миокарда [10].

Перфузионную ОФЭКТ миокарда выполняем на двухдетекторной гамма-камере E.CAM производства фирмы Siemens (США) в состоянии функционального покоя через 15 мин после внутривенного введения 370 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрила, а также на фоне сублингвального приема 1-2-х таблеток нитроглицерина с учетом его переносимости пациентом с нарушениями сердечного ритма и/или гипотонией. В процессе регистрации сцинтиграфических данных детекторы устанавливаем под углом  $90^\circ$  друг к другу. Поворот детекторов составляет  $180^\circ$ . Для каждого детектора регистрируем 32 проекции (всего 64) по 30 секунд каждая в матрицу размером  $64 \times 64$  пиксела с использованием параллельного высокоразрешающего коллиматора для низких энергий и настройкой гамма-камеры на фотопик  $^{99m}\text{Tc}$  – 140 кэВ с шириной окна дифференциального дискриминатора 20%. Обработку полученных сцинтиграмм проводим при помощи Руководства пользователя программы 4D-MSPECT v3.0 для рабочей станции e.soft - универсального многофункционального программного пакета для количественной оценки сердечной функции и перфузии по данным эмиссионной томографии, разработанного Университетом штата Мичиган, США. Программа позволяет визуализировать томосцинтиграммы, дефекты накопления РФП, подвижность стенок миокарда ЛЖ и МЖП, зоны гипокинезии, акинезии и дискинезии в покое и нагрузке,

выявлять зоны обратимых и необратимых (рубцовых) изменений в миокарде, на трехмерной модели левого желудочка 3D и 4D-MSPECT (с помощью полярных карт несинхронизированных исследований, в конце систолы и в конце диастолы) идентифицировать локализацию зон ишемизированного миокарда, а также коронарные бассейны выявленных нарушений. Кроме того, можно выделить зоны ишемии (дефекты перфузии в процентах) в конкретных отделах ЛЖ и процент обратимости этих изменений в каждом из них. Помимо этого, по протяженности ишемизированного миокарда (в процентах) до и после нагрузки имеется возможность дифференцировать ишемизированный и гибернированный миокард от рубца, а также получить информацию о сократительной способности ЛЖ (ФВ ЛЖ и его объемы, минутный объем сердца) и показателях диастолической функции ЛЖ в покое и после нагрузки.

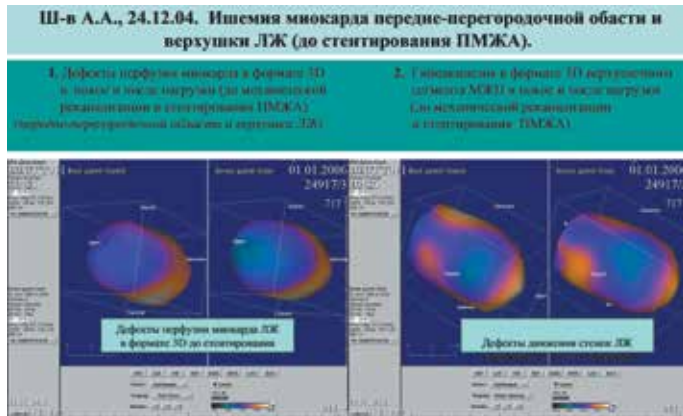
Приводим клинический пример применения перфузионной томосцинтиграфии миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом, синхронизированной с ЭКГ, с обоснованием целесообразности коронарографии и последующей ангиопластики у пациента с безболевым инфарктом миокарда по классификации ИБС В.В. Крашутского (4).

Летчик-испытатель полковник ВВС Ш-в А.А. в декабре 2004 года поступил в 7 ЦНИАГ Минобороны России на плановое обследование. На ЭКГ установлены рубцовые изменения миокарда передне-перегородочной и верхушечной области левого желудочка. Жалоб на боли в области сердца никогда не предъявлял. Кардиологи госпиталя попросили выполнить пациенту перфузионную томосцинтиграфию миокарда, синхронизированную с ЭКГ, с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом.

При перфузионной томосцинтиграфии миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом от 24.12.2004 г. на двухдетекторном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (ОФЭКТ) E.CAM производства фирмы Сименс в отделении радиоизотопной диагностики нашего госпиталя у пациента установлены значительно выраженные, в большей степени обратимые, нарушения перфузии и подвижности миокарда ЛЖ преимущественно в бассейне ПМЖА (дефицит перфузии – 52%), в меньшей степени – ОА (дефицит перфузии – 21%). (Рис. 1-3, протокол исследования от 24.12.2004 г.).

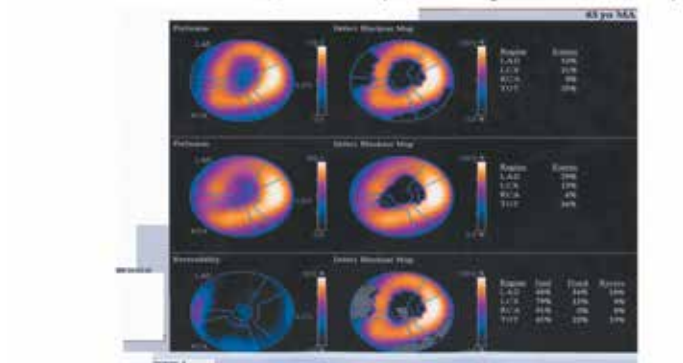
В покое определялся большой дефект перфузии миокарда в области верхушки и верхушечных

сегментов передней, боковой стенок ЛЖ и МЖП. В бассейне ПМЖА дефицит перфузии составил 39%, в бассейне ОА – 13%, ПКА – 6%, в целом по ЛЖ – 26%. Гипоакинезия верхушечного сегмента МЖП. Систолидиастолическая дисфункция ЛЖ.

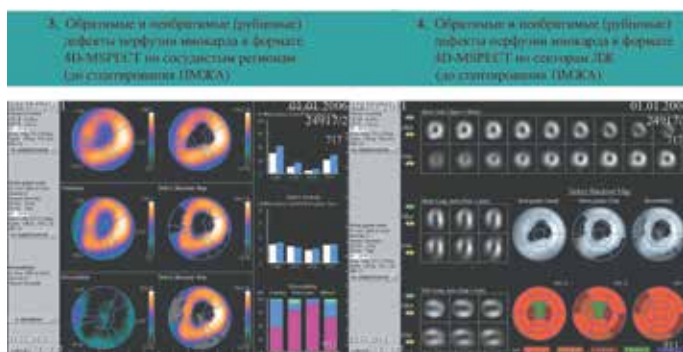


**Рис. 1.** Изображения перфузии и подвижности миокарда в формате 3D у пациента Ш-ва А.А. до стентирования ПМЖА

Ш-в А.А., 24.12.04. Дефицит перфузии миокарда ЛЖ в бассейне ПМЖА - 52%, ОА-21% (до стентирования ПМЖА)



**Рис. 2.** Изображения перфузии миокарда в формате 4D-MSPECT у Ш-ва А.А. до стентирования ПМЖА



**Рис. 3.** Обратимые и необратимые дефекты перфузии миокарда у Ш-ва А.А. в формате 4D-MSPECT до стентирования ПМЖА

После нагрузки отмечалось ухудшение перфузии миокарда («синдром обкрадывания»): дополнительно к указанному дефекту в области верхушки появились крупные дефекты перфузии в базальных сегментах ниже-боковой стенки ЛЖ и МЖП. В бассейне ПМЖА дефицит перфузии составил 52%, в бассейне ОА – 21%, в ПКА – 9%, в целом по ЛЖ – 35%. Необратимые изменения определялись преимущественно в области верхушки и верхушечном сегменте МЖП, в целом по ЛЖ – 9%. Обратимые изменения отмечались в области верхушки и верхушечных сегментах всех стенок и МЖП, в целом по ЛЖ – 26%. Гипоакинезия верхушечного сегмента МЖП. Диастолическая дисфункция ЛЖ.

Иными словами, у пациента имелись значительный миокардиальный резерв перфузии, показания к коронарографии с последующими баллонной дилатацией и стентированием ПМЖА и ОА. Для дальнейшего обследования и лечения пациент был переведен из 7 ЦНИАГ в наш госпиталь.

При коронарографии от 29.12.2004 г. в центре рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения установлено: ПМЖА - окклюзия на границе проксимальной и средней трети протяженностью 15-20 мм, через внутри- и межсистемные анастомозы происходит заполнение дистального русла; ОА - субтотальный стеноз в дистальной трети. (Рис. 4).



**Рис. 4.** Протокол исследования перфузии и подвижности миокарда пациента Ш-ва А.А. до стентирования ПМЖА

13.01.2005 г. выполнены механическая реканализация с бифуркационным стентированием ПМЖА.

Через 5 мес. после стентирования ПМЖА по данным перфузионной томосцинтиграфии с Тс-99м-Технетрилом от 15.06.2005 г. значимых нарушений перфузии миокарда ЛЖ не определяется. (протокол исследования от 15.06.2005 г., Рис.5, 6).

*Перфузионная томосцинтиграфия миокарда с Технецием-99м-Технетрилом, синхронизированная с ЭКГ (3D, 4D-MSPEКТ) до стентирования ПМЖА*

**Протокол исследования от 24.12.2004 г. Пациент: Ш-в А.А.**

Описание: Внутривенно введено 370 МБк Тс-99м-Технетрила (МИБИ). Эффективная доза облучения - 3,33 мЗв.

Показатели перфузии и сократительной способности миокарда ЛЖ от 24.12.2004 г. (до стентирования)

Таблица 1

**Дефицит перфузии миокарда ЛЖ по регионам коронарных артерий (в %)**

Территория сосудов	Покой (REST)	Нагрузка (Stress)
Передняя нисходящая артерия (ПМЖА) (LAD)	39	52
Огибающая артерия (ОА) (LCX)	13	21
Правая коронарная артерия (ПКА) (RCA)	6	9
В общем (ТОТ)	26	35

Таблица 2

**Обратимость дефектов перфузии миокарда ЛЖ по регионам коронарных артерий (в %)**

Территория сосудов	Здоровый миокард	Необратимые изм.	Обратимые изм.
Передняя нисходящая артерия (ПМЖА) (LAD)	48	18	34
Огибающая артерия (ОА) (LCX)	79	11	20
Правая коронарная артерия (ПКА) (RCA)	91	2	7
В общем (ТОТ)	65	9	26

Таблица 3

**Дефицит перфузии миокарда по стенкам ЛЖ (в %)**

Стенки ЛЖ	Покой (REST)	Нагрузка (Stress)
Передняя (Ant)	31	35
Боковая (Lat)	25	31
Нижняя (Inf)	6	17
Перегородка (Sep)	24	42
Верхушка (Арх)	100	100
В общем (ТОТ)	26	35

Таблица 4

**Обратимость дефектов перфузии миокарда по стенкам ЛЖ (в %)**

Стенки ЛЖ	Здоровый миокард	Необратимые изм.	Обратимые изм.
Передняя (Ant)	65	9	26
Боковая (Lat)	69	2	29
Нижняя (Inf)	83	4	13
Перегородка (Sep)	58	11	31
Верхушка (Арх)	0	50	50
В общем (ТОТ)	65	9	26

Таблица 5

**Масса миокарда и моторная функция ЛЖ**

Показатели	Покой (REST)	Нагрузка (Stress)
Масса миокарда ЛЖ (г)	183	190
КДО (мл)	159	157
КСО (мл)	85	70
УО (мл)	102	104
МОС (л/мин)	4,9	5,5
ФВ ЛЖ (%)	47	55

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Значимые нарушения перфузии миокарда в бассейне ПМЖА, в меньшей степени ОА.

**Покой:** Определяется большой дефект перфузии миокарда в области верхушки и верхушечных сегментов передней, боковой стенки и МЖП. В бассейне ПМЖА дефицит перфузии составил 39%, в бассейне ОА – 13%, в ПКА – 6%, в целом по ЛЖ – 26%. Гипоакинезия верхушечного сегмента МЖП. Систола-диастолическая дисфункция ЛЖ.

**Нагрузка (проба с нитроглицерином сублингвально):** Ухудшение перфузии миокарда («синдром обкрадывания»): дополнительно к указанному большому дефекту в покое появились крупные дефекты перфузии в базальных сегментах нижне-боковой стенки ЛЖ и МЖП. В бассейне ПМЖА дефицит перфузии составил 52%, в ОА – 21%, в ПКА – 9%, в целом по ЛЖ – 35%. Необратимые изменения отмечались преимущественно в области верхушки и верхушечном сегменте МЖП, в целом по ЛЖ – 9%. Обратимые изменения отмечались в области верхушки, верхушечных сегментов всех стенок и МЖП, в целом по ЛЖ – 26%. Гипоакинезия верхушечного сегмента МЖП. Диастолическая дисфункция ЛЖ.

Перфузионная томосцинтиграфия миокарда с Технецием-99м-Технетрилом, синхронизированная с ЭКГ (3D, 4D-MSPEKT) через 5 мес. после стентирования ПМЖА

Протокол исследования от 15.06.2005 г. Пациент: Ш-в А.А.

Описание: Внутривенно введено 370 МБк Тс-99м-Технетрила (MIBI). Эффективная доза облучения - 3,33 мЗв.

Показатели перфузии и сократительной способности миокарда ЛЖ от 15.06.2005 г. (через 5 мес. после стентирования ПМЖА)

Таблица 1

Дефицит перфузии миокарда ЛЖ по регионам коронарных артерий (в %)

Территория сосудов	Покой (REST)			Нагрузка (Stress)		
	Ungated	ED	ES	Ungated	ED	ES
Передняя нисходящая артерия (ПМЖА) (LAD)	0	0	12	0	0	0
Огибающая артерия (ОА) (LCX)	0	0	20	0	0	0
Правая коронарная артерия (ПКА) (RCA)	0	0	7	0	0	0
В общем (TOT)	0	0	11	0	0	0

Таблица 2

Обратимость дефектов перфузии миокарда ЛЖ по регионам коронарных артерий (в %)

Территория сосудов	Здоровый миокард			Необратимые изменения			Обратимые изм.		
	Ungated	ED	ES	Ungated	ED	ES	Ungated	ED	ES
Передняя нисходящая артерия (ПМЖА) (LAD)	100	100	88	0	0	0	0	0	12
Огибающая артерия (ОА) (LCX)	100	100	80	0	0	0	0	0	20
Правая коронарная артерия (ПКА) (RCA)	100	100	93	0	0	0	0	0	7
В общем (TOT)	100	100	89	0	0	0	0	0	11

Таблица 3

Дефицит перфузии миокарда по стенкам ЛЖ (в %)

Стенки ЛЖ	Покой (REST)			Нагрузка (Stress)		
	Ungated	ED	ES	Ungated	ED	ES
Передняя (Ant)	0	0	17	0	0	0
Боковая (Lat)	0	0	15	0	0	0
Нижняя (Inf)	0	0	14	0	0	0
Перегородка (Sep)	0	0	0	0	0	0
Верхушка (Apx)	0	0	4	0	0	0
В общем (TOT)	0	0	11	0	0	0

Таблица 4

Обратимость дефектов перфузии миокарда по стенкам ЛЖ (в %)

Стенки ЛЖ	Здоровый миокард			Необратимые изменения			Обратимые изменения		
	Ungated	ED	ES	Ungated	ED	ES	Ungated	ED	ES
Передняя (Ant)	100	100	83	0	0	0	0	0	17
Боковая (Lat)	100	100	85	0	0	0	0	0	15
Нижняя (Inf)	100	100	86	0	0	0	0	0	14
Перегородка (Sep)	100	100	100	0	0	0	0	0	0
Верхушка (Apx)	100	100	96	0	0	0	0	0	4
В общем (TOT)	100	100	89	0	0	0	0	0	11

Таблица 5

Дефицит подвижности миокарда ЛЖ по регионам коронарных артерий (в %)

Территория сосудов	Покой (REST)	Нагрузка (Stress)
Передняя нисходящая артерия (ПМЖА) (LAD)	0	0
Огибающая артерия (ОА) (LCX)	4	0
Правая коронарная артерия (ПКА) (RCA)	57	21
В общем (TOT)	14	4

Таблица 6

Обратимость дефектов подвижности миокарда ЛЖ по регионам коронарных артерий (в %)

Территория сосудов	Здоровый миокард	Необратимые изм.	Обратимые изм.
Передняя нисходящая артерия (ПМЖА) (LAD)	100	0	0
Огибающая артерия (ОА) (LCX)	100	0	0
Правая коронарная артерия (ПКА) (RCA)	79	0	21
В общем (TOT)	96	0	4

Таблица 7

## Дефицит подвижности миокарда по стенкам ЛЖ (в %)

Стенки ЛЖ	Покой (REST)	Нагрузка (Stress)
Передняя (Ant)	0	0
Боковая (Lat)	3	0
Нижняя (Inf)	56	14
Перегородка (Sep)	0	4
Верхушка (Apex)	0	0
В общем (TOT)	14	4

Таблица 8

## Обратимость дефектов подвижности миокарда по стенкам ЛЖ (в %)

Стенки ЛЖ	Здоровый миокард	Необратимые изм.	Обратимые изменения
Передняя (Ant)	100	0	0
Боковая (Lat)	97	0	3
Нижняя (Inf)	44	14	42
Перегородка (Sep)	96	4	0
Верхушка (Apex)	100	0	0
В общем (TOT)	86	4	10

Таблица 9

## Масса миокарда и моторная функция ЛЖ

Показатели	Покой (REST)	Нагрузка (Stress)
Масса миокарда ЛЖ (г)	145	127
КДО (мл)	113	92
КСО (мл)	54	40
УО (мл)	78	66
МОС (л/мин)	4,9	3,2
ФВ ЛЖ (%)	52	56

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Значимых нарушений перфузии миокарда ЛЖ не определяется. Признаки незначительно выраженной преходящей ишемии миокарда во всех коронарных бассейнах.

**Покой:** На полярных картах несинхронизированных исследований (Ungated) и в конце диастолы (ED) нарушений перфузии миокарда не определяется. Только в конце систолы (ES) в покое выявляются дефекты перфузии во всех бассейнах эпикардальных артерий (передняя, боковая, нижняя стенки ЛЖ, в меньшей степени верхушка), преходящие после сублингвального приема 2 табл. нитроглицерина. Диастолическая дисфункция ЛЖ. Гипокинезия нижней стенки ЛЖ.

**Нагрузка (проба с нитроглицерином сублингвально):** Нормализация дефектов перфузии миокарда, выявленные в конце систолы. Диастолическая дисфункция ЛЖ. Гипокинезия нижней стенки ЛЖ. Необратимые изменения подвижности миокарда нижней стенки ЛЖ (14%) и МЖП (4%). Большой объем обратимых изменений подвижности миокарда нижней стенки ЛЖ.

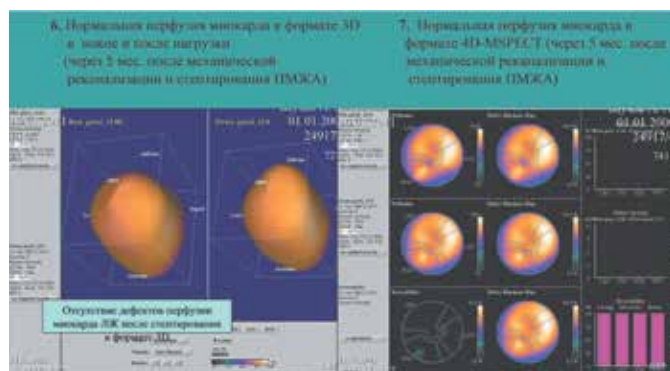


Рис. 5. Нормализация перфузии миокарда через 5 мес. у Ш-ва А.А. после стентирования ПМЖА

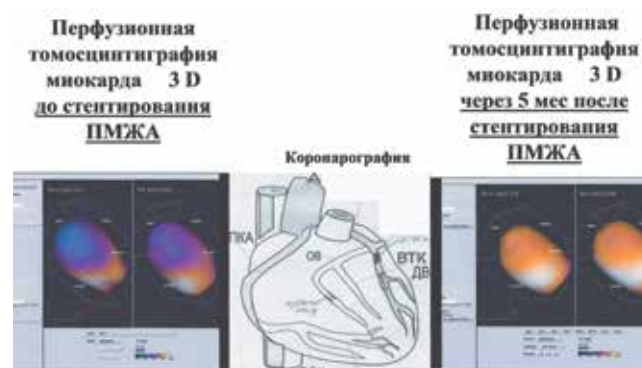


Рис. 6. Перфузия миокарда ЛЖ у пациента Ш-ва А.А. в покое и после нагрузки до стентирования ПМЖА (сцинтиграммы слева от «Коронарографии») и через 5 мес. после стентирования ПМЖА (сцинтиграммы справа от «Коронарографии»)

**Литература:**

1. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р.Г. Оганова. В 4 т. Том 1: главы 1-20. - М.: Рид Элсивер, 2010. - 624 с. - Глава 16. Ядерная кардиология. - С. 383-436.
2. Кардиология / Б. Гриффин, Э. Тополь (ред.); Пер. с англ. - М., «Практика», 2011. - 1248 с.
3. Кардиология: национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 1232 с.
4. Крашутский В.В. Собственная классификация ИБС. - С. 103-104. / в кн.: Крашутский В.В., Белякин С.А., Пырьев А.Н. Гемостаз при тромбгеморрагических осложнениях консервативного и хирургического лечения ишемической болезни сердца. - Курск: Наукком, 2010. - 423 с., ил.
5. Остроумов Е. Н., Котина Е.Д., Слободяник В.В., Тонкошкурова В.В., Тюняева И.Ю., Ермоленко А.Е. Перфузионная томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ, и ресинхронизирующая терапия // Рос. кардиол. журн. - 2011. - № 3 (89). - С. 58-65.
6. Радионуклидные методы диагностики в клинике ишемической болезни и трансплантации сердца / В.И. Шумаков, Е.Н. Остроумов. - М.: Дрофа, 2003. - 224 с.: ил., 8 л. цв. вкл.
7. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / P. Kolh, S. Windecker, F. Alfonso et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2014. - Vol. 46, N 4. - P.517-592.
8. Beanlands R.S, Dawood F, Wen W. et al. Are the kinetics of technetium 99m-methoxyisobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability? // Circulation. - 1990. - Vol. 82. - P. 1802-1814.
9. Belardinelli L., Linden J., Merne R. The cardiac effects of adenosine // Prog. in Cardiovasc. Dis. - 1989. - Vol. 32. - P. 73-97.
10. Bisi G., Sciagra R., Santoro GM, Rossi V., Fazzini PF. Technetium-99m-sestamibi imaging with nitrate infusion to detect viable hibernating myocardium and predict postrevascularisation recovery // J Nucl Med Nov/ - 1995. - Vol. 36(11). - P. 1994-2000.
11. Effect of coronary occlusion and myocardial viability on myocardial activity of technetium-99m-sestamibi / I. Freeman, A.M. Grunwald, S. Hoory et al. // J. Nucl. Med. - 1991. - Vol. 32. - P. 292-298.
12. He ZX, Darcourt J., Guignier A., Ferrari E., Bussiere F, Baudouy M., Morand P. Nitrates improve detection of ischaemic but viable myocardium by thallium-201 reinjection SPECT // J Nucl Med. - Sep 1993. - Vol. 34 (9). - P.1472-1477.
13. Sciagra R., Bisi G., Santoro GM, Agnolucci M, Zoccarato O, Fazzini PF. Influence of the assessment of defect severity and intravenous nitrate administration during tracer injection on the detection of viable hibernating myocardium with data-based quantitative technetium 99m-labelled sestamibisingle photon emission computed tomography // J Nucl Cardiol. - 1996. - Vol. 3. - P. 221-230.
14. Thygesen K., et al. Universal definition of myocardial infarction // Eur Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2525-2538..

**Контакты авторов:**

*Крашутский В.В.*

*e-mail: Zhospital@mail.ru*

**Конфликт интересов:** отсутствует



## ПРИНЦИПАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В ЖУРНАЛЕ «ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: НАУКА И ПРАКТИКА»

**1. Настоящие правила разработаны** на основе рекомендаций Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России, Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), Международной инициативной группы по повышению качества и прозрачности медицинских исследований ЭКВАТОР (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network), а также методических рекомендаций, подготовленных под редакцией Ассоциации Научных Редакторов и Издателей (Обновление инструкции для авторов научных журналов: Методические материалы. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Гаспаряна, О.В. Кирилловой. Пер. с англ. А.В. Бажанова. – СПб.: Сев.-Зап. Ин-т упр. – фил. РАНХиГС, 2015. – 48 с.).

**2. Прежде чем направлять статью в редакцию журнала, пожалуйста, внимательно ознакомьтесь со следующими материалами:**

- Тематическими рубриками и направленностью журнала, изложенными в разделе «Информация о журнале», на сайте госпиталя в сети Интернет [www.3hospital.ru](http://www.3hospital.ru)

- Настоящий журнал «Госпитальная медицина: наука и практика» придерживаются принципов редакционной этики The **Committee on Publication Ethics** (COPE).

### **3. Заявление о подаче статьи.**

Все авторы, указанные в рукописи, должны подписать и направить в редакцию «Заявление о подаче статьи к публикации», бланк, которого можно скачать на сайте [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru). Заявление должно иметь визу руководителей учреждений (или подразделений), в которых проводилась работа.

Фактом подачи статьи авторы подтверждают, что они согласны с перечисленными ниже положениями и принципами.

### **4. Определение авторства.**

Авторами статьи могут быть лица, внесшие существенный вклад в работу, ее доработку или исправление, окончательное утверждение для публикации, а также ответственные за целостность всех частей рукописи. Лица, выполнявшие иную роль в подготовке статьи (специалисты по статистике, языку, технический персонал и др.), могут быть указаны в разделе статьи «Благодарность/Acknowledgments» на русском, английском или обоих языках.

Необходимо указывать доленое участие авторов (Contribution) в написании статьи (на русском и английском языках).

Авторам нужно обязательно указывать ссылки на свой профиль на <http://orcid.org>.

Подробнее информацию об авторстве можно найти на сайте Международного комитета редакторов медицинских журналов по ссылке <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

### **5. Конфликт интересов.**

Авторы обязуются сообщать о любых имеющихся или потенциальных конфликтах интересов. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация, способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Форма для выявления потенциальных конфликтов интересов содержится в «Заявлении о подаче статьи к публикации». Информация о конфликтах интересов или их отсутствии должна быть приведена в статье в разделе «Конфликт интересов/ Conflict of interest» на русском и английском языках. Если конфликт интересов отсутствует, нужно указать: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **6. Плагиат и вторичные публикации.**

Недопустимо использование недобросовестного текстуального заимствования и присвоение результатов исследований, не принадлежащих авторам подаваемой рукописи.

Проверить статью на оригинальность можно при помощи сервисов <https://www.antiplagiat.ru/> (для русскоязычных текстов) и <http://www.plagiarism.org/> (для англоязычных текстов). Редакция оставляет за собой право проверки поступивших рукописей на плагиат. Текстовое сходство в объеме более 20% считается неприемлемым.

Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные в иных изданиях или отправленные в иные издания.

### **7. Авторское право.**

Фактом подачи статьи и сопровождающих файлов (далее – «Произведение») к публикации в журнале автор (а также все авторы данного произведения, если оно создано в соавторстве) согласен с тем, что предоставляет журналу «Госпитальная медицина: наука и практика» исключительное и бессрочное право использования произведения на безвозмездной основе (исключительную, бессрочную и безвозмездную лицензию) на территории России и зарубежных стран в следующих пределах и объёме:

- на публикацию произведения в бумажном и/или электронном формате, производство репринтов произведения, размещение его в сети Интернет, как в открытом, так и платном доступе, отправку метаданных произведения или полных текстов в различные индексирующие базы данных и депозитарии;

- воспроизведение произведения, то есть изготовление одного и более экземпляра произведения или его части в любой материальной форме, в том числе в форме звуко- или видеозаписи. При этом запись произведения на электронном носителе, в том числе запись в память ЭВМ, также считается воспроизведением;

- распространение произведения путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров;

- публичный показ произведения, то есть любая демонстрация оригинала или экземпляра произведения непосредственно либо на экране с помощью пленки, диапозитива, телевизионного кадра или иных технических средств, а также демонстрация отдельных кадров аудиовизуального произведения без соблюдения их последовательности непосредственно либо с помощью технических средств в месте, открытом для свободного посещения, или в месте, где присутствует значительное число лиц, не принадлежащих к обычному кругу семьи, независимо от того, воспринимается произведение в месте его демонстрации или в другом месте одновременно с демонстрацией произведения;

- импорт-экспорт произведения или его частей в любых законных целях как на платной так и на безвозмездной основе оригинала или экземпляров произведения в целях распространения;

- перевод или другая переработка произведения.

- доведение произведения до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения);

- размещение произведения, либо его частей в различных сборниках аналогичных произведений;

- предоставление прав, предусмотренных настоящей статьёй, в полном объёме или в части третьим (физическим и юридическим) лицам, как на платной, так и на безвозмездной основе.

Авторские экземпляры предусмотрены; журнал можно получить также по подписке на бумажный или электронный вариант издания.

**8. Финансирование исследований и публикаций.** В случае если проведение исследования и/или подготовка статьи имели финансовую поддержку, то необходимо указать источник финансирования. Если финансовой поддержки не было, нужно указать на ее отсутствие. Данная информация должна быть представлена на русском, английском или обоих языках после текста статьи в разделе «Финансирование/Funding».

**9. Редакция журнала оставляет за собой право на сокращение** и редактирование присланных статей. Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи в случае ее доработки авторами после рецензирования.

**10. Рукописи, а также сопроводительные документы могут быть поданы в редакцию одним из следующих способов:**

- по электронной почте на адрес, указанный на сайте госпиталя в сети Интернет (Текст статьи подается в формате Microsoft Word, а сопроводительные документы с оригинальными подписями прикрепляются к письму в формате PDF);

- обычной почтой (1 экз. распечатки рукописи с обязательным приложением электронной версии (в формате Microsoft Word) на CD-диске, а также оригиналы всех необходимых сопроводительных документов).

### **11. Сопроводительные документы.** К сопроводительным документам относятся:

- заявление о подаче статьи к публикации (бланк заявления размещен на сайте госпиталя в сети Интернет [www.3hospital.ru](http://www.3hospital.ru));
- копия заключения этического комитета относительно исследования (при необходимости);
- заключение официального бюро переводов о соответствии англоязычного и русскоязычного текстов для авторов, которые хотят опубликовать полный текст статьи и на русском, и на английском языках;
- контрольный лист (бланк размещен на сайте госпиталя в сети Интернет).
- экспертное заключение об отсутствии ограничений на публикацию материала в открытой печати.

### **12. Требования к рукописям, направляемым в журнал.**

**12.1.** Рукопись должна быть проверена на орфографию и грамматику. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman или Arial, размер шрифта 12, с 1,5-интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Вся текстовая часть статьи должна быть записана в 1 файле (титульный лист, резюме, ключевые слова, текст статьи, таблицы, список цитированной литературы, сведения об авторах); файл с текстом статьи должен быть назван по фамилии первого автора статьи (Иванов. Текст). Рисунки и сканы документов записываются отдельными файлами, также содержащими фамилию первого автора (Иванов. Рисунок).

Объем статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений – 3 страницы. Большой объем публикации может быть обсужден с ответственным секретарем журнала.

#### **12.2. Язык статьи.**

К публикации в журнале принимаются рукописи из любых стран на русском и/или английском языках. В случае если статья написана на русском языке, то обязателен перевод метаданных статьи на английский язык (Ф.И.О. авторов, официальное название на английском языке учреждений авторов, адреса, название статьи, резюме статьи, ключевые слова, информация для контакта с ответственным автором, а также пристатейный список литературы (References) – см. ниже).

При желании, авторы могут предоставить полный текст статьи, как на русском, так и на английском языках. Сопровождение перевода заключением любого официального бюро переводов о соответствии англоязычного и русскоязычного текстов обязательно. При наличии полных текстов статей на двух языках – в печатной версии журнала публикуется русскоязычный текст, а в электронной версии оба варианта.

В случае, если авторы не предоставили метаданных статьи на английском языке или перевод некачественный, то редакция прибегает к услугам переводчика самостоятельно (право выбора переводчика остается за редакцией). Некачественные переводы полных текстов не редактируются и не публикуются.

Редколлегия журнала не несет ответственности за качество перевода, но контролируют сохранение достоверности информации, предоставленной авторами на оригинальном языке.

Статьи зарубежных авторов на английском языке могут публиковаться по решению главного редактора журнала без перевода на русский язык (за исключением названия, резюме и ключевых слов) или с полным или частичным переводом (названия и подписи к рисункам, таблицам).

#### **12.3 Титульный лист.** Титульный лист должен начинаться со следующей информации:

- 1) фамилия, инициалы авторов,
- 2) название статьи (для повышения цитируемости рекомендуется не давать в названии статьи географических указаний),
- 3) полное наименование учреждения, в котором работает каждый автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности,
- 4) почтовый индекс учреждения, город, страна;
- 5) контактная информация ответственного автора: Ф.И.О. полностью, ученая степень, звание, должность, учреждение с адресом, адрес электронной почты автора, ответственного за переписку;
- 6) авторские профили на портале <http://orcid.org>.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой

индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом.

**Образец начала титульного листа:**

Рахманин Ю.А.<sup>1</sup>, Зыкова И.Е.<sup>1</sup>, Федичкина Т.П.<sup>1</sup>, Соленова Л.Г.<sup>2</sup>

ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ ВОДНОГО ФАКТОРА В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»

Минздрава России, 119121, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России», 115211, Москва, Россия

Для корреспонденции: Соленова Лия Геннадьевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН, E-mail: lsolenova@mail.ru

For correspondence: Liya G. Solenova, Dr. Sci. Biol., lead researcher of the department of chemical carcinogenesis "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», E-mail: lsolenova@mail.ru

**Information about authors:**

Bunyatyán A.A., <http://orcid.org/0000-0002-5845-588X>

Vyzhigina M.A., <http://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

Nikoda V.V., <http://orcid.org/0000-0001-9605-254X>

**12.4. План построения оригинальных статей.**

Структура оригинальных статей должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion). План построения оригинальных статей должен быть следующим: резюме и ключевые слова на русском языке, резюме и ключевые слова на английском языке, введение; материал и методы; результаты; обсуждение; выводы по пунктам или заключение по желанию авторов, информация о финансовой поддержке работы, гранты, благодарности; указание на конфликт интересов; список цитированной литературы, подрисуночные подписи при наличии рисунков.

Во введении дается краткий обзор релевантных данных, критическая оценка литературы, имеющей отношение к рассматриваемой проблеме, обоснование новизны и значимости исследования в глобальном плане (не только в плане данного города или страны), определяются нерешенные вопросы и ставятся четко сформулированные цели и задачи, поясняющие дальнейшее исследование. Каждое ключевое слово статьи должно найти отражение во введении. Рекомендуется избегать длинных анализов и длинных исторических экскурсов.

Раздел «Материал и методы» должен содержать: где и когда проведено исследование; критерии включения и исключения пациентов, опытных животных...; описание метода исследования (когортное, проспективное, рандомизированное испытание лекарств, ретроспективное, серия наблюдений); детальное описание нового лекарства, метода, модификации, эксперимента, хирургического вмешательства в определенной последовательности; краткое описание протокола (Standard Operating Protocol - SOP).

Настоятельно рекомендуется руководствоваться «Едиными стандартами представления результатов и испытаний Экспертной группы CONSORT» (Consolidated Standards of Reporting Trials), с которыми можно ознакомиться по ссылке:

<http://www.consort-statement.org>

Методы, опубликованные ранее, должны сопровождаться ссылками: автором описываются только относящиеся к теме изменения.

В работах, представляющих результаты научных исследований, должны быть использованы современные методы статистической обработки данных, которые необходимо описать в разделе статьи «Материал и методы».

**Обязательное в статистическом анализе:**

- расчет размера выборки на основе статистической мощности;
- определение нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову или Шапиро-Уилку;
- детальное представление моделей логистического или линейного регрессионного анализа (детерминанты и коварианты); статистический пакет и версия.

Изложение результатов и обсуждения в одном разделе не допускается.

Результаты должны быть ясными и лаконичными. Данные следует представлять в абсолютных чис-

лах и в процентах, должны быть указаны 95% доверительный интервал (95 CI%) и значение *p*. Планки погрешностей требуются на всех точках экспериментальных и расчетных данных с объяснением в тексте того, каким образом эти погрешности были установлены.

В Обсуждении дается убедительное объяснение результатов и показывается их значимость. В случае проведения вычислительных исследований, полученные результаты должны быть сопоставлены с информацией из опубликованных экспериментальных работ, если подобное возможно.

При представлении в печать экспериментальных работ следует руководствоваться «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Помимо вида, пола и количества использованных животных, авторы обязательно должны указывать применявшиеся при проведении болезненных процедур методы обезболивания и методы умерщвления животных. Нужно указать, являются ли приводимые числовые значения первичными или производными, привести пределы точности, надёжности, интервалы достоверности, оценки, рекомендации, принятые или отвергнутые гипотезы, обсуждаемые в статье.

### **12.5. Оформление обзоров**

Оформление обзорных статей осуществляется аналогично оригинальным статьям. Желательно, чтобы составление обзоров соответствовало международным рекомендациям по систематическим методам поиска литературы и стандартам. Резюме обзорных статей должны содержать информацию о методах поиска литературы по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ и другим. В ключевые слова обзорных статей следует включать слово «обзор».

В название систематического обзора должны быть включены слова «систематический обзор». С подробной информацией относительно составления обзоров можно ознакомиться в руководстве PRISMA (Рекомендуемые элементы отчетности для систематического обзора и мета-анализа), доступном по ссылке <http://prisma-statement.org>

### **12.6 Оформление описания клинических наблюдений.**

Клинические наблюдения, оформленные согласно рекомендациям CARE, имеют приоритет. С рекомендациями CARE можно ознакомиться по ссылке

<http://care-statement.org>.

### **12.7. Стандарты.**

Все термины и определения должны быть научно достоверны, их написание (как русское, так и латинское) должно соответствовать «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (2001 г., 2-е издание под ред. В.И. Покровского, изд. «Медицина», <http://www.twirpx.com/file/123175/>). Лекарственные препараты должны быть приведены только в международных непатентованных названиях, которые употребляются первыми, затем в случае необходимости приводится несколько торговых названий препаратов, зарегистрированных в России (в соответствии с информационно-поисковой системой «Клифар-Госреестр» [Государственный реестр лекарственных средств]). Дозы лекарственных средств, единицы измерения физических величин должны быть указаны в системе СИ.

Желательно, чтобы написание ферментов соответствовало стандарту Enzyme Nomenclature (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>)

Желательно, чтобы наследуемые или семейные заболевания соответствовали международной классификации наследуемых состояний у человека («Mendelian Inheritance in Man» [<http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>]).

Названия микроорганизмов должны быть выверены в соответствии с изданием «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского <http://www.webmedinfo.ru/medicinskaya-mikrobiologiya-pozdeev-o-k-pokrovskij-v-i.html>). Написание Ф.И.О., упоминаемых в тексте, должно соответствовать списку литературы.

Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении). Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т. д. Тип приборов, установок следует водить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали

спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы.

### **12.8. Авторские резюме.**

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме должно излагать только существенные факты работы, не содержать общих слов. Для оригинальных статей обязательна структура резюме, повторяющая структуру статьи и включающая введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение (выводы). Однако: предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Резюме должно начинаться с информации, содержащейся на титульном листе. Объем текста авторского резюме должен быть **строго** от 200 до 250 слов.

Резюме должно сопровождаться несколькими ключевыми словами или словосочетаниями, отражающими основную тематику статьи и облегчающими классификацию работы в компьютерных поисковых системах. Ключевые слова перечисляются через точку с запятой. В конце перечисления ставится точка.

Резюме и ключевые слова должны быть представлены как на русском, так и на английском языках. Ключевые слова на английском языке должны быть взяты из организованного словаря Medline (MeSH, Emtree...). При переводе фамилий авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>. Англоязычные авторы указываются в формате John Y. Smith. В отношении организации(ий) важно, чтобы был указан официально принятый английский вариант наименования.

### **12.9. Требования к рисункам.**

*Общие вопросы.* Каждое изображение подается отдельным файлом. Файлы с графическими изображениями должны иметь логические имена (Иванов.Рисунок 1).

Подписи к изображениям должны быть сгруппированы и даны отдельно.

Следует использовать единую систему буквенных обозначений и масштабирования изображения.

Следует последовательно нумеровать изображения в тексте.

Максимальный размер рисунка: ширина 180 мм, высота 230 мм.

В изображении следует применять шрифты: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol или схожие с ними шрифты.

Надписи в рисунках следует, по возможности, заменять цифровыми или буквенными обозначениями, объясняемыми в тексте статьи или в подписях к рисункам. Ссылки на рисунки (и таблицы) даются в тексте статьи, а их местоположение (по первому упоминанию) указывается на левом поле.

*Форматы.* Черно-белые штриховые рисунки: формат файла – TIFF (расширение \*.tiff), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, Adobe Illustrator и т. п.); режим – bitmap (битовая карта); разрешение 600 dpi (Adobe Fotoshop); возможно использование сжатия LZW или другого.

Черно-белые тоновые рисунки (grayscale), цветные тоновые рисунки (RGB, CMYK)

формат файла–tiff (расширение .tiff) разрешение 300 dpi (Adobe Fotoshop)

Векторная графика: расширение ai., созданные в Adobe Illustrator CS6.

Если электронное графическое изображение создано в приложении Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel), то его следует представлять по принципу «как есть» в том же формате.

*Не следует присылать:*

- файлы, которые отформатированы для показа на экране (например, GIF, BMP, PICT, WPG); они, как правило, имеют низкое разрешение и ограниченный набор цвета;

- файлы с очень низким разрешением;

- трехмерные изображения;

- рисунки, опубликованные ранее в других работах авторов. Редакция оставляет за собой право проверки рисунков на плагиат через Google Images.

**12.10. Подписи к рисункам и фотографиям.** Подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе и даются на отдельной странице после списка литературы (все). Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение.

**12.11. 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 долж-

ны соответствовать цифрам в тексте. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

**12.12. Математические формулы.** Математические уравнения следует представлять как редактируемый текст, а не в виде изображений. Переменные следует обозначать курсивом. Уравнения следует нумеровать по порядку.

### **12.13. Библиографические списки.**

В журнале применяется Ванкуверский стиль цитирования (в списке литературы ссылки нумеруются не по алфавиту, а по мере упоминания в тексте независимо от языка, на котором дана работа).

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — не более 15. Минимальное число источников в списке литературы – 10. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются цифрами в квадратных скобках. Количество цитируемых источников может дополнительно обсуждаться с ответственным секретарем журнала.

Необходимо убедиться в том, что все ссылки, приведенные в тексте, присутствуют в списке литературы (и наоборот).

Библиография должна содержать помимо основополагающих работ публикации за последние 5 лет, прежде всего статьи из журналов, ссылки на высоко цитируемые источники, в том числе из Scopus и Web of Science. Ссылки должны быть проверяемыми.

Каждый научный факт должен сопровождаться отдельной ссылкой на источник. Если в одном предложении упоминается несколько научных фактов, после каждого из них ставится ссылка (не в конце предложения). При множественных ссылках они даются в порядке хронологии [5-9].

**Названия журналов** в сокращенном виде должны даваться в соответствии с List of Title Word Abbreviations (перечень сокращений названий):

<http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa>

Ссылки на интернет-источники должны быть надежными и долговечными. Как минимум, следует давать полный URL-адрес и дату, когда ссылка стала доступной. Также следует дать любую иную дополнительную информацию, если таковая известна: DOI, имена авторов, даты, ссылки на источники публикации и т. д.

Не следует ссылаться на неопубликованные, ретрагированные (отозванные из печати) статьи. Не допустимо самоцитирование, кроме случаев, когда это необходимо (в обзоре литературы не более 3 – 5 ссылок).

Не следует ссылаться на диссертации, а также авторефераты диссертаций, правильнее ссылаться на статьи, опубликованные по материалам диссертационных исследований.

**Документы** (Приказы, ГОСТы, Медико-санитарные правила, Методические указания, Положения, Постановления, Санитарно-эпидемиологические правила, Нормативы, Федеральные законы) нужно указывать не в списках литературы, а сносками в тексте.

**Библиографическое описание книги** (после ее названия): город (где издана); после двоеточия название издательства; после точки с запятой год издания. Если ссылка дается на главу книги: (авторы); название главы; после точки ставится «В кн.:" или «In:" и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные.

**Библиографическое описание статьи из журнала:** автор(ы); название статьи; название журнала; год; том, в скобках номер журнала, после двоеточия цифры первой и последней страниц. При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.»); если упоминаются редакторы, после фамилии И.О., после запятой, следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»

Учитывая требования международных систем цитирования, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), и отдельным блоком тот же список литературы (**References**) в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные.

При ссылке на переводные источники в References нужно ссылаться на оригинал.

Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите. Транслитерируются фамилии авторов и русскоязычные названия источников. Переводятся на английский язык названия статей, монографий, сборников статей, конференций с указанием после выходных данных, которые даются цифрами, его языка (in Russian). Название источника выделяется курсивом.

Список литературы в латинице может готовиться с помощью систем транслитерации свободного досту-

па (<http://www.translit.ru>) и переводчика Google. Вручную делать транслитерацию не допускается в целях избегания ошибок. Поскольку возможны различные варианты транслитерации фамилий, при подготовке ссылок на статьи, рекомендуется использование данных с сайтов [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru) или [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

#### **12.14. Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.**

На сайте <http://www.translit.ru> можно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

1) Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии, кроме названия книги или статьи, на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2) Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3) Переводим с помощью переводчика Google название статьи, монографии, сборника, конференции и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования.

4) Объединяем описания в транслите и переводное, оформляя в соответствии с принятыми правилами. При этом необходимо раскрыть место издания (например, Moscow) и, возможно, внести небольшие технические поправки.

5) В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

#### **Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи:**

##### **Описание русскоязычного варианта статьи из журнала:**

Krasovskiy G.N., Yegorova N.A., Bykov I.I. Methodology of harmonizing hygienic standards for water substances, and its application to improving sanitary water legislation. *Vestnik RAMN*. 2006; 4: 32-6. (in Russian)

##### **Описание русскоязычной книги (монографии, сборника):**

Pokrovskiy V.M., Korot'ko G.F., eds. *Human Physiology*. [Fiziologiya Cheloveka]. 3rd ed. Moscow: Meditsina; 2013. (in Russian)

Latyshev V.N. *Tribology of Cutting. vol.1: Frictional Processes in Metal Cutting*. Ivanovo: Ivanovo St. Univ.; 2009. (in Russian)

##### **Описание материалов конференций:**

Sukhareva O.Yu., Galitsina N.A., Shestakova M.V. *Retrospective evaluation of the factors that predict the development of type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance. Fifth All-Russian Congress of Diabetes. [Pyatyy Vserossiyskiy diabetologicheskiy kongress]*. Moscow; 2010: 123. (in Russian)

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. Features of the design of field development with the use of hydraulic fracturing. In: *New Energy Saving Subsoil Technologies and the Increasing of the Oil and Gas Impact: Proceedings of the 6th International Symposium*. Moscow; 2007: 267-72. (in Russian)

##### **Описание Интернет-ресурса:**

APA Style (2011). Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

##### **Описание патента:**

Palkin M.V. *The Way to Orient on the Roll of Aircraft with Optical Homing Head*. Patent RF N 2280590,; 2006. (in Russian)

#### **Примеры оформления ссылок на литературу для русскоязычной части статьи**

##### **Журнальные статьи:**

Веркина Л.М., Телесманич Н.Р., Мишин Д.В., Ботиков А.Г., Ломов Ю.М., Дерябин П.Г. и др. Конструирование полимерного препарата для серологической диагностики гепатита С. *Вопросы вирусологии*. 2012; 1: 45-8.

Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). *Пульмонология*. 2010; Прил. 1: 3-8.

Aiuti A., Cattaneo F., Galimberti S., Benninghoff U., Cassani B., Callegaro L. et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(5): 447-58.

Glaser T.A. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002; 58(12, Suppl. 7): S6-12.

Coudray-Meunier C., Fraisse A., Mokhtari C., Martin-Latil S., Roque-Afonso A-M., Perelle S. Hepatitis A virus subgenotyping based on RT-qPCR assays. *BMC Microbiology*. 2014; 14: 296. Doi: 10.1186/s12866-014-0296-1.

##### **Книги:**

Медик В.А. *Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения*. М.:



Медицина; 2003.

Воробьев А.И., ред. *Руководство по гематологии*. 3-е изд. М.: Ньюдиамед; 2005; т.3.

Радзинский В. Е., ред. *Перионеология: Учебное пособие*. М.: РУДН; 2008. 78 с.

Beck S., Klobes F., Scherrer C., eds. *Surviving globalization? Perspective for the German Economic Model*. Berlin: Springer; 2005.

Michelson A.D., ed. *Platelets*. 2<sup>nd</sup> Ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007.

#### Главы в книге:

Иванова А.Е. Тенденции и причины смерти населения России. В кн.: Осипов В.Г., Рыбаковский Л.Л., ред. *Демографическое развитие России в XXI веке*. М.: Экон-Информ; 2009: 110-31.

Silver R.M., Peltier M.R., Branch D.W. The immunology of pregnancy. In: Creasey R.K., Resnik R., eds. *Maternal-fetal Medicine: Principles and Practices*. 5th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004: 89-109.

#### Материалы научных конференций:

*Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы научно-практической конференции*. Санкт-Петербург, 8 июля 2009 г. СПб.; 2009.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: *Материалы IV Российского форума «Мать и дитя»*. М.; 2000; ч. 1: 516-9.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. *Germ Cell Tumours V: Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*. 2001, Sept. 13-15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

#### Электронные источники:

Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций № 66/288. Будущее, которого мы хотим. 27 июля 2012 года. Available at: <http://www.uncsd2012.org/thefuturewewant.html>; <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N11/476/12/PDF/N1147612.pdf?OpenElement>

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am. J. Nurs.* 2002; 102 (6). Available at: <http://www.psu.edu/journal/2011/4/2560.phtml>. 10

**Программное обеспечение для формирования ссылок.** В настоящее время существует ряд сервисов для формирования ссылок. Ниже приведен ряд примеров таких сервисов:

- <http://sci-hub.org/>

- <https://www.mendeley.com/>

- <http://endnote.com/>

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

**Дополнительные материалы.** Редакция журнала принимает от авторов статей любые видео- и аудиоматериалы, призванные помочь читателям более полно раскрыть и понять научное исследование. Это могут быть краткие презентации в стиле вебинара, видеозапись эксперимента или медицинской манипуляции. Дополнительные материалы могут быть размещены в электронной версии журнала.

**12.15. Информация для РИНЦ.** 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, ученая степень, ученое звание, должность, название организации, почтовый индекс, город, страна, e-mail для контактов с авторами статьи (можно один e-mail на всех авторов).

**12.16. Апелляция.** Авторы имеют право обжалования редакторских решений относительно принятия или отклонения статей. Вариант апелляции опубликован издательством «Медицина» - см. по ссылке:

[http://medlit.ru/static/pages/files/00%20General/20140711\\_appeal\\_ru.pdf](http://medlit.ru/static/pages/files/00%20General/20140711_appeal_ru.pdf)

**12.17. Изъятие статей.** Изъятие уже опубликованной статьи является крайней мерой и применяется в случае вскрытия фактов, которые не были известны в ходе рецензирования:

- выявление фактов нарушения законодательства и диффамации;

- обнаружение ложных или неточных данных, особенно таких, использование которых может создать риск для здоровья;

- объема заимствований более 20%.

**12.18.** С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, в частности этических вопросов, можно ознакомиться на сайте [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org).

