

**ФГБОУ ВО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.  
ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**Чередниченко Михаил Владимирович**  
**ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ СТЕРНАЛЬНОЙ  
ИНФЕКЦИИ В КАРДИОХИРУРГИИ**

Специальность: 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н., проф. С.С. Дунаевская

Научный консультант:  
д.м.н., доц. В.А. Сакович

Красноярск - 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....		4-10
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....		11-33
1.1.	Современные представления об этиологии и патогенезе осложненного течения послеоперационного периода при проведении стернотомии в кардиохирургии .....	11-24
1.2.	Современные диагностические возможности оценки свободно-радикальных реакций и их клиническое значение.....	24-29
1.3.	Возможности коррекции нарушений свободно-радикальных процессов в организме .....	29-33
Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....		34-51
2.1.	Характеристика материала исследования .....	34-41
2.2.	Характеристика методов исследования.....	41-47
2.2.1	Общеклинические лабораторные методы исследования .....	41-43
2.2.2	Хемилюминесцентный анализ крови.....	43-44
2.2.3	Инструментальные методы исследования.....	44-47
2.3	Комплексное лечение кардиохирургических больных с развившейся стернальной инфекцией .....	47-50
2.3.1	Применение препарата мексидол.....	49-50
2.4	Статистический анализ данных.....	50-51
Глава III. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СТЕРНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОГНОЗА .....		52-61
3.1.	Определение факторов риска развития стернальной инфекции.....	52-58
3.2.	Разработка способа прогноза риска развития стернальной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля.....	58-61

Глава IV. ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ РАЗВИТИИ СТЕРНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ .....		62-76
4.1	Особенности показателей хемилюминесцентной реакции у пациентов кардиохирургического профиля, перенесших стернотомию .....	62-76
Глава V. ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ .....		77-85
5.1	Оценка влияния препарата мексидол на функциональное состояние нейтрофилов in vitro при развитии стернальной инфекции.....	77-80
5.2	Оценка влияния препарата мексидол на функциональное состояние нейтрофилов in vivo при развитии стернальной инфекции.....	80-85
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	86-99
	ВЫВОДЫ .....	100
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
	Список сокращений и условных обозначений .....	102
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103- 121

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Сердечно-сосудистые заболевания стоят на первом среди причин смертности и инвалидизации населения. Ежегодно в мире выполняется большое количество кардиохирургических операций и число их неуклонно растёт (Balachandran S. 2019, Issayeva A. et al. 2019). Одним из доступов при проведении кардиохирургических операций является срединная стернотомия, которая применяется в среднем при 60 тысячах операций в Российской Федерации. Всего количество операций с использованием данного доступа намного больше, так как применяется и в торакальной хирургии (Бокерия Л.А. и соавт. 2016, Черняк А.Л. И соавт. 2021, Hawkins RB. et al. 2019)

Несмотря на снижение частоты возникновения раневых инфекций грудины до 1-4%, проблема является достаточно актуальной. Поверхностная раневая инфекция, включающая только кожу и подкожную клетчатку, встречается с частотой от 0,5% до 8%, смертность достигает от 0,5% до 9%. Глубокая раневая инфекция грудины (медиастенит) возникает в среднем в 1% случаев (Протасевич А.И. и соавт. 2016, Попов В.А. и соавт. 2020).

В развитии стеральной инфекции важную роль играют следующие факторы риска: нестабильность грудины и движения грудины в раннем послеоперационном периоде, приводящие к диастазу стернотомной раны, длительность операции более 8 часов, недостаточная перфузия тканей, индекс массы тела (ИМТ) более 25, таким образом актуальным является разработка системы прогнозирования и изучения силы влияния факторов риска при данной патологии (Хубулава Г.Г. и соавт. 2018, Шихвердиев Н.Н. и соавт. 2017).

Развитие стеральной инфекции характеризуется формированием окислительного стресса, обусловленного изменениями свободно-радикальных процессов. В основе данного состояния является генерация свободных радикалов, повреждающих митохондриальные мембраны, что

приводит к нарушению энергетического потенциала клетки. Происходит угнетение окислительного фосфорилирования и дезэнергизация митохондриального матрикса, что приводит к развитию окислительного стресса. Известно, что мембрана митохондрий на 75% состоит из белков различных фракций, и именно они являются первичными мишенями для активных форм кислорода (АФК) в митохондриях (Савченко А.А. и соавт. 2017, Ibarra-Silva E. et al. 2020).

Прогностически важным фактором благоприятного течения послеоперационного периода является достаточная генерация АФК, а также адекватный ответ на стандартный стимул. Получены данные о влиянии АФК на элиминацию организма и участие в иммунной защите. Одним из диагностически значимых способов оценки генерации АФК является хемилюминесцентный метод, эффективность которого повышается при использовании активаторов хемилюминесценции, таких как люминолол и люциноген (Хачатрян А.Г. 2014).

Таким образом, проведение хемилюминесцентного анализа позволяет оценить особенности изменений свободно-радикальных процессов в развитии стернальной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля.

### **Степень разработанности темы исследования**

Раневые осложнения со стороны стернотомической раны являются существенной проблемой кардиохирургии, обусловлены стабильной заболеваемостью, смертностью и несомненно финансовой нагрузкой на бюджет медицинской организации. Несмотря на значительные клинические и экономические последствия раневых инфекций грудины, в настоящее время в кардиохирургии нет конкретных рекомендаций по профилактике и лечению раневых инфекций грудины. Диагностика факторов риска и проведение профилактических мер против развития раневой инфекции должны быть в центре внимания лечебных мероприятий.

**Цель исследования:** улучшение результатов раннего прогнозирования и профилактики развития стеральной инфекции в кардиохирургии.

#### **Задачи исследования**

1. Определить частоту встречаемости и значимость факторов риска в развитии стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля.
2. Разработать способ прогнозирования риска развития стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля.
3. Изучить особенности изменений показателей хемилюминесцентной реакции у пациентов при развитии стеральной инфекции.
4. Оценить влияние препарата мексидол на функциональное состояние нейтрофилов *in vitro* у пациентов при развитии стеральной инфекции.
5. Определить эффективность применения препарата мексидол в комплексном лечении пациентов кардиохирургического профиля после проведенной стернотомии.

#### **Научная новизна исследования**

Установлено, что значимыми факторами риска развития стеральной инфекции являются ИМТ более 25, наличие у больного заболеваний легких, выполнение операции в экстренном порядке, длительность операции более 250 минут, использование кардиотропной поддержки и длительность использования аппарата искусственного кровотока более 120 минут.

В раннем послеоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля зарегистрировано увеличение продукции активных форм кислорода, что позволяет судить о повышении резервных метаболических возможностей нейтрофильных гранулоцитов, предположительно при развитии операционного стресса реакция формирования активных радикалов кислорода в нейтрофильных гранулоцитах идет в большей степени по миелопероксидазному пути. Однако, при развитии стеральной инфекции выявлено снижение продукции активных форм кислорода.

Разработан способ прогноза риска развития стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля, основанный на учете ряда анамнестических и интраоперационных данных, обладающий высокой диагностической ценностью.

Включение мексидола в комплексную терапию пациентов кардиохирургического профиля оказало значимое увеличение удельной продукции АФК, индекса активации хемилюминесцентной реакции и показателя удельной продукции АФК лейкоцитами, что в свою очередь оказало значимое влияние на снижение количества глубоких форм стеральной инфекции.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования расширяют представления о патогенезе развития стеральной инфекции и обосновывают необходимость прогнозирования риска развития стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля, что позволяет персонифицировать тактику лечения больного в предоперационном периоде.

Представлено патогенетическое обоснование применения антиоксидантной и мембраностабилизирующей терапии препарата Мексидол *in vitro*, влияющей на интенсивность генерации АФК крови.

Установлено позитивное влияние препарата Мексидол в комплексной послеоперационной терапии пациентов кардиохирургического профиля, с высоким риском развития стеральной инфекцией.

### **Методология и методы исследования**

Было выполнено ретро- и проспективное клиническое исследование. Клиническое исследование выполнено у 160 пациентов обоего пола с проведенной операцией на сердце, с операционным доступом срединная стернотомия в возрасте до 77 лет. Предметом исследования стала оценка показателей люминол- и люцигенинзависимой хемилюминесцентной реакции, в зависимости от течения послеоперационного периода и определении эффективности применения терапии препаратом мексидол.

Исследование выполнено с учетом принципов доказательной медицины. Полученные данные обработаны с использованием стандартных методов статистического анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Факторами риска развития стеральной инфекции являются ИМТ более 25, наличие у больного заболеваний легких, выполнение операции в экстренном порядке, длительность операции более 250 минут, использование кардиотропной поддержки и длительность использования аппарата искусственного кровотока более 120 минут. На основе факторного анализа был разработан способ прогноза риска развития стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля.

2. Предикторами неблагоприятного течения послеоперационного периода при анализе изменений показателей хемилюминесцентной реакции являются показатели интенсивности реакции, площади под кривой, определяющей общее количество квантов, времени выхода на пик реакции и удельной продукции АФК фагоцитами.

3. Действие препарата мексидол *in vitro* и *in vivo* оказывает влияние на функциональное состояние нейтрофилов и увеличивает следующие показатели хемилюминесцентной реакции: площадь под кривой, время выхода на пик реакции, удельную продукцию АФК лейкоцитами и фагоцитами.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности полученных результатов подтверждается репрезентативными выборками, собранными для выполнения исследования, корректным формированием опытных и контрольной групп, современными инструментальными и лабораторными методами, методами хемилюминесцентного и биоинформатического анализа данных.

Основные положения работы представлены на VII Съезде хирургов Сибири (Красноярск, 13-14 ноября 2019 г).

### **Уровень внедрения**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений КГБУЗ «Краевая клиническая больница» города Красноярск и Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии. Отдельные теоретические и прикладные положения работы внедрены в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой хирургии ИПО и кафедры общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России для специальностей «Лечебное дело» и «Педиатрия».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 научных статей, из которых 4 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в МБЦ (Scopus) – 1 статья. Получено положительное решение формальной экспертизы заявки на изобретение № 2022106260/14(013101) от 11.03.2022 «Способ прогноза риска развития стерильной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля».

### **Личный вклад соискателя**

Автором лично проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по тематике диссертационного исследования. Автор лично осуществлял сбор клинического и биологического материалов, принимал непосредственное участие в клиническом обследовании и лечении больных. Автор принимал непосредственное участие в выполнении хемилюминесцентного анализа на базе Института вычислительного моделирования Сибирского отделения Российской академии наук (к.б.н., старший научный сотрудник Макарская Г.В.). Диссертант самостоятельно статистически обрабатывал данные, анализировал и обобщал полученные результаты.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационное исследование изложено на 121 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5-и глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Список литературы включает 155 источников, из них 83 – на русском и 72 – на иностранных языках. Текст иллюстрирован 20 таблицами и 10 рисунками.

Исследовательская работа выполнена на базах кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана и кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии ИПО ФГБОУ ВО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, на базах КГБУЗ «Краевая клиническая больница» города Красноярска и Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии.

## Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе осложненного течения послеоперационного периода при проведении стернотомии в кардиохирургии

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее место среди причин смертности и инвалидизации населения во всем мире. Увеличивается количество операций кардиохирургического профиля, что несомненно позволяет улучшить качество и продолжительность жизни [12, 82, 112, 115, 122, 134, 140].

Распространенным доступом при проведении кардиохирургических операций является срединная стернотомия, которая применяется в среднем при 60 тысячах операций в Российской Федерации. Всего количество операций с использованием данного доступа намного больше, так как применяется и в торакальной хирургии. Специфическими гнойно-воспалительными осложнениями при срединной стернотомии являются развитие медиастенита, остеомиелита грудины и ребер, которые встречаются с частотой в 6% от общего количества операций. Наиболее грозным осложнением является медиастенит, летальность при котором достигает 47%. В первый год разность в проценте выживаемости пациентов с неосложненным и осложненным течением послеоперационного периода составляет 15%. 10-летняя выживаемость пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода составляет 70%, в то время как после развившегося стерномедиастенита достигает всего 39%. По данным литературы медиастенит осложняет послеоперационный период в кардиохирургии в среднем от 1 до 8% случаев [2, 31, 48, 55, 79, 101, 111, 121, 135, 138, 143].

Доказанными факторами риска развития стеральной инфекции являются пол (женский), ожирение, сахарный диабет, хронические обструктивные заболевания легких, остеопороз, атеросклероз и инфекционный эндокардит. К интраоперационным факторам риска относят шунтирование коронарных артерий, применение внутренней грудной артерии, длительность оперативного вмешательства и искусственной вентиляции легких, рестернотомии. Уделяется большое внимание оперативному доступу, ассиметричная стернотомия в трети случаев по данным А.А. Вишневого и соавторов приводит к развитию раневой инфекции в послеоперационном периоде. Причиной выполнения ассиметричной стернотомии является патология и деформация грудино-реберного комплекса, узкая грудина, воронкообразная или килевидная грудина. Фактором риска развития осложненного течения после стернотомии является остеосинтез грудины стальной проволокой, частота развития осложнений составляет 52,2% [1, 39,75, 95, 102, 113, 139, 148].

Также, в некоторых исследованиях приводится классификация факторов риска развития неблагоприятного течения послеоперационного периода при проведении срединной стернотомии. К предоперационным факторам риска относят в первую очередь коморбидность сочетающаяся с наличием сахарного диабета у пациента, риск гнойно-воспалительных осложнений возрастает в 0,21-3,02 раза. Повышение индекса массы тела или ожирение увеличивает риск формирования стерномедиастенита в 2,0-3,2 раза, данный показатель напрямую коррелирует со степенью ожирения. Следующий по значимости фактор риска – хроническая обструктивная болезнь легких, в патогенезе развития инфекционных осложнений играет гипоксия тканей и также длительный прием глюкокортикостероидов пациентами в анамнезе. Также, при данной патологии развивается нестабильность грудины в раннем послеоперационном периоде, вследствие кашлевого синдрома, что приводит к ослаблению и прорезыванию швов грудины. Длительное курение повышает риск развития стерномедиастенита в

3,27 раза, что также связано с нестабильностью грудины. Перечисляются следующие заболевания негативно влияющие на течение послеоперационного периода: остеопороз, заболевания периферических артерий, хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность. Пожилой и старческий возраст также относят к факторам риска. Экстренность операции повышает риск развития гнойно-воспалительных осложнений. А также психоэмоциональный фон у пациента, наличие тревожности, депрессии негативно сказывается на течении послеоперационного периода [13, 62, 86, 107, 120, 144, 151].

Интраоперационные факторы в свою очередь делятся на следующие группы: оперативный доступ, хирургический прием, завершение операции. К первой группе относится ассиметричная стернотомия. Которая увеличивает риск развития осложнений в 3,6 раза. Ко второй группе относят применение длительного искусственного кровообращения, выполнение баллонной контрпульсации аорты. Возникновение кровотечения из ткани грудины и использование костного воска с целью его остановки, данный прием приводит к угнетению активности остеобластов и снижает скорость костной регенерации. Активное применение электрокоагуляции нарушает микроциркуляцию в тканях приводя к замедлению процессов репарации и способствующее возникновению воспалительного процесса. Профилактикой данного фактора риска по мнению исследователей является использование во время операции точечной коагуляции. При выполнении коронарного шунтирования фактором риска может явится трансплантант. Использование аутовены технически удобно, вена достаточно эластична и имеет необходимую длину, однако при длительном функционировании подвергается дегенеративным изменениям. Применение внутренней грудной артерии считается наиболее оптимальным для коронарных артерий, однако в ходе проведенных исследований было выявлено, что забор внутренней грудной артерии приводит к деваскуляризации ткани грудины. Бимаммарное шунтирование повышает риск развития инфекции в 3,2 раза. Однако,

использование скелетированного забора маммарной артерии позволяет сохранить коллатеральное кровоснабжение ткани грудины, и таким образом снизить риск развития инфекции и создать условия для благоприятного заживления грудины и снизить риск развития гнойно-воспалительной инфекции до 0,9% [14, 61, 74, 98, 109, 114, 145].

Факторы риска, связанные с завершением операции, обусловлены выбранным методом остеосинтеза грудины. Основные требования к успешному остеосинтезу следующие: надежная фиксация грудины, оптимальное сопоставление краев грудины, создание давления на костную ткань, снижение подвижности краев грудины. Наиболее распространенным в клинической практике способом наложения шва грудины являются проволочные стальные лигатуры, несмотря на распространенность обладают рядом недостатков: формируется ишемия зоны кости в месте фиксации, невозможно полное сопоставление краев грудины, прорезывание швов, разрыв шовного материала или ослабление узла лигатуры. На сегодняшний день разработаны современные импланты и шовный материал для проведения остеосинтеза, однако все они имеют недостатки и не являются идеальным способом фиксации [15, 48, 110].

В группе послеоперационных факторов риска развития гнойно-воспалительных осложнений важную роль отводят раннему послеоперационному кровотечению, повышающему риск в 3,1-5,4 раза. В исследовании Л.А. Бокерии было выявлено, что рестернотомия по поводу возникшего кровотечения не только ухудшает качество послеоперационного периода, но и увеличивает летальность в 3 раза. Длительное пребывание пациента в палате реанимационного отделения увеличивает риск развития стерномедиастенита в 1,2 раза. Продленная ИВЛ оказывает влияние на стабильность грудины и увеличивает риск развития гнойных осложнений, а также непрямой массаж сердца, послеоперационная пневмония, применение антиагрегантов и бетаблокаторов. Высокий риск развития стерномедиастенита возможен при наложении трахеостомы за счет высокой

контаминации раны через трахеостомическую рану, наиболее часто высеваемой флорой является грибковая [12, 60, 88, 96, 129, 146].

Одним из факторов риска, описанным в литературе, является сочетанный клапанный порок, приводящий в послеоперационном периоде к увеличению экссудата в ране и развитию раневой инфекции в 75% случаев [59, 85, 97, 119, 147].

Отдельного внимания заслуживает вопрос о повторных вмешательствах, рестернотомий. Наиболее часто необходимость в ней возникает при развитии ранних послеоперационных кровотечений, требующих проведения ревизии раны и осуществления окончательного гемостаза. После рестернотомии увеличивается не только риск развития гнойно-воспалительных осложнений, но и длительность нахождения больного в стационаре, также известно, что летальность увеличивается в 3 раза. При проведении аортокоронарного шунтирования гнойно-воспалительные осложнения возникают у 4% пациентов, при этом летальность достигает 25% [8, 65, 137].

Одним из факторов риска неблагоприятного течения послеоперационного периода является болевой синдром. Боль в раннем послеоперационном периоде испытывает до 75% больных, при этом болевые ощущения средней интенсивности отмечают 29,7% пациентов и высокой интенсивности у 10,9%. Субъективно качеством обезболивания в послеоперационном периоде в среднем не удовлетворен 41% пациентов. Наличие послеоперационной боли усиливает проявления операционного стресса, снижает выброс катаболических гормонов, приводит к развитию гиперметаболизма и иммуносупрессии [11, 19, 29, 45, 52, 58, 66, 123].

Общепризнано оценивать операционный стресс как физиологическую реакцию организма на повреждение, однако в последнее время данная концепция оспаривается исследователями. Снижение выраженности проявлений операционного стресса влияет на благоприятное течение послеоперационного периода и достигается адекватной анестезией и

анальгезией. Использование нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов ЦОГ-2 оказывает незначительное влияние на эндокрино-метаболический ответ организма на повреждение. Наркотические анальгетики также не оказывают значимого воздействия на операционный стресс. Выполнение центральной нейрональной блокады оказывает выраженный эффект с продолжительностью до 2 суток. Таким образом, эффективная послеоперационная анестезия является важным звеном в ходе лечебных мероприятий у пациента после операции. В европейских клиниках обезболивание осуществляют с применением нестероидных противовоспалительных средств и в более редких случаях применяя наркотические анальгетики, учитывая все побочные эффекты от применения. Доказан клинический эффект от выполнения перидурального блока в раннем послеоперационном периоде. Хорошие анальгезирующие эффекты дает пролонгированная комбинированная анестезия, позволяющая снизить проявления операционного стресса. Так, анестезиологам известно что при стернотомическом открытом доступе боли в послеоперационном периоде у пациентов высокой интенсивности и обусловлены большой операционной травмой. Купированию постстернотомной боли уделяется большое внимание, для избежания развития синдрома хронической боли и развития бронхолегочных осложнений. Также, при выраженном болевом синдроме происходит усиление адренергической стимуляции, приводящей в свою очередь к ишемии миокарда и риску развития инфаркта миокарда. Наиболее сильные боли пациенты отмечают в первые двое суток после операции и согласно визуальной аналоговой шкале оценивают на 1,08 балла, а уже на третьи сутки на 0,67 балла. Данные баллы рекомендовано использовать как вариант нормы течения послеоперационного периода, при усилении боли прогнозируются послеоперационные осложнения с высоким риском. При проведении анальгезирующей терапии важен выбор не только фармакологического препарата, но и способ его введения, не только

парентеральное введение, но и в эпидуральное пространство либо эндолимфатическое введение [10, 18, 20, 30, 46, 53, 67, 72, 78, 87].

Одним из способов профилактики развития гнойно-воспалительных осложнений при проведении срединной стернотомии является активное применение миниинвазивных оперативных вмешательств. Мини-стернотомия приводит к снижению количества послеоперационных осложнений, ранней активации больного, сокращения койко-дня и как следствие повышение качества жизни пациента, а также уменьшения процента летальности. Впервые мини-стернотомия была выполнена в 1996 году Lawrence Cohn при проведении протезирования митрального и аортального клапанов. Затем была внедрена J.G. Byrne и соавторами Т-образная малоинвазивная верхняя стернотомия при протезировании аортального клапана. Количество гнойно-воспалительных осложнений сократилось до 6%, средний койко-день составил 7 суток и летальность уменьшилась до 5,9% [3, 43, 83, 89].

Миниинвазивные вмешательства активно внедряются и в торакальной хирургии, применяется видеоторакоскопия, торакотомия из срединного доступа и мини-торакотомия с применением видеоторакоскопии. Использование миниинвазивных доступов связано с меньшей травматичностью, как следствие быстрой реабилитацией больных, уменьшением сроков госпитализации и что также немаловажно косметический эффект. Преимуществом мини-торакотомии является отсутствие в необходимости применения дорогостоящей техники, возможность применения тактильных манипуляций, а недостатком как отмечают многие авторы ограниченность операционного поля [44, 73, 84].

В кардиохирургии показанием к мини-стернотомии является клапанная патология сердца, противопоказанием – комбинация клапанной патологии сердца и ишемической болезни сердца. Однако, в дальнейшем показания к данному доступу расширились, это – формирование проксимальных

анастомозов, в частности нисходящий отдел аорты и левой подмышечной артерии [25, 54, 81, 132].

Однако наиболее распространенным в кардиохирургии сохраняется доступ при проведении срединной стернотомии. После проведения стернотомии в ткани костного мозга развивается реактивное воспаление, что приводит к отеку и нарушению микроциркуляции в ткани грудины. Развивается стерномедиастенит, в основе которого лежит некроз грудины с формированием секвестров и распространением процесса на рядом лежащие ткани. При этом ранняя внутрибольничная смертность составляет 7%, при отсутствии стерномедиастенита сохраняется на цифрах 1,8%. Основной причиной возрастания летальности является развитие тромбоза шунтов, формирование перикардального и эпикардального фиброза, констриктивные процессы в миокарде, что в свою очередь снижает выживаемость пациентов. Немаловажным фактом является и экономическая составляющая при развитии послеоперационных осложнений, лечение пациента с глубокой послеоперационной инфекцией грудины увеличивает стоимость лечения пациента в два раза [38, 69, 118, 133].

Предрасполагающим фактором риска развития стерномедиастенита является нестабильность грудины, которая встречается по данным разных авторов от 0,3 до 5,0% оперированных больных. При развитии нестабильности грудины у 50% пациентов развивается поверхностная или глубокая инфекция грудины. Так как, при дыхательных движениях происходит незначительное расхождение краев грудины, что способствует проникновению бактерий из области послеоперационной раны и приводит к развитию воспаления. Таким образом, стабильность грудины путем ее эффективной фиксации является фактором профилактирующим развитие инфекции [4, 24, 99, 117].

Восстановление целостности грудины после срединной стернотомии является важным этапом хирургической операции и залогом успешного выздоровления пациента. На данном этапе разработано и внедрено в

клиническую практику достаточное количество способов и материалов для восстановления целостности грудины, наиболее популярными являются стальная проволока и полиэфирный материал. Известно более 40 способов остеосинтеза грудины после срединной стернотомии, и на сегодняшний день разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые материалы и способы [47, 71, 100, 128].

Эффективность способа фиксации определяется количеством, направлением и расположением лигатур, а также напряжением на кость при их наложении. Конечно, чем больше наложено швов тем эффективнее стабилизация грудины, однако при остеопорозе грудины лигатуры прорезываются в ранний послеоперационный период, приводя к нестабильности грудины. Также при прорезывании швов при глубоком вдохе происходит фрагментация костной ткани грудины. Разработаны способы стабилизации грудины, в одном из которых авторы предлагают осуществлять парастернальное укрепление грудины. Парастернальные швы накладывают вокруг укрепляющих лигатур. В другом способе предложено наложение восьмиобразных парастернальных швов, расположенных вокруг реберных хрящей. Отрицательными моментами является недостаточная прочность наложенных лигатур, повреждение кровеносных сосудов, ишемия мягких тканей и конечно удлинение времени операции. Предложен способ наложения одинарных проволочных швов на грудину, которые скручивают 3-4 витками, а затем приподнимают и повторно скручивают, тем самым добиваясь идеального сопоставления краев грудины без дополнительной ишемии тканей. Однако, данный способ не профилактирует прорезывание швов, фрагментацию костной ткани и затем дестабилизации грудины. Одним из способов, снижающих риск прорезывания костной ткани является наложение проволочных Z-образных швов. Швы накладываются с перекрытием предыдущих швов, грудину не сопоставляют пока не наложена последняя лигатура. Затем последовательно сопоставляют края грудины, закручивая проволочные швы [23].

Хорошие результаты получены при использовании никелид титановых скоб с памятью формы для остеосинтеза грудины. При охлаждении скоба становится эластичной и формируется оптимальная форма для фиксации, при достижении температуры в 25°C принимает начальную форму, а нагревание выше 36°C придает металлической скобе упругость с возможностью деформации при нагрузке. Такие свойства материала приводят к оптимальной фиксации краев грудины и профилактируют прорезывание металлических скоб [38, 47, 56].

Также, был разработан продольно-поперечный метод сшивания тела грудины, имеющий следующие преимущества: снижена сила натяжения проволоки (профилактика разрыва шовного материала), а также напряжения в точке соприкосновения проволоки и костной ткани (профилактика прорезывания лигатур). На первом этапе после наложения 8-10 проволочных швов необходимо связать их попарно на каждой половине грудины, при скручивании проволоки необходимо достигнуть сближения краев грудины. Затем связать проволоку на рукоятке грудины и на теле грудины, связывать попарно швы расположенные на противоположных краях кости. На мечевидный отросток накладывается один узловый шов либо он иссекается. Необходимо оставить по 7-8 мм концов проволоки после скусывания [28].

Таким образом, при данном способе остеосинтеза грудины образуются два вектора силы: один расположен в продольном направлении и второй под углом 45° к поперечной оси грудины. Как следствие, воздействие силы напряжения на грудину меньше, чем при наложении узловых проволочных швов. А приложении меньшей силы натяжения на проволоку в каждом направлении приведет к меньшему риску разрыва лигатур и более близкому сопоставлению краев грудины. Как итог снижается подвижность краев грудины в послеоперационном периоде, уменьшается напряжение на лигатуру, что определяет стабильность грудины и сокращает количество случаев развития несостоятельности. Авторы отмечают снижение количества данных осложнений при применении данной методики на 50% [8].

Одним из методов профилактики развития переднего медиастенита после проведения срединной стернотомии было предложено длительное микродренирование. Авторами было предложено установление параллельно основным трубчатым дренажам микродренажей, расположенных в переднем средостении и в полости перикарда для активной аспирации раневого экссудата. Одним из важных моментов авторы считают возможность за постоянным наблюдением количества и характера экссудата, что позволяет в ранние сроки заподозрить развитие гнойно-воспалительных осложнений и скорректировать терапию [22, 42, 94].

Однако, при развитии медиастенита тактика меняется на более радикальную, открытое ведение раны с наложением проточно-промывного дренирования. Одним из альтернативных методов лечения гнойных ран на современном этапе является метод вакуум-дренирования. Однако, в ряде исследований различия в результатах лечения с применением вакуум-терапии не имели статистической значимости [57, 93].

Актуальным моментом послеоперационного периода является оценка состояния хирургических швов, сопоставления краев раны и консолидации грудины после проведения срединной стернотомии. В ходе проведения остеосинтеза в среднем накладывается 5-7 металлических лигатур. В следствии дыхательных движений (резкий вдох, кашель) возможно даже частичное прорезывание швов, заживление по ходу раны происходит неравномерно. В динамике необходимо оценить и прогнозировать развитие дегисценции (несостоятельность швов), инфекционных осложнений (поверхностная или глубокая раневая инфекция, остеомиелит грудины), смещение краев грудины и замедленную консолидацию. Для оценки вышеперечисленных показателей наибольшей диагностической ценностью обладает метод компьютерной томографии. Разработана 6-и балльная шкала оценки, при проведении измерения КТ в костном режиме по трем точкам в области грудины (область рукоятки, верхней и нижней половинах тела грудины). Оценивают эффективность сращения грудины по следующим

критериям: 0 баллов – диастаз грудины (в области рукоятки имеет клинообразную форму с расширением в верхней части), 1 балл – частичное заживление, 2 балла – полное заживление. Суммируя баллы, получают результат по всей длине грудины, 6 баллов позволяет судить о полном сращении, 0 баллов о диастазе грудины на всем протяжении. Однако, метод обладает невысокой точностью для определения заживления грудины. В дальнейшем было рекомендовано производить исследование по следующим точкам, соответствующим местам наложения лигатур на грудину: два шва накладывается на рукоятку грудины, и швы в области второго и четвертого межреберья. Важно для оценки эффективного сращения грудины оценивать степень диастаза, известно, что диастаз менее 3 мм приводит к самостоятельному сращению в отличие от ширины диастаза более 3 мм, самостоятельная регенерация невозможна. Применение в клинике способов определения степени заживления грудины при ее остеосинтезе позволяет оценить скорость консолидации на всем протяжении, в зависимости от диаметра диастаза краев грудины определить дальнейшую тактику лечения, консервативную либо оперативную [35, 92].

Важным моментом в лечебной тактике являются профилактические мероприятия, направленные на снижение риска развития послеоперационных осложнений. Санация хронических очагов инфекции в предоперационной подготовке, антибиотикопрофилактика по схеме (цефалоспорины 3 поколения за 1 час до операции, каждые 3 часа в течение операции и первые 2 суток послеоперационного периода), местное введение антибиотиков или антисептиков, отказ от применения костного мозга с целью остановки кровотечения из губчатого вещества грудины, контроль за глюкозой крови в пред- и послеоперационном периоде [32, 34, 127, 136, 155].

Таким образом, основа профилактики развития стерномедиастенита является соблюдение правил асептики и антисептики, предоперационная антибиотикопрофилактика, правильная хирургическая техника, в том числе остеосинтез грудины позволяют снизить риск развития инфекционных

осложнений на 0,25%. Оптимальным временем введения антибиотика является 24 часа, в ходе проведенных исследований доказано, что пролонгирование антибиотикопрфилактики более 48 часов не позволяет добиться значимых результатов, напротив способствует формированию назогоспитальной инфекции и потенциально суперинфекции микрофлоры послеоперационной раны [21, 76, 105, 116, 152].

Доказана высокая эффективность применения антибиотиков место интраоперационно, так как создается высокая концентрация антибактериального препарата в зоне хирургического вмешательства. В 1987 году при применении антибактериальной терапии местно (использовалась комбинация препаратов гентамицина и цефазолина) были получены положительные результаты, со снижением развития послеоперационных инфекционных осложнений до 0,46%. Кроме орошения ран растворами антибиотиков было предложено применение коллагеновых губок с гентамицином, спрей с гентамицином. В 1989 году предложено местное использование ванкомицина, однако выраженного клинического эффекта в ходе проведения многоцентровых исследований получено не было. Следует отметить, что на сегодняшний день в некоторых клиниках принято применять мазь ванкомицина для обработки спила грудины [27, 77, 106, 126, 141, 150, 153].

В послеоперационном периоде необходим активный мониторинг за состоянием пациента, включающий динамику изменений клинико-лабораторных показателей и контроль за количеством и характером экссудата, маршрутизация больных. Вышеперечисленный комплекс мероприятий позволяет сократить уровень стерильной инфекции с 7,9-10% до 0,45-2,8%. Однако, и при выполнении различных мероприятий, направленных на профилактику развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде не исключает возможность развития данных осложнений у кардиохирургических больных. Учитывая данный факт целесообразно продолжить исследования, направленные на

разработку способов прогноза и профилактики стерномедиастенита у кардиохирургических больных [7, 17, 91, 104, 131, 142].

## **1.2. Современные диагностические возможности оценки свободно-радикальных реакций и их клиническое значение**

Неспецифическая реактивность макроорганизма обусловлена активностью макрофагально-гранулоцитарного звена и в частности метаболическими возможностями нейтрофилов. Анализ функциональной активности нейтрофилов позволяет оценить состояние макроорганизма, определить тяжесть патологического процесса. На сегодняшний день существует более 1000 диагностических тестов, позволяющих оценить иммунологическую реактивность организма [33, 49, 124, 154].

Оценить функциональную активность нейтрофилов наиболее эффективно возможно по показателям фагоцитоза и хемотаксиса. В ходе фагоцитоза при захвате частиц нейтрофилами и макрофагами происходит окислительный стресс или так называемый «дыхательный взрыв». В ходе данного процесса увеличивается образование активных форм кислорода, количество которых напрямую зависит от киллинга поглощенных частиц внутри клетки. Таким образом, оценивая активность данного процесса можно косвенно судить о функциональной активности нейтрофилов [26, 70, 103, 130].

Генерация активных форм кислорода осуществляется при участии комплекса НАДФН-оксидазы. Наиболее изученная изоформа НАДФН-оксидазы NOX2 выполняет функцию переноса электрона на молекулу кислорода. Она встроена в липидный слой мембран секреторных вакуолей, гранул, с содержанием желатиназы и специфических гранул нейтрофилов. Когда клетка находится в покое данный комплекс разобщен и распределен между плазматической мембраной и цитозолем. Активированная клетка запускает каскад внутриклеточных процессов, который сопровождается

поступлением кальция в клетку, активацией протеинкиназы C, фосфолипазы A<sub>2</sub>, эти процессы приводит к фосфорилированию белков, сборке мембранного комплекса НАДФН оксидазы, синтезу супероксидного радикала. В ходе экспериментальной химической реакции активацию клетку производят с помощью следующих стимулов: корпускулярные (частицы латекса, опсонированный и неопсонированный зимозан, бактерии и их компоненты) и растворимые агенты (аллергены, пирогенал). Индукторы при активации клетки воздействуют напрямую на рецепторный аппарат фагоцита [9, 49, 149].

Праймирование респираторного взрыва в нейтрофилах запускает активацию протеинкиназ и процессов фосфорилирования оксидазных компонентов. Также источниками активных форм кислорода кроме нейтрофилов являются мононуклеарные клетки, в которых данная роль отводится митохондриям, одноэлектронному восстановлению кислорода, происходящему с окислением двухвалентного железа в гемоглобине эритроцитов [40, 80, 125].

Одним из методов оценки генерации активных форм кислорода является хемилюминесценция. Хемилюминесценция основана на эффекте свечения, которые сопровождает данную химическую реакцию, имеющую следующие этапы: присоединение электрона, окисление и выход энергии в виде фотона. Переход молекулы из возбужденного в основное состояние сопровождается свечением фотона. Интенсивность и длительность свечения позволяет регистрировать короткоживущие свободные радикалы, такие как активные формы кислорода, липиды, естественные антиоксиданты и радикалы, участвующие в осуществлении дыхания в митохондриях [16].

Собственная хемилюминесценция является сверхслабой реакцией, поэтому в лабораторной практике принято использовать химические активаторы (зонды хемилюминесценции) или физические активаторы (сенсibiliзаторы), что позволило усилить реакцию и сделало метод более чувствительным и специфичным. Хемилюминесценцию относят к прямому

методу исследования радикалов, особенность в том, что интенсивность реакции напрямую зависит от концентрации, а не активности радикалов, таких как липидные и кислородные [36].

Наиболее распространенными зондами хемилюминесценции являются люминол и люциноген для определения продукции активных форм кислорода клеточными системами. Активатор люциноген позволяет оценить интенсивность образования супероксида  $O_2^-$  митохондриями в интактных макрофагах, так как они являются местом его локализации. Также нестимулированные макрофаги образуют  $H_2O_2$ , скорость и интенсивность продукции можно оценить по реакции хемилюминесценции. Хемилюм при использовании люминола также обнаружен в митохондриях в присутствии пероксидазы хрена. По хемилюминесцентной реакции с люцигенином на изолированных митохондриях можно оценить внутримитохондриальное образование  $O_2^-$ , в отличие от люминола, при котором обнаруживается  $H_2O_2$ , используя данные реакции возможно оценить продукцию АФК митохондриями [16].

Применение пероксидазы хрена, пероксидазы сладкого картофеля, пероксидазы сои как катализатора хемилюминесцентной реакции широко используется в клинической практике. С их помощью определяется пероксидаза водорода, нуклеиновой кислоты и белка. Добавление усилителей реакции в анионную пероксидазу приводит к катализу люминол- $H_2O_2$  и усиливает интенсивность и продолжительность свечения [63].

Интенсивность реакции хемилюминесценции также зависит от патологического процесса, происходящего в организме человека. Усиление реакции регистрируется при развитии острого панкреатита, язвенной болезни желудка, различных стрессовых ситуациях и объясняется активацией свободно-радикальных процессов, на фоне снижения продукции антиоксидантов и накоплением в организме липидных и кислородных радикалов [36, 64, 68].

Снижение интенсивности реакции происходит при развитии гипоксии различного генеза (также и при бронхообструктивных заболеваниях легких), при формировании различных зон ишемии (в том числе и при развитии панкреонекроза), наличия опухолевидных образований злокачественной этиологии, гипервитаминозе витамина Е. Данный феномен объясняется нарушением проницаемости клеточных мембран и выходом в периферическое русло низкомолекулярных пептидов, которые выполняют функцию тушителей хемилюминесценции.

В ходе проведенных исследований была выявлена следующая особенность развития хемилюминесцентной реакции, связанная с формой бронхита. При обструктивном бронхите в не зависимости от фазы заболевания показатели хемилюминесцентной реакции находятся в пределах значений контрольной группы. Что объясняется наличием адаптационных возможностей нейтрофильных гранулоцитов и в ответ на воспаление способность к киллингу напротив возрастает. При развитии рецидивирующего бронхита скорость генерации активных форм кислорода снижается и выраженная депрессия наблюдается при длительном течении заболевания [51].

Выявлены особенности хемилюминесцентной реакции при воспалительном процессе, проведен сравнительный анализ показателей реакции периферической крови и мокроты пациентов с внебольничной пневмонией средней степени тяжести. В течение первых двух недель стационарного лечения, с антибиотикотерапией сохраняется высокий уровень генерации первичных и вторичных метаболитов АФК с тенденцией к нормализации уже к концу первой недели при исследовании периферической крови. Однако, при исследовании мокроты пациентов с внебольничной пневмонией было выявлено снижение продукции первичных и вторичных метаболитов АФК с первых суток стационарного лечения, с тенденцией к снижению, что объясняется истощением метаболических резервов клетки и купированием воспалительного процесса на фоне проводимого лечения [50].

Доказана роль иммунной системы в замедлении скорости роста и регрессии опухолевидных процессов различной локализации. Важная роль отводится полиморфным нейтрофильным гранулоцитам при развитии противоопухолевого иммунного ответа, и формированию неспецифической противомикробной защиты. В ходе респираторного взрыва происходит генерация АФК, которые выполняют бактерицидную активность и цитотоксическое действие в отношении опухолевидных клеток. К первичным метаболитам активных форм кислорода относят супероксидный анионо-радикал, наличие его определяется при хемилюминесцентной реакции в присутствии люцигенина. В реакции с люминолом участвуют вторичные метаболиты АФК, такие как перекись водорода, гидроксильный радикал, синглетный кислород. У пациентов с почечно-клеточным раком в предоперационном периоде было установлено усиление генерации активных форм кислорода, а значимое снижение в послеоперационном периоде, что по-видимому приводит к нормализации свободно-радикальных процессов в организме после удаления опухоли [40].

При вирусной Эбштейн-Барр инфекции у детей были выявлены следующие особенности хемилюминесцентной реакции. Изменение соотношения продукции первичных и вторичных оксидантов, что приводит к изменению кислородного метаболизма в нейтрофильных гранулоцитах крови. И как следствие нарушается реализация цитопатогенного эффекта нейтрофилов в отношении микроорганизмов. Данные нарушения носили длительный характер, без динамики к восстановлению в период реконвалесценции.

Таким образом, метод хемилюминесценции фагоцитирующих клеток можно использовать для оценки интенсивности образования активных форм кислорода и как критерий интенсивности дыхания клетки. Можно оценивать определенные признаки клеточного метаболизма и судить об интегральном состоянии клетки. По изменению хемилюминесцентной реакции можно

оценить эффективность проводимой иммуномодулирующей терапии и определить динамику заболевания [90, 149].

Преимуществами хемилюминесценции является возможность получения информации о функциональном состоянии клетки бесконтактным путем, о клеточном ответе на применение физиологических или патологических агентов, при проведении фармакологических тестов. Следует отметить не высокую сложность в проведении методики и экономическую эффективность.

### **1.3. Возможности коррекции нарушений свободно-радикальных процессов в организме**

При различных патологических состояниях, в том числе развитии воспалительного процесса, в организме развивается «энергетический голод». В ходе данного процесса происходит активация свободно-радикальных процессов в мембранах клетки и клеточных органеллах. Окислительный стресс является одним из механизмов развития и прогрессирования воспалительного процесса в организме. Таким образом, использование препаратов, обладающих антиоксидантным действием позволит усилить антиокислительный статус тканей организма. Для коррекции изменений свободно-радикальных процессов в организме применяются фармакологические средства с антиоксидантным или окислительным действием [6].

Группа препаратов антиоксидантов направлена на угнетение процессов свободно-радикального окисления и представлена веществами как растительного и животного, так и синтетического происхождения. Основной задачей антиоксидантов является угнетение синтеза гидроперекисей на всех этапах. По механизму действия классифицируются на прямого и непрямого воздействия [5].

Однако, использование ферментативных систем и природных соединений зачастую ограничено вследствие нестойкости химических соединений и плохой усвояемости организмом либо возникновением побочных эффектов. Применение антиоксидантов не достаточно распространено в клинической практике в связи с нераспространенностью методик оценки процессов ПОЛ и недостаточным фармакологическим выбором препаратов, обладающих антиоксидантной защитой [9].

К антиоксидантам природного происхождения относят токоферол и токотриенолы. Токоферол является липофильным антиоксидантом, обладающим сильным действием, известен как эффективный препарат в терапии атеросклероза. Оказывает действие на систему гемостаза, снижая вязкость крови и агрегацию тромбоцитов. Снижение в организме содержания витамина Е является доказанным фактором риска прогрессирования атеросклероза и ишемической болезни сердца, а при постоянном потреблении витамина Е риск данных заболеваний снижается на 30%. Усиливается чувствительность тканей организма к инсулину и транспорта глюкозы, у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом на фоне длительного применения снижается концентрация гликозилированного гемоглобина на фоне нормализации метаболизма глюкозы и липидов. В то же время известно, что антирадикальный механизм действия токоферола реализуется при наличии других антиоксидантов. Реакция взаимодействия токоферола и свободных радикалов приводит к их окислению, с образованием токофероксилрадикала, содержание токоферола снижается и его антиоксидантное действие, на фоне возрастания прооксидантного действия. При наличии других антиоксидантов в организме происходит восстановление токофероксилрадикала до токоферола и восстановление его концентрации в организме [33].

Вещества, содержащиеся в пищевых продуктах и обладающие свойствами витамина Е называются токотриенолы. По силе действия уступают токоферолу и обладают гипохолестеринемическим и

антиагрегационным действием. Антиагрегационное действие реализуется за счет снижения образования тромбоксанов и накопления в тромбоцитах в высоких концентрациях. Гипохолестеринемическое действие осуществляется при угнетении основного фермента, участвующего в синтезе холестерина [41].

Следующая группа антиоксидантов природного происхождения является биологически активными веществами и представлена витамином А и каротиноидами. Являются липофильными и реализуют фармакологическое действие через липидный слой клеточных мембран и липопротеидах. Наиболее изученные представители группы ретинол и каротин уступают по силе действия токоферолу. Однако, ими выполняется ряд вспомогательных функций, восстанавливают окисленный токоферол, поддерживая его концентрацию в организме. Наиболее активным в отношении гипохолестеринемического эффекта является препарат ликопин, относящийся к группе каротиноидов [70].

Витамин С является природным антиоксидантом гидрофильной природы, является активным в биологических жидкостях и соединительнотканых структурах. Антиоксидантный эффект реализует через восстановление окисленных форм токоферола, каротина и ретинола, поддерживая их концентрацию в организме. Тем самым предотвращает окисление фосфолипидов клеточных мембран и липопротеидов низкой плотности. Снижает концентрацию триглицеридов путем воздействия на липопротеидлипазу. Антикоагулянтное действие реализуется угнетением активности ингибитора тканевого плазминогена и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

К антиоксидантам синтетического происхождения относятся гиполипидемические препараты с антиоксидантным действием. Наиболее распространенными препаратами в данной группе являются статины. Статины обладают не только доказанным гиполипидемическим действием, но и оксидантым. Симвастин увеличивая концентрацию липопротеидов

высокой плотности, защищает от окисления его белковую часть – апопротеин А-I. Однако, при длительном применении статинов снижается концентрация убифенола и увеличивается концентрация окисленных липопротеидов низкой плотности [41].

Пробукол являясь липофильным препаратом, наравне с гиполипидемическим действием обладает выраженным антиоксидантным эффектом. Антиоксидантный механизм действия обусловлен защитой липопротеидов низкой плотности от окисления. Длительное применение препарата приводит к выраженному антисклеротическому и антиоксидантному эффекту, за счет снижения окисляемости ЛП и уменьшения содержания в них ПОЛ.

К синтетическим антиоксидантам липидной и гидрофильной природы относят антиишемические препараты. Наиболее клинически разработанная группа 3-оксипиридины, представителями которой являются следующие препараты: мексидол, эмоксипин, мексикор. Антирадикальные свойства обусловлены химическим строением данной группы, которые являются азотсодержащими гетероциклическими фенолами. При этом соли препарата являются водорастворимыми, что является преимуществом для создания инъекционных форм. Эмоксипин синтетический аналог витамина В6, имеет антигипоксическое, антиагрегационное и ангиопротекторное действие. Оказывает действие на агрегационную способность тромбоцитов и приводит к снижению концентрации МДА в крови пациентов. Мексидол по химическому строению является 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинатом и разработан на основе эмоксипина. Содержание сукцината в мексидоле, являющегося метаболитом цикла трикарбоновых кислот, дает препарату выраженные антигипоксические, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства. Янтарная кислота, входящая в состав мексидола, обладает антиоксидантными свойствами, реализуемыми через митохондрии клетки. Оказывает влияние на микроциркуляцию и реологические свойства крови. Сохраняя структурно-функциональные

свойства мембраны клетки, активирует аэробный гликолиз в условиях ишемии и гипоксии, снижая окислительные процессы в цикле Кребса, увеличивает содержание АТФ и креатинфосфата в клетке.

Следующий препарат данной фармакологической группы – мексикор. Схожий по химическому строению с эмоксипином обладает значительно выраженным антиоксидантным эффектом. Выпускается в капсулированной и инъекционной форме, что расширяет возможности его применения. Обладает антиангинальным эффектом и нашел свое применение в кардиологии. При курсовом применении препарата зафиксировано значимое снижение концентрации ПОЛ и липопероксидов в крови пациентов. Через 2 месяца применения препарата выявлено гиполипидемическое действие, за счет снижения уровня общего холестерина на 25% (на фоне нормализации показателя липопротеидов высокой плотности) и показателя триглицеридов на 14% [37].

Таким образом, перспективным направлением комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний является воздействие на процессы ПОЛ, путем применения препаратов с антиоксидантным действием. Возможность антиоксидантов ингибировать перекисное окисление мембран, стабилизировать ее структуру и функцию, создает возможность оптимального функционирования клетки в условиях патологического состояния.

## **Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В основу клинической работы положен ретро- и проспективный анализ наблюдения и лечения 160 пациентов с проведенной операцией на сердце, с операционным доступом срединная стернотомия, в период с 2018 по 2021 годы, находящихся на стационарном лечении в Краевой Клинической больнице г. Красноярск в кардиохирургическом отделении и Федеральном сердечно-сосудистом центре г. Красноярск. Хемилюминесцентный анализ выполнен на базе Института вычислительного моделирования Сибирского отделения Российской академии наук (к.б.н., старший научный сотрудник Макарская Г.В.)

### **2.1. Характеристика материала исследования**

Всего было обследовано 160 пациентов обоего пола с проведенной операцией на сердце, с операционным доступом срединная стернотомия в возрасте до 77 лет. Медиана возраста составила – 57,2 [28,0; 77,0] года. В исследование вошли 128 (80%) мужчин и 32 (20%) женщин.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения пациентов в основную группу были: возраст от 18 лет, оперативное вмешательство с хирургическим доступом - срединная стернотомия. Критериями включения пациентов в контрольную группу были: 1) отсутствие соматических и наследственных заболеваний (исключались на основании отсутствия жалоб, данных анамнеза, общего осмотра и медицинской карты); 2) возраст от 18 до 80 лет; 3) подписанное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями не включения пациентов в исследование были: наличие в анамнезе аутоиммунных, инфекционных, онкологических заболеваний,

декомпенсированной сердечной недостаточности, острой ишемии миокарда. Критериями исключения пациентов из исследования были: отказ пациента от участия в исследовании.

В соответствии с задачами исследования и в зависимости от метода лечения, все пациенты были распределены на группы.

Ретроспективный этап исследования включал 68 пациентов, с развившейся в послеоперационном периоде стеральной инфекцией, проведен с целью определения частоты встречаемости и значимости факторов риска в развитии стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля. На основе полученных данных был разработан способ прогнозирования риска развития стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля.

В ходе проспективного этапа исследования было создано три клинических группы. I группа (n=24) – включала пациентов, с благоприятным течением послеоперационного периода (при расчете риска развития стеральной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла до 11); II группа (n=21) – включала пациентов, с осложненным стеральной инфекцией послеоперационного периода (при расчете риска развития стеральной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла от 11 до 14); IIIб клиническая группа (n=32), у которых при расчете риска развития стеральной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла от 11 до 14, в данной группе в предоперационном периоде и раннем послеоперационном периоде к стандартной терапии было добавлено применение препарата мексидол.

Была набрана IIIа группа пациентов (n=15) при расчете риска развития стеральной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла от 11 до 14. В ходе данного этапа исследования оценивали параметры хемилюминесцентной реакции после инкубации крови с препаратом мексидол (2 серия) и без препарата (1 серия).

Разработанный дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

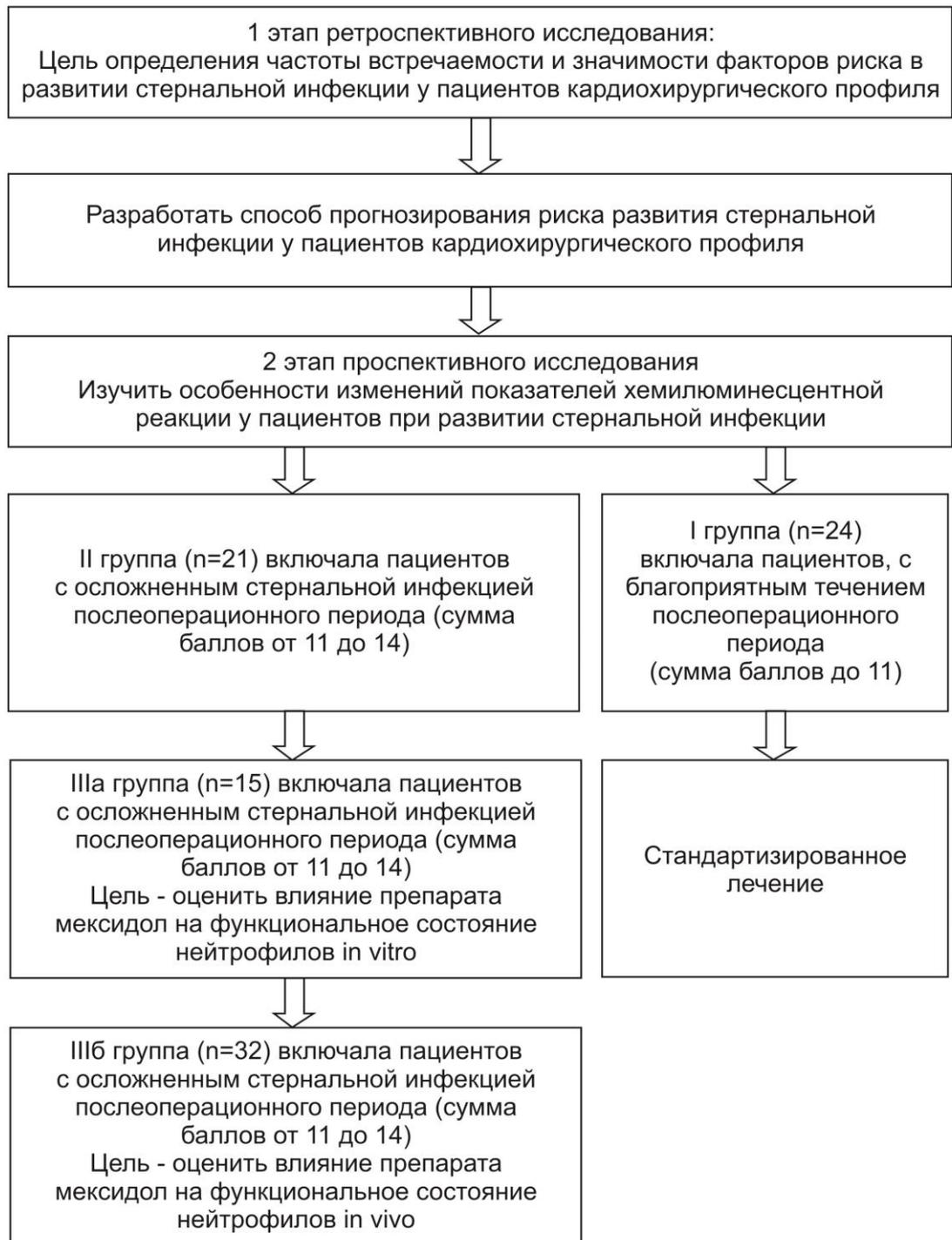


Рисунок 2.1 - Дизайн представленного исследования

Распределение больных в клинических группах, согласно поставленным задачам и дизайну исследования представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение больных в клинических группах

№ группы	№ подгруппы	Число больных N=160	Диагноз	Лечение
Ретроспективная группа		68	После операции на сердце, с операционным доступом срединная стернотомия	Стандартизированное лечение
I группа		24	Благоприятное течение послеоперационного периода (сумма баллов до 11)	Стандартизированное лечение
II группа		21	Осложненное стернальной инфекцией послеоперационный период (сумма баллов от 11 до 14)	Стандартизированное лечение
III группа	IIIa	15	Осложненное стернальной инфекцией послеоперационный период (сумма баллов от 11 до 14)	Стандартизированное лечение+ Мексидол (in vitro)
	IIIб	32		Стандартизированное лечение+ Мексидол (in vivo)

Характеристика пациентов в проспективных клинических группах по половому признаку представлена в таблице 2.2, соотношение в группах пациентов по половому признаку было сопоставимым. Всего на данном этапе исследования было 70 (76,08%) мужчин и 22 (23,92%) женщин.

В ретроспективной группе мужчин было 44 (64,7%), женщин 24 (35,3%).

Таблица 2.2 - Характеристика пациентов в группах по половому признаку

№ группы	I группа (n=24)	II группа (n=21)	III группа		Всего (n=92)
			IIIа группа (n=15)	IIIб группа (n=32)	
Мужчин	18(75,00%)	17(80,95%)	11(73,33%)	24(75,00%)	70 (76,08%)
Женщин	6(25,00%)	4(19,05%)	4(26,66%)	8(25,00%)	22 (23,92%)

Возрастной состав в проспективных клинических группах составил от 28 до 77 лет. Большинство пациентов – 45 (48,92%) были в возрасте от 41 до 60 лет. Наименьшее количество составили пациенты в возрасте от 28 до 40 лет, что составило 21(22,82%). Пациенты в группах по критерию возраста были сопоставимы по процентному соотношению. Возрастные группы представлены в (табл. 2.2).

В ретроспективной группе медиана возраста составила 61,29 года [38,2; 73,1].

Таблица 2.3. - Характеристика пациентов в группах по возрасту

№ группы	I группа (n=24)	II группа (n=21)	III группа		Всего (n=92)
			IIIа группа (n=15)	IIIб группа (n=32)	
28 - 40	5(20,83%)	4(19,05%)	3(20,00%)	6(18,75%)	21(22,82%)
41 - 60	11(45,83%)	10(47,62%)	7(46,67%)	16(50,00%)	45(48,92%)
61 - 77	8(33,33%)	7(33,33%)	5(33,33%)	10(31,25%)	26(28,26%)
Всего	24 (100,0%)	21 (100,00%)	15 (100,00%)	32 (100,00%)	92 (100,00%)

В зависимости от вида оперативного вмешательства распределение было следующим: аортокоронарное шунтирование было выполнено 56 (60,87%) пациентам, операции на клапанах сердца 22 (23,91%) пациенту и

операции на аорте 14 (15,22%). Пациенты в группах по виду оперативного вмешательства были сопоставимы. Данные представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 - Характеристика пациентов в группах по виду оперативного вмешательства

№ группы	I группа (n=24)	II группа (n=21)	III группа		Всего (n=92)
			IIIа группа (n=15)	IIIб группа (n=32)	
Шунтирующие операции (АКШ)	13 (54,17%)	14 (66,66%)	9 (60,00%)	20 (62,50%)	56 (60,87%)
Операции протезирования клапанов	6 (25,00%)	4 (19,05%)	4 (26,66%)	8 (25,00%)	22 (23,91%)
Операции на аорте	5 (20,83%)	3 (14,29%)	2 (13,33%)	4 (12,5%)	14 (15,22%)

Инфекционные осложнения были диагностированы у 136 пациентов, так как I клиническая группа (n=24) пациенты с благоприятным течением послеоперационного периода (прогноз по разработанному способу - сумма баллов до 11). У пациентов со стеральной инфекцией согласно клинической классификации была диагностирована поверхностная и глубокая раневая инфекция. SSWI – неглубокая (поверхностная) раневая инфекция была диагностирована у 91 (66,91%) пациентов и DSWI – глубокая стеральная раневая инфекция у 45 (33,09%) пациентов. Таким образом, лишь у трети пациентов была выявлена глубокая форма стеральной инфекции, данные представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Инфекционные осложнения со стороны стернотомной раны

Характеристика раневой инфекции	Количество пациентов (n=136)
SSWI – неглубокая (поверхностная) раневая инфекция	91 (66,91%)
DSWI – глубокая стернальная раневая инфекция	45 (33,09%)

Таблица 2.6 – Классификация медиастинита по El Oakley &amp; John E. Wright, 1996

Тип	Характеристика	Количество пациентов (n=45)
I	Возникает в первые 2 недели п/о периода при отсутствии факторов риска	4 (8,88%)
II	Возникает в период от 2 до 6 недель п/о периода при отсутствии факторов риска	8 (17,77%)
IIIa	Медиастинит I типа при наличии 1 или более факторов риска	22 (48,88%)
IIIb	Медиастинит II типа при наличии 1 или более факторов риска	9 (20,00%)
IVa	Медиастинит I, II или III типа после одной неэффективной попытки лечения	2 (4,44%)
IVb	Медиастинит I, II или III типа после более чем одной неэффективной попытки лечения	-
V	Возникает позже 6 недель после операции	-

Согласно классификации медиастинита по El Oakley & John E. Wright, 1996 было выявлено 4 (8,88%) пациента с I типом, 8 (17,77%) со II типом, 22 (48,88%) с IIIa типом, 9 (20,00%) с IIIb типом и 2 (4,44%) с IVa типом, пациентов с IVb и V типом медиастинита в исследовании представлено не было, возможно в связи с недостаточным количеством пациентов. Данные представлены в таблице 2.6.

Однако, обращает на себя факт, что пациентов IIIа типом было около половины, что несомненно подчеркивает необходимость установления факторов риска и по возможности их предупреждения.

Все данные в ходе проведения клинических, лабораторных и инструментальных исследований были занесены в электронную базу и затем структурированы в таблицы.

## **2.2. Характеристика методов исследования**

Всем пациентам после выставления показаний к проведению оперативного вмешательства была проведена предоперационная подготовка, включающая в себя лабораторные и инструментальные исследования, при необходимости были проведены узкоспециализированные лабораторные и инструментальные методы исследования. Комплексное исследование позволяло выставить основной и сопутствующий диагноз, определить тяжесть и стадию заболевания, диагностировать развившиеся осложнения.

Диагноз раневой инфекции выставлялся на основании следующих критериев: идентификация микроорганизма из ткани или раневого отделяемого, определяемая с помощью микробиологического тестирования; локальная картина раневой инфекции (отек, гиперемия, фибрин в области послеоперационной раны, гнойное отделяемое из раны или по дренажам, расширение средостения при рентгенологическом исследовании, нестабильность грудной); признаки системной воспалительной реакции.

### **2.2.1. Общеклинические лабораторные методы исследования**

Развернутый анализ крови проводили у больных всех клинических групп, забор крови осуществляли при поступлении и в динамике. Оценивали показатели количества эритроцитов, гематокрита, эритроцитарных индексов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, тромбоцитов и СОЭ. Для исследова-

ний использовался гематологический анализатор SISMYX-500. Определение параметров исследуемой крови протекала в автономном режиме. По завершению цикла исследования снимали выданные аппаратом результаты.

Всем пациентам оценивался уровень гликированного гемоглобина крови, а также уровень глюкозы крови натощак.

Биохимическое исследование включало следующие параметры: общий холестерин, уровень холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицериды, общий билирубин и его фракции, мочевины, креатинин, общий белок, протеинограмма, активность аспартат- и аланин аминотрансфераз (АсТ, АлТ).

Исследование общего анализа мочи проводили при поступлении и в динамике. Производили забор биоматериала утром, брали среднюю порцию мочи. Исследовали стандартные показатели, определяемые при исследовании.

Пациентам с развившейся в послеоперационном периоде стерильной инфекцией было проведено микробиологическое исследование (n=136). Рост микрофлоры из раневого содержимого был обнаружен у всех пациентов в исследуемых группах.

Развитие инфекционных осложнений было вызвано в основном грамположительной флорой, на долю которой пришлось 63,97% (n=87). Среди них на стафилококки пришлось 90,80% (n=79), представленные *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, преобладали штаммы резистентные к метициллину. На долю стрептококков было 9,2% (n=8). Среди штаммов была выявлена грамотрицательная флора в 10,29% (n=14) случаев. Распределение было представлено следующим образом: *Enterobacter aerogenes* – 42,85% (n=6), *Klebsiella pneumoniae* – 21,43% (n=3) и *Escherichia coli* – 35,71% (n=5), необходимо отметить, что 71,43% (n=10) были продуцентами бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL). В 25,73% (n=35) высевались грибы рода *Candida* 20,00% (n=7) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб), среди них *Pseudomonas aeruginosa* – 57,14% (n=16)

и *Acinetobacter baumannii* – 42,86% (n=12). Необходимо отметить, что представленные микроорганизмы обладали полирезистентностью.

В результате проведенного исследования установлено, что грамположительная флора чаще являлась причиной развития раневых осложнений ( $p=0,02$ ).

### 2.2.2. Хемилюминесцентный анализ крови

Венозную кровь выделяли в стандартные пробирки с гепарином, адгезированном на стенках, и хранили до исследования при комнатной температуре не более 2-х часов [Образцов и др., 2015]. Перед проведением хемилюминесцентной оценки функциональной активности клеток крови ее разводили 10-кратно раствором Хенкса ( $pH=7,2$ ) без фенолового красного.

Функциональную активность клеток крови оценивали методом Тоно-Оке в модификации В.М. Земскова с соавт. [Земсков и др., 1988 и 2013] при антигенной стимуляции клеток *in vitro* частицами латекса (активированная) или без нее (спонтанная) по кинетике генерации АФК, регистрируемой методом люминол и люцигенин зависимой хемилюминесценции с использованием 36-канальный аппаратно-программного комплекса «Хемилюминометр CL 3604 – lgraph.exe» (СКТБ «Наука», Россия, Красноярск). Продолжительность записи хемилюминесцентной кривой составляла 90 минут при температуре в регистрационной камере  $+37^{\circ}C$ . Состав реакционной смеси регистрационной кюветы включал 200 мкл  $2 \times 10^{-4}$  М люминола («Sigma», США) или  $10^{-4}$  М люцигенина (Sigma-Aldrich, Швейцария) в растворе Хенкса ( $pH=7,2$ ), 100 мкл разведенной нефракционированной крови, 50 мкл суспензии частиц монодисперсного латекса (ФГУП Научно-исследовательский институт синтетического каучука им. С.В. Лебедева, С-Петербург) концентрацией  $5 \times 10^8$  част./мл, опсонизированных белками пуловой сыворотки крови человека, для активации *in vitro* фагоцитарной активности (активированная) или 50 мкл

раствора Хенкса (спонтанная). Подсчет количества профагоцитировавших клеток производили в окрашенных в течение 15 минут 0,25% генцианвиолетом на 3% уксусной кислоте образцах крови из кювет после записи хемилюминесцентной кинетики микрокопированием при 300-кратном увеличении в камере Горяева. Люминол (5-Amino-2,3-dihydro-1,4-Phthalazinedione) (специфичный в отношении гидроперокси, гидроксила, гипохлоританиона и др.) и люцигенин (N,N'-Dimetil-9,9'-biacridinium dinitrate) (специфичный в отношении супероксид аниона) использовали для усиления хемилюминесцентной реакции.

О кинетике генерации АФК в системе клеток цельной крови судили по параметрам хемилюминесцентной кинетики: амплитуде максимальной интенсивности хемилюминесцентной реакции ( $I_{\max}$ , имп./с), времени достижения максимума ( $T_{\max}$ , мин.) и площади под кривой хемилюминесценции ( $S$ , имп. за 120 мин.), определяющей общее количество квантов, регистрируемых за весь период записи хемилюминесцентной кривой и характеризующих объем генерированных АФК. Рассчитывали удельную продукцию АФК лейкоцитами и активными фагоцитами ( $S/\text{лейкоцит}$ , имп./кл.;  $S/\text{фагоцит}$ , имп./кл. соответственно), а также индекс активации (ИА), как отношение светосумм активированной и спонтанной хемилюминесценции ( $S_{\text{акт.}}/S_{\text{спонт.}}$ , усл. ед.).

### 2.2.3. Инструментальные методы исследования

В предоперационном периоде проводятся функциональные тесты, электрокардиография и рентгеновское исследование.

Индекс массы тела рассчитывался по формуле Кетле-II, значения которого были интерпретированы в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997).

Всем пациентам проведена 12-канальная электрокардиограмма в покое с расшифровкой, описанием и интерпретацией полученных данных. Эхокардиография выполнялась в состоянии покоя с использованием

доплеровских режимов. Магнитно-резонансная томография сердца и магистральных сосудов проводилась в случаях необходимости подтверждения или уточнения заключения ЭхоКГ.

При развитии раневой инфекции проводилось рентгенографическое исследование грудной клетки в двух проекциях. При формировании свищей в области стернотомической раны проводилась контрастная фистулография. Исследования проводили на рентгеновских аппаратах PHILLIPS MEDIO 65-CR-H, Prestilix 1600-X (с DRS), APELEM (с DRS) и проводились по стандартным общепринятым методикам.

Компьютерная томография органов грудной клетки с 3D реконструкцией грудины проводилась для уточнения характера и объема поражения (рисунок 2.2, 2.3 и 2.4).



Рисунок 2.2 – Компьютерная томография органов грудной клетки (состояние после стернотомии, стерномедиастенит)



Рисунок 2.3 – Компьютерная томография органов грудной клетки (состояние после стернотомии, стерномедиастенит)

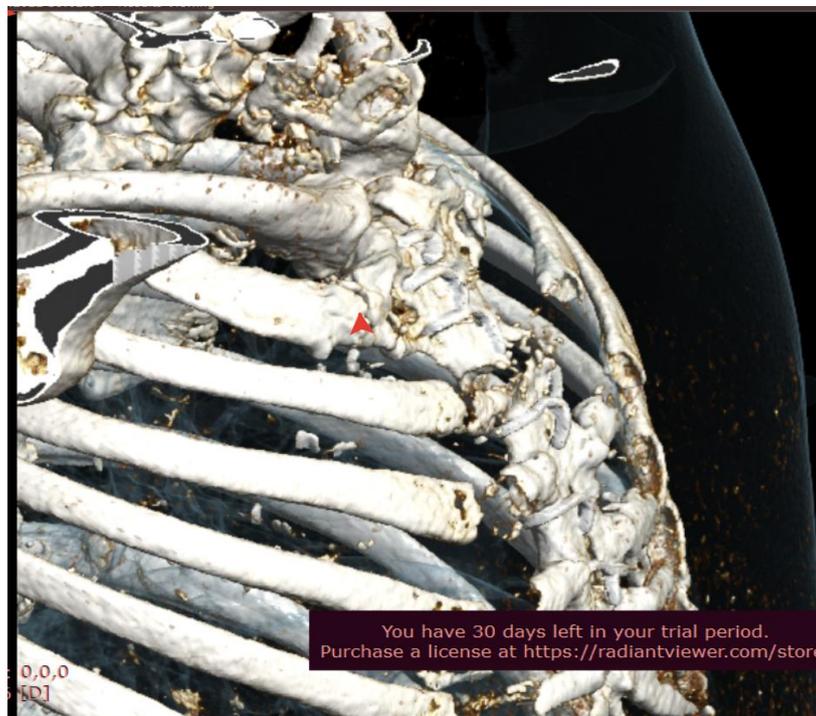


Рисунок 2.4 – Компьютерная 3D реконструкция органов грудной клетки (состояние после стернотомии, стерномедиастенит)

Инструментальная диагностика включает в себя проведение УЗИ брюшной полости. Выполняли с помощью аппарата SonoScape SSI-8000 (КНР – США) с конвексным датчиком частотой 3,5–5 МГц.

### **2.3. Комплексное лечение кардиохирургических больных с развившейся стеральной инфекцией**

Профилактические меры по развитию стеральной инфекции проводились в полном объеме и включали в себя предоперационную, интраоперационную и послеоперационную профилактику. Предоперационная профилактика включала в себя санацию хронических очагов инфекции, компенсацию сопутствующей патологии у пациентов. В предоперационном периоде пациенты получают профилактическую антибиотикотерапию. Руководство Общества торакальных хирургов по доказательной медицине рекомендовало использовать внутривенный цефалоспорин (цефазолин или цефуроксим) в течение 60 минут перед разрезом кожи и продолжать не более 48 часов.

В качестве альтернативы ванкомицин можно использовать у пациентов с документированными предыдущими аллергическими реакциями 1 типа (крапивница, экзема, конъюнктивит, ангионевротический отек или анафилаксия, возникающими между 30 и 60 минутами или в течение нескольких минут после введения бета-лактамов антибиотиков) или в возможных случаях метициллинрезистентного *S. aureus* (MRSA; пациенты, госпитализированные более 3 дней, переведенные из другой больницы, перенесшие операцию по внутрисердечному имплантату или сосудистому трансплантату, а также находящиеся в больницах с высокой распространенностью MRSA). Грамотрицательное покрытие (с использованием аминогликозида, обычно гентамицина в дозе <4 мг / кг массы тела в качестве разовой дозы) может быть добавлено, когда ванкомицин используется в качестве профилактики.

Интраоперационный этап включает в себя повторное введение анти-

биотика в режиме антибиотикопрофилактики. В ходе проведения оперативного доступа рассечение мягких тканей и надкостницы скальпелем, выполнение симметричной стернотомии, скелетирование внутренних грудных артерий, ушивание раны грудины с применением 6-8 восьмиобразных швов, ушивание мышечно-фасциального слоя отдельными швами, отдельное дренирование перикарда и ретростернального пространства.

В ходе послеоперационного периода важное значение имеет ранняя активизация пациента, ношение торакального корсета, режим раннего удаления дренажей, катетеров и зондов, компенсация соматической патологии.

При подозрении на развитие стернальной инфекции у пациентов начинается системная антимикробная терапия после адекватного отбора проб для микробиологических исследований (образцы тканей, крови). Эмпирическая антибиотикотерапия направлена против наиболее вероятных возбудителей, таких как коагулазонегативные стафилококки, *S. aureus* (или MRSA, когда распространенность MRSA в больнице высока), и в конечном итоге грамотрицательные и анаэробные организмы. Лечение обычно начинают эмпирически, чтобы контролировать генерализацию инфекции.

Несмотря на то, что в современной практике существует несколько вариантов хирургического лечения, отсутствует консенсус в отношении оптимального хирургического лечения. Традиционные методы хирургического лечения, введенные в 1960-х годах, включали обработку раны, первичное закрытие грудины и орошение катетера средостения раствором антибиотика или антисептика. В связи с неудовлетворительными результатами лечения и достижениями в хирургических методах были оценены альтернативные хирургические концепции, включая хирургическую ревизию с дебридментом, открытой повязкой и вторичным закрытием, с реконструкцией или без реконструкции васкуляризованными лоскутами мягких тканей, такими как большой сальник или грудные мышцы.

Всем пациентам со стеральной инфекцией проводилась этапная вторичная хирургическая обработка раны включающая санацию и обработку раны, некрэктомию.

Помимо покрытия лоскутом, другим вариантом закрытия раны грудины является терапия раны отрицательным давлением (NPWT; также известная как вакуумное закрытие [VAC]). Системы VAC были введены в конце 1990-х годов как новый терапевтический метод заживления ран. Непрерывный дренаж отрицательным давлением раны улучшает микроциркуляцию и ускоряет грануляцию тканей.

### **2.3.1. Применение препарата Мексидол**

Первым этапом применения препарата Мексидол было его использование *in vitro*, для установления действия препарата непосредственно на нейтрофилы. Для проведения данного этапа была создана клиническая группа Ша (n=15) с осложненным стеральной инфекцией послеоперационным периодом (сумма баллов согласно разработанному способу прогноза риска развития стеральной инфекции составляла от 11 до 14 баллов). Все пациенты в послеоперационном периоде получали стандартизированное лечение.

В ходе проведения данного этапа работы был взят забор крови у пациента объеме 20,0 мл (серия 1), с добавлением препарата Мексидол в соотношении 4:2 (серия 2). Затем проводилась инкубация опытного образца при температуре +37°C, время инкубации составляло 90 минут. В дальнейшем кровь из 1 и 2 серии была подвергнута хемилюминесцентному анализу, с подсчетом всех анализируемых показателей.

Вторым этапом исследования было подтверждение результатов исследования *in vitro*. Была создана ШБ клиническая группа пациентов, которым на фоне применения стандартизированной терапии вводили препарат Мексидол. Предварительно препарат разводили в 0,9% растворе натрия хлорида, вводили внутривенно капельно, в суточной дозе 400 мг в течение 5 дней.

Скорость введения составила 40-60 капель (2-3 мл) в минуту. Побочных явлений и осложнений при применении препарата зафиксировано не было.

## 2.4. Статистический анализ данных

Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием лицензионной программы Statistica 6.1 и SPSS 22.

Описательная статистика представлена для качественных учетных признаков абсолютными значениями и процентными долями. Количественные значения оценивались на нормальность распределения с использованием критериев Шапиро-Уилка (W) и Критерий Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), в противном случае медиану и перцентили ( $Me [P25; P75]$ ).

Для сравнения категориальных переменных между группами использовали критерий  $\chi^2$ . Для сравнения зависимых групп в динамике использован, в зависимости от характера распределения переменных, параметрический критерий Стьюдента для связанных выборок и непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (Автандилов Г.Г., 1990).

Присутствие взаимосвязей между отдельными признаками определяли с помощью однофакторного корреляционного анализа ( $R_s$ ). Для определения влияния независимых переменных в условиях непараметрического распределения использовали многофакторный анализ (Factorial ANOVA). Взаимосвязь между отдельными парами признаков и степень ее выраженности оценивали при использовании множественного регрессионного анализа, вычисляли коэффициенты корреляции ( $r$ ) Спирмена, Гамма и Кен-дал-Тау, и уровни их значимости. При наличии корреляционной связи рассчитаны средние значения частоты осложнений и построена зависимость медианы по подгруппам с доверительными границами. При

выборе критериев оценки применяли пошаговый дискриминантный анализ и логистическую регрессию, коэффициент несогласия или отношения шансов (odds ratio. OR) с 95% доверительным интервалом, рассчитываемый по четырехпольной таблице сопряженности для анализа связи качественных изменений.

Диагностическую ценность оценивали при помощи стандартных формул.

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{истинно положительный результат}}{\text{истинно положительный результат} + \text{ложно отрицательный результат}} * 100\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{истинно отрицательный результат}}{\text{истинно отрицательный результат} + \text{ложно положительный результат}} * 100\%$$

$$\text{Точность} = \frac{\text{истинно положительный результат} + \text{истинно отрицательный результат}}{\text{истинно положительный результат} + \text{истинно отрицательный результат} + \text{ложно отрицательный результат} + \text{ложно положительный результат}} * 100\%$$

Прогностическая значимость положительного результата

$$= \frac{\text{истинно положительный результат}}{\text{истинно положительный результат} + \text{ложно положительный результат}} * 100\%$$

Прогностическая значимость отрицательного результата

$$= \frac{\text{истинно отрицательный результат}}{\text{истинно отрицательный результат} + \text{ложно отрицательный результат}} * 100\%$$

### **Глава III. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СТЕРНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОГНОЗА**

#### **3.1. Определение факторов риска развития стернальной инфекции**

При проведении данного этапа исследования было проанализировано 587 историй болезней пациентов оперированных путем выполнения срединной стернотомии. В исследование были включены 68 (1158%) больных. Критерием включения пациентов в исследование было развитие в послеоперационном периоде изолированной SSWI – неглубокой (поверхностной) раневой инфекции или изолированной DSWI – глубокой стернальной раневой инфекции. Больные были разделены на две группы: I группа – 42 (61,8%) пациента с SSWI и II группа – 26 (38,2%) пациентов с DSWI. Пациенты I, II и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Контрольную группу составили 30 пациентов с проведенным оперативным лечением, с хирургическим доступом срединной стернотомией, в послеоперационном периоде у которых не диагностировано развитие стернальной инфекции.

Было проанализировано 20 предполагаемых факторов риска стернальной инфекции, согласно проведенному поиску российских и зарубежных научных публикаций. К ним относились следующие факторы, установленные из анамнеза пациента: сахарный диабет, хронические обструктивные заболевания легких, ожирение, генерализованный атеросклероз, остеопороз, инфекционный эндокардит, курение более 10 лет. Учитывались следующие факторы, непосредственно связанные с оперативным вмешательством: экстренность проведения операции,

шунтирования коронарных артерий, применение кардиотропной поддержки, проведение повторных оперативных вмешательств, а также длительность операции, искусственной вентиляции легких или использования аппарата искусственного кровообращения (АИК). В группе факторов, непосредственно связанных с риском развития воспалительных осложнений у пациентов перенесших стернотомию относили такие как выполнение ассиметричной стернотомии, деформации грудино-реберного комплекса.

Нами были выявлены статистически значимые различия между больными I, II групп по показателю ИМТ, а также достоверные различия ИМТ у пациентов II и контрольной группы (таблица 3.1).

Таблица 3.1. - Значения ИМТ у обследованных больных (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]).

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группы больных		p
		I группа (n=42)	II группа (n=26)	
ИМТ	24,5 [21,4; 26,6]	28,9 [25,8; 32,2]	31,6 [24,2; 33,1]*	p = 0,210

Примечание: \*- статистически значимое различие с контрольной группой (p<0,001)

Фактором риска развития стеральной инфекции мы считали ИМТ более 25.

Распределение пациентов по группам и предполагаемым наиболее значимым факторам риска отражено в таблице 3.2. Сахарный диабет был диагностирован у 12 (28,6%) пациентов I группы и 8 (30,8%) пациентов II группы. Хронические обструктивные заболевания легких были выявлены у 16 (38,0%) пациентов I группы и 6 (23,1%) пациентов II группы. Кардиотропная поддержка применялась у 24 (57,1%) пациентов I группы и 22 (84,6%) пациентов II группы и 14 (46,6%) случаях в контрольной группе. Продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) использовалась у 39

(92,9%) пациентов I группы и 22 (84,6%) пациентов II группы и в 21 (70%) случае в контрольной группе.

Таблица 3.2 - Частота встречаемости изучаемых факторов риска у обследованных больных.

Изучаемый фактор риска	Группы пациентов		
	Контрольная группа (n=30)	I группа (n=42)	II группа (n=26)
ИМТ выше 25	5 (16,6%)	33(78,5%) p<0,001	21(80,7%) p<0,001
Сахарный диабет	6 (20%)	12 (28,5%) p=0,032	8 (30,7%) p=0,024
Заболевания легких	3 (10%)	16 (38,1%) p<0,001	6 (23,1%) p<0,001
Экстренная операция	2 (6%)	12(28,5%) p<0,001	6 (23,1%) p<0,001
Использование кардиотропной поддержки	14 (46,6%)	24 (57,1%) p=0,064	22 (84,6%) p<0,001
Продленная ИВЛ	21 (70%)	39 (92,8%) p<0,001	22 (84,6%) p=0,042
Средняя длительность операции	6 (20%)	31 (73,8%) p<0,001	24(92,3%) p<0,001
Средняя длительность использования АИК	14 (46,6%)	20 (47,6%) p=0,076	23(88,4%) p<0,001

Примечание: p - уровень значимости (Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса)

Характер выполненных оперативных вмешательств представлен в таблице 3.3.

У пациентов I группы в 12 (28,6%) случаях операции были выполнены по экстренным показаниям, у 30 (71,4%) пациентов – в плановом порядке. Во II группе операции были выполнены по экстренным показаниям у 6 (23,1%) пациентов и в плановом порядке у 20 (76,9%) больных. У пациентов контрольной группы в 28 (93,3%) случаях операции выполнены в плановом порядке и в 2 (6,7%) случаях по экстренным показаниям.

Таблица 3.3 - Характер выполненных оперативных вмешательств у обследованных пациентов.

Вид операции	Контрольная группа (n=30)	Группы больных	
		I группа (n=42)	II группа (n=26)
Аортокоронарное шунтирование	17 (56,6%)	22 (52,4%) p=0,068	8 (30,8%) p<0,001
Операции на клапанах сердца	9 (30%)	12 (28,6%) p=0,071	10 (38,5%) p=0,058
Операции на аорте	4 (13,3%)	8 (19%) p=0,047	6 (3,7%) p<0,001

Примечание: p - уровень значимости (Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса)

Медиана продолжительности операции в I группе составила 280,9 [213,1; 312,2] минут, во II группе 270,4 [220,8; 380,2] минут p = 0,08, в контрольной группе длительность составила 224,3 [190,8; 246,1] минут, p<sup>1</sup><0,001, p<sup>2</sup><0,001.

Средняя длительность использования АИК у пациентов I группы составила 103,1 [56,7; 158,2] минут, у пациентов II группы - 147,4 [75,8;

172,4] минут  $p = 0,05$ , в контрольной группе показатель был 101,4 [62,4; 135,1] минут,  $p^1=0,07$ ,  $p^2<0,001$ .

Далее было изучено влияние основных факторов риска на развитие SSWI и DSWI в послеоперационном периоде. Была обнаружена статистически значимая сильная связь между ИМТ более 25 и развитием SSWI ( $p<0,001$ ) и DSWI ( $p<0,001$ ).

Несмотря на широко описанную в литературе связь между СД и развитием инфекционных осложнений, в нашем исследовании подобной связи мы не обнаружили. Однако мы обнаружили средней силы связь между наличием у больных легочных заболеваний и развитием SSWI ( $p=0,017$ ).

Проведенный анализ показал наличие статистически значимой связи, средней силы, между выполнением операции в экстренном порядке и развитием SSWI, при этом у больных II группы достоверной связи между развитием DSWI и выполнением операции в экстренном порядке не обнаружено.

При оценке влияния кардиотропной поддержки на развитие SSWI у больных I группы выявлена слабая статистически не значимая связь между данным фактором риска и развитием SSWI ( $p= 0,524$ ). При этом у больных II группы напротив установлена статистически значимая связь, средней силы между использованием кардиотропной поддержки и развитием DSWI. Оценка влияния продленной ИВЛ на развития стернальной инфекции не выявила статистически значимой связи между указанным фактором риска и развитием SSWI и DSWI у пациентов I и II группы.

Также нами обнаружена статистически значимая относительно сильная связь между длительность операции более 250 минут и развитием SSWI ( $p<0,001$ ) и DSWI ( $p<0,001$ ). Использование аппарата искусственного кровотока более 120 минут также было значимым фактором риска развития DSWI ( $p<0,003$ ) (таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Значимость предполагаемых факторов риска развития стеральной инфекции у обследованных больных.

Фактор риска		ОР (RR)	Доверительный интервал (ДИ) 95%	Уровень значимости (Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса)	Критерий V Крамера	Сила связи между фактором риска и исходом
ИМТ выше 25	I группа	3,281	1,848-5,823	p<0,001	0,611	сильная
	II группа	4,846	2,13-11,024	p<0,001	0,641	сильная
Сахарный диабет	I группа	1,200	0,801-1,798	p=0,483	0,113	слабая
	II группа	1,333	0,752-2,364	p=0,451	0,140	слабая
Заболевания легких	I группа	1,717	1,226-2,403	p=0,017	0,314	средняя
	II группа	1,567	0,887-2,768	p=0,336	0,178	слабая
Экстренная операция	I группа	1,657	1,194- 2,3	p=0,045	0,273	средняя
	II группа	1,800	1,068-3,033	p=0,172	0,234	средняя
Использование кардиотропной поддержки	I группа	1,193	0,8-1,778	p=0,524	0,103	слабая
	II группа	3,056	1,224-7,625	p=0,008	0,395	средняя
Использование продленной ИВЛ	I группа	2,388	0,778-7,327	p=0,209	0,177	слабая
	II группа	1,663	0,699-3,954	p=0,330	0,173	слабая
Средняя длительность операции более 250 минут	I группа	2,666	1,602-4,437	p<0,001	0,531	относительно сильная
	II группа	10,40	2,714-39,858	p<0,001	0,723	сильная
Средняя длительность использования аппарата искусственного кровотока более 120 мин.	I группа	1,016	0,687-1,502	p=0,874	0,009	несущественная
	II группа	3,937	1,353-11,460	p<0,003	0,44	относительно сильная

Таким образом, на основании анализа частоты встречаемости изучаемых факторов риска, можно предположить, что основными факторами

риска развития SSWI являются – ИМТ более 25, наличие заболеваний легких, выполнение операции в экстренном порядке и длительность операции более 250 минут.

При этом наиболее значимыми факторами риска развития DSWI являлись – ИМТ более 25, использование кардиотропной поддержки, длительность операции более 250 минут и длительность использования аппарата искусственного кровотока более 120 минут.

### **3.2. Разработка способа прогноза риска развития стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля**

В дальнейшем в ходе проведения логистической регрессии выделенным значимым факторам риска были присвоены баллы, в сумме влияющие на прогноз риска развития осложнений в послеоперационном периоде. Количество баллов присваиваемое признакам, зависело от силы связи между фактором риска и исходом заболевания, данные представлены в таблице 3.5.

Таким образом, высокий индекс массы тела увеличивает риск развития стеральной инфекции следующим образом, до 23 единиц 0 баллов, от 23 до 25 единиц 1 балл, 25 единиц 2 балла и свыше 25 единиц присваивали 3 балла. Заболевания легких, выявленные в анамнезе, являлись значимым неблагоприятным фактором, который оценивался в 2 балла. Доказанным фактором риска развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде является экстренность операции, данному признаку было присвоено 2 балла. Применение кардиотропной терапии подтверждает факт наличия ишемического синдрома, что неблагоприятно влияет в дальнейшем на заживление стернотомической раны, и оценивается в 2 балла. Продолжительность операции зачастую ухудшает течение послеоперационного периода, длительность операции от 180 до 200 минут оценивалась в 1 балл, от 201 до 249 минут – 2 балла и более 250 минут

оценивалась в 3 балла. Длительность использования АИК являлась фактором риска развития стеральной инфекции, при продолжительности от 100 до 119 минут присваивался 1 балл, более 120 минут 2 балла.

Таблица 3.5 - Факторная оценка риска стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля (факторы риска - в соответствующих единицах измерения, оценка - в баллах)

Факторы риска	Баллы			
	0	+1	+2	+3
ИМТ выше 25	до 23	23-25	25	свыше 25
Заболевания легких	-	-	+	-
Экстренная операция	-	-	+	-
Использование кардиотропной поддержки	-	-	+	-
Средняя длительность операции, мин.	-	180-200	201-249	более 250
Средняя длительность использования аппарата искусственного кровотока, мин.	-	100-119	более 120	-

Примечание: «+» - наличие признака, «-» - не принимается во внимание.

Расчет риска развития стеральной инфекции проводился непосредственно после оперативного вмешательства, что в дальнейшем позволило скорректировать комплексную терапию.

Баллы суммировали, при сумме 14 баллов прогнозировали высокий риск развития стеральной инфекции в послеоперационном периоде, при сумме баллов от 11 до 13 оценивали как умеренный риск и при сумме баллов менее 11 как низкий риск развития неблагоприятного течения послеоперационного периода.

Далее приводятся клинические примеры историй болезней пациентов с различной степенью прогноза развития стеральной инфекции в послеоперационном периоде.

Клинический пример №1. Больной Д., 51 год поступил в экстренном порядке в кардиохирургическое отделение Краевой Клинической больницы г. Красноярск с диагнозом: Митральный порок сердца.

Индекс массы тела составлял на момент поступления 31,2. В анамнезе отмечает хронический обструктивный бронхит, в стадии компенсации. Длительность операции составила 260 минут. Длительность использования АИК 180 мин. При ушивании стернотомической раны применялся остеосинтез металлической проволокой. Кардиотропная поддержка в послеоперационном периоде составила 3 суток. Таким образом, сумма баллов составила 14, что соответствует высокому риску развития стеральной инфекции.

В послеоперационном периоде развился гнойный стерномедиастенит, сепсис. Было произведено вскрытие, дренирование медиастенита. Больной получал интенсивную терапию в реанимационном отделении на протяжении 12 суток, в течении заболевания отмечалась положительная динамика, был выписан на 31-е сутки.

Клинический пример №2. Больной К., 46 лет поступил в экстренном порядке в кардиохирургическое отделение Краевой Клинической больницы г. Красноярск с диагнозом: Сочетанный порок сердца.

Индекс массы тела составлял на момент поступления 28,4. Хронические заболевания легких и сахарный диабет в анамнезе отрицает. Длительность операции составила 215 минут. Длительность использования АИК 140 мин. При ушивании стернотомической раны применялся остеосинтез металлической проволокой. Кардиотропная поддержка в послеоперационном периоде составила 6 суток. Таким образом, сумма баллов составила 11, что соответствует средней степени риска развития стеральной инфекции.

В послеоперационном периоде люфт грудины составил 1 мм, на 5-е сутки были диагностированы лигатурные свищи. В ходе проведения антибактериальной терапии и эффективного местного лечения рана зажила вторичным натяжением, больной выписан на 37-е сутки.

Клинический пример №3. Больной С., 64 лет поступил в плановом порядке в кардиохирургическое отделение Краевой Клинической больницы г. Красноярск с диагнозом: Сочетанный порок сердца.

Индекс массы тела составлял на момент поступления 21,8. Хронические заболевания легких и сахарный диабет в анамнезе отрицает. Длительность операции составила 205 минут. Длительность использования АИК 110 мин. При ушивании стернотомической раны применялся остеосинтез металлической проволокой. Кардиотропная поддержка в послеоперационном периоде не потребовалась. Таким образом, сумма баллов составила 4, что соответствует низкой степени риска развития стернальной инфекции.

Послеоперационный период протекал без осложнений, послеоперационная рана зажила первичным натяжением, больной выписан на 15-е сутки.

Апробация разработанного способа прогноза риска развития стернальной инфекции у больных кардиохирургического профиля по факторам риска, показала высокие показатели диагностической значимости: точность составила 95,4%, чувствительность – 91,7%, специфичность – 98,1%, прогностическая значимость положительного результата – 92,3%, прогностическая значимость отрицательного результата – 95,6%.

Способ выявления риска развития стернальной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля с использованием факторов риска отличается следующие преимущества: простота и быстрота выполнения; возможность чёткого прогнозирования течения патологического процесса в первые 24 часа после операции, позволяющего эффективно производить коррекцию послеоперационного лечения.

## **Глава IV. ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ РАЗВИТИИ СТЕРНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ**

### **4.1. Особенности показателей хемилюминесцентной реакции у пациентов кардиохирургического профиля, перенесших стернотомию**

На момент поступления у пациентов кардиохирургического профиля не было зарегистрировано статистически значимых изменений в большинстве анализируемых показателей люминол зависимой хемилюминесценции нейтрофилов, как при спонтанной так и при активированной реакции. Статистически значимо увеличились показатели площади по кривой хемилюминесцентной реакции и времени выхода на пик как при спонтанной, так и при активированной реакции ( $p_1 < 0,001$ ,  $p_2 < 0,001$ ) в сравнении с группой контроля. Также возросли показатели отношений площади реакции к количеству лейкоцитов и фагоцитов ( $p_1 < 0,001$ ). Что позволяет предположить наличие нарушений в генерации АФК у пациентов уже в предоперационном периоде, однако данные изменения характерны для всех пациентов кардиохирургического профиля и не являются специфичными предикторами развития стернальной инфекции в раннем послеоперационном периоде (таблица 4.1).

В сравнении с показателями I группы отличительными являлись показатели площади под кривой и отношений площади реакции к количеству лейкоцитов и фагоцитов ( $p_2 < 0,001$ ). Изменения в данных показателях можно расценивать как снижение интенсивности генерации АФК, и как следствие угнетение противовоспалительной защиты организма, а вышеперечисленные показатели как предикторы неблагоприятного течения послеоперационного периода после стернотомии у пациентов кардиохирургического профиля.

Таблица 4.1 - Показатели спонтанной и активированной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных клинических групп до операции (Me [Q1; Q3])

Показатели	Контрольная группа (n=25)		I группа (n=24)		II группа (n=21)	
	спонт.	актив.	спонт.	актив.	спонт.	актив.
Imax, имп/с	1544,33 [1339,10; 1732,17]	3188,25 [2654,09; 3345,23]	1235,04 [1146,32; 1327,09] p <sub>1</sub> =0,215	2948,83 [2734,01; 3168,80] p <sub>1</sub> =0,173	1315,10 [1156,24; 1472,31] p <sub>1</sub> =0,216, p <sub>2</sub> =0,253	3413,12 [2891,01; 3890,09] p <sub>1</sub> =0,073, p <sub>2</sub> =0,128
S <sub>quar</sub> , имп	2,76·106 [1,82; 3,94]	1,98·106 [1,67; 2,45]	3,01·105 [2,47; 3,64] p <sub>1</sub> =0,334	2,06·104 [1,84; 2,23] p <sub>1</sub> =0,318	6,73·105[4,12 ; 9,23] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001	4,32·104 [2,70; 5,91] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,017
T <sub>max</sub> , мин.	13,66 [11,24; 16,36]	27,93 [22,47; 33,65]	12,71 [10,84; 13,01] p <sub>1</sub> =0,425	24,31 [20,79; 28,12] p <sub>1</sub> =0,325	16,23 [14,03; 19,34] p <sub>1</sub> =0,251, p <sub>2</sub> <0,001	37,54 [31,21; 45,04] p <sub>1</sub> =0,026, p <sub>2</sub> <0,001
T <sub>cent</sub> , мин.	20,36 [17,10; 23,58]	42,37 [38,09; 47,23]	24,35 [21,22; 26,15] p <sub>1</sub> =0,367	47,02 [43,37; 51,67] p <sub>1</sub> =0,229	23,12 [19,24; 26,03] p <sub>1</sub> =0,065, p <sub>2</sub> =0,141	45,23 [41,10; 48,05] p <sub>1</sub> =0,134, p <sub>2</sub> =0,152
ИА		4,4 [3,79; 4,85]		4,9 [4,13; 5,36] p <sub>1</sub> =0,331		5,31 [3,28; 7,45] p <sub>1</sub> =0,156, p <sub>2</sub> =0,074
ФА	50,04 [46,06; 54,13]	68,62[61,2 3; 75,12]	48,01 [46,34; 49,73] p <sub>1</sub> =0,260	71,03 [67,52; 74,38] p <sub>1</sub> =0,132	51,80 [48,24; 54,12] p <sub>1</sub> =0,153, p <sub>2</sub> =0,043	73,06 [69,04; 75,16] p <sub>1</sub> =0,124, p <sub>2</sub> =0,135
S/лейкоцит, имп./кл.	170,25 [161,69; 179,32]	350,58 [319,81; 376,36]	163,08 [157,70; 166,44] p <sub>1</sub> =0,271	320,24 [290,08; 343,74] p <sub>1</sub> =0,245	192,82 [181,04; 198,09] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001	429,11 [381,06; 518,24] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001
S/фагоцит, имп./кл.	80,32 [77,24; 83,70]	160,12 [135,43; 187,12]	82,13 [77,35; 85,72] p <sub>1</sub> =0,358	170,32 [152,04; 183,62] p <sub>1</sub> =0,412	112,32 [93,12; 121,06] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001	221,01 [196,01; 257,17] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001

**Примечание:** p<sub>1</sub> - значимость различий группы по сравнению с показателями группы контроля (U-критерий Манна-Уитни), p<sub>2</sub> - значимость различий между показателями I и II группами (критерий Вилкоксона)

Анализируя показатели люцигенинзависимой спонтанной хемилюминесцентной реакции в I группе обращает на себя внимание изменения: уменьшение площади под кривой ( $p_1 < 0,001$ ), укорочении времени выхода на пик реакции ( $p_1 = 0,005$ ), однако увеличение индекса S/фагоциты ( $p_1 = 0,057$ ) позволяет предположить активацию фагоцитарного звена иммунитета. При активированной реакции регистрировалось угнетение интенсивности реакции ( $p_1 < 0,001$ ), уменьшение площади ( $p_1 = 0,044$ ) при увеличении времени выхода на пик реакции ( $p_1 < 0,001$ ), угнетение реакции подтверждается снижением индекса активации ( $p_1 = 0,027$ ), на фоне снижения индекса S/лейкоцит ( $p_1 < 0,001$ ) зарегистрировано увеличение S/фагоциты ( $p_1 = 0,058$ ). Данные представлены в таблице 4.2.

При спонтанной реакции во II клинической группе значительно изменились следующие показатели: увеличился индекс активации ( $p_1 = 0,057$ ) и удельная продукция АФК активными фагоцитами была снижена ( $p_1 < 0,001$ ). При активации хемилюминесцентной реакции происходило снижение амплитуды максимальной интенсивности реакции ( $p_1 = 0,034$ ), увеличение времени достижения максимума ( $p_1 < 0,001$ ), снижение удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 < 0,001$ ) и фагоцитами ( $p_1 = 0,051$ ). Изменения основных показателей отражают снижении кинетики генерации АФК и как следствие угнетение антимикробной защиты.

Сравнительный анализ между I и II клиническими группами при спонтанной реакции позволяет выявить снижение амплитуды максимальной интенсивности реакции ( $p_2 < 0,001$ ), увеличение площади под кривой хемилюминесцентной реакции ( $p_2 < 0,001$ ) и времени выхода на пик реакции ( $p_2 = 0,012$ ), уменьшение показателя фагоцитарной активации ( $p_2 = 0,051$ ) и удельной продукции АФК фагоцитами ( $p_2 < 0,001$ ). При активации реакции отмечено статистически значимое снижение показателей удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_2 < 0,001$ ) и фагоцитами ( $p_2 < 0,001$ ). Таким образом, предикторами неблагоприятного исхода послеоперационного периода являются показатели интенсивности реакции, площади под кривой,

определяющей общее количество квантов, времени выхода на пик реакции и удельной продукции АФК фагоцитами.

Таблица 4.2 - Показатели спонтанной и активированной люцигенинзависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных клинических групп до операции (Me [Q1; Q3])

Показатели	Контрольная группа (n=25)		I группа (n=24)		II группа (n=21)	
	спонт.	актив.	спонт.	актив.	спонт.	актив.
I <sub>max</sub> , имп/с	272,21[ 201,20; 340,07]	1120,05 [975,07; 1300,26]	498,03 [365,82; 548,35] p <sub>1</sub> =0,071	717,03 [650,12; 834,09] p <sub>1</sub> <0,001	266,12 [203,03; 316,49] p <sub>1</sub> =0,075, p <sub>2</sub> <0,001	844,11 [784,65; 936,12] p <sub>1</sub> =0,034, p <sub>2</sub> =0,086
S <sub>quat</sub> , имп	9,71·10 5 [7,64; 12,05]	3,90·106 [2,52; 5,27]	2,11·106 [1,37; 3,14] p <sub>1</sub> <0,001	2,90·106 [1,73; 4,02] p <sub>1</sub> =0,044	8,70·105[7,14; 9,82] p <sub>1</sub> =0,065, p <sub>2</sub> <0,001	2,80·106 [1,72; 3,99] p <sub>1</sub> =0,062, p <sub>2</sub> =0,121
T <sub>max</sub> , мин.	15,07 [13,04; 17,31]	20,03 [17,12; 23,76]	10,11 [9,75; 12,04] p <sub>1</sub> =0,005	77,21 [71,09; 86,14] p <sub>1</sub> <0,001	12,02 [11,21; 14,36] p <sub>1</sub> =0,067, p <sub>2</sub> =0,012	85,05 [81,31; 89,08] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,072
T <sub>cent</sub> , мин.	33,71 [29,11; 37,08]	36,12 [33,19; 41,03]	43,20 [41,28; 46,10] p <sub>1</sub> =0,005	52,48 [49,07; 56,61] p <sub>1</sub> <0,001	32,12 [29,04; 36,21] p <sub>1</sub> =0,058, p <sub>2</sub> =0,005	63,35 [61,12; 67,23] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,005
ИА		1,10 [0,74; 1,95]		0,41 [0,23; 0,78] p <sub>1</sub> =0,027		0,46 [0,19; 0,64] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,084
ФА	42,36 [38,09; 49,24]	52,12 [49,33; 56,14]	45,20 [43,04; 48,38] p <sub>1</sub> =0,130	50,84 [47,67; 54,58] p <sub>1</sub> =0,147	38,07 [34,14; 43,02] p <sub>1</sub> =0,089, p <sub>2</sub> =0,051	47,24 [44,05; 51,12] p <sub>1</sub> =0,069, p <sub>2</sub> =0,087
S/лейкоцит, имп./кл.	22,70 [19,34; 25,06]	97,27 [94,38; 101,07]	21,68 [17,40; 26,48] p <sub>1</sub> =0,228	66,57 [61,23; 69,58] p <sub>1</sub> <0,001	26,23 [23,41; 29,03] p <sub>1</sub> =0,084, p <sub>2</sub> =0,074	35,80 [31,09; 38,04] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001
S/фагоцит, имп./кл.	46,34 [42,04; 51,12]	117,13 [109,03; 129,25]	56,15 [52,05; 59,75] p <sub>1</sub> =0,057	133,15 [122,32; 137,42] p <sub>1</sub> =0,058	31,03 [28,22; 34,08] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001	98,20 [93,47; 101,11] p <sub>1</sub> =0,051, p <sub>2</sub> <0,001

**Примечание:** p<sub>1</sub> - значимость различий группы по сравнению с показателями группы контроля (U-критерий Манна-Уитни), p<sub>2</sub> - значимость различий между показателями I и II группами (критерий Вилкоксона)

Люминол- и люцигенинзависимая хемилюминесцентная кривая пациента I группы в предоперационном периоде представлена на рисунке 4.1.

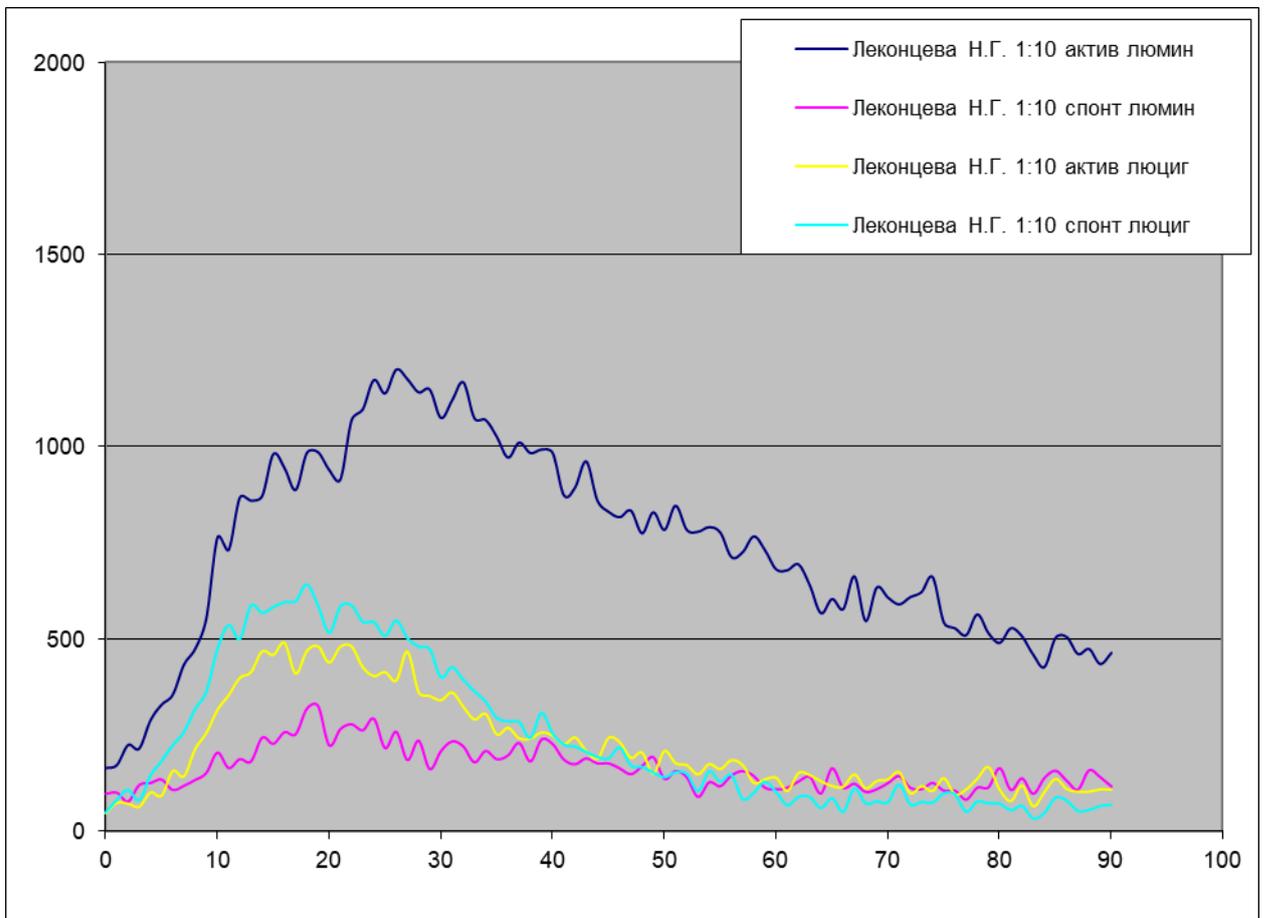


Рисунок 4.1 - Люминол и люцигенин зависимая хемилюминесцентная кривая пациента I группы в предоперационном периоде (спонтанная и активированная реакция)

Однако, в раннем послеоперационном периоде у пациентов I группы были зарегистрированы значимые изменения в люминолзависимой хемилюминесцентной реакции нейтрофилов, обусловленные развитием операционного стресса. При спонтанной реакции было зарегистрировано незначительное увеличение интенсивности реакции до 1776,12 [1432,54; 1963,36]  $p_1=0,341$ , площади под кривой хемилюминесцентной реакции до  $5,77E+05$ [4,04; 8,68]  $p_1<0,001$  и времени выхода на пик реакции 15,67 [13,65;

18,84]  $p_1=0,295$ . Было выявлено возрастание фагоцитарного индекса до 57,90 [53,34; 61,18]  $p_1=0,187$ . Не было зарегистрировано статистически значимой динамики в показателе отношения площади под кривой к количеству лейкоцитов. Однако, было выявлено увеличение показателя отношения площади под кривой к количеству фагоцитов, что составило 101,32 [93,72; 104,56]  $p_1<0,001$  (таблица 4.3). Хемилюминесцентная кривая пациента I группы в послеоперационном периоде (индуцированные люминолом или люцигенином, спонтанная и активированная реакция) представлена на рисунке 4.2.

При активации реакции основные тенденции в динамике изменений показателей хемилюминесцентной реакции нейтрофилов сохранялись прежние. Было зафиксировано значимое увеличение показателя интенсивности реакции до 4870,41 [4632,21; 5067,03]  $p_1<0,001$ , индекса активации реакции до 6,41 [5,68; 7,23]  $p_1<0,001$ , фагоцитарного индекса 89,09 [80,24; 98,46]  $p_1<0,001$  и коэффициента соотношения площади реакции к количеству фагоцитов до 237,09 [201,21; 327,57]  $p_1<0,001$ . Однако, зарегистрировано снижение времени выхода на пик реакции, что позволяет предположить снижение скорости образования супероксидного анион радикала и низкой активности NADPH-оксидазы.

У пациентов II клинической группы было отмечено угнетение интенсивности спонтанной и активированной реакции в сравнении с группой контроля и интенсивности активированной реакции в сравнении с I группой. Увеличилось время выхода на пик в сравнении с группой контроля и I клинической группой. Статистически значимо возрос индекс активации реакции и фагоцитарный индекс в сравнении с группой контроля и I клинической группой. Увеличились индексы S/лейкоцит и S/фагоциты, позволяющие судить о выраженности воспалительной реакции.

Таблица 4.3 - Показатели спонтанной и активированной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных клинических групп после операции (Ме [Q1; Q3])

Показатели	Контрольная группа (n=75)		I группа (n=24)		II группа (n=21)	
	спонт.	актив.	спонт.	актив.	спонт.	актив.
Imax, имп/с	1544,33 [1339,10; 1732,17]	3188,25 [2654,09; 3345,23]	1776,12 [1432,54; 1963,36] p <sub>1</sub> =0,341	4870,41 [4632,21; 5067,03] p <sub>1</sub> <0,001	1194,10 [1034,04; 1237,31] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001	2284,21 [2137,01; 2534,12] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001
S <sub>quar</sub> , имп	2,76·106 [1,82; 3,94]	1,98·106 [1,67; 2,45]	5,77·105 [4,04; 8,68] p <sub>1</sub> <0,001	2,44·104 [1,74; 2,87] p <sub>1</sub> =0,067	4,32·105[3 ,32;6,29] p <sub>1</sub> =0,135, p <sub>2</sub> =0,146	2,31·104 [1,34; 2,71] p <sub>1</sub> =0,157, p <sub>2</sub> =0,137
Tmax, мин.	13,66 [11,24; 16,36]	27,93 [22,47; 33,65]	15,67 [13,65; 18,84] p <sub>1</sub> =0,295	20,12 [17,11; 22,09] p <sub>1</sub> =0,062	17,07 [16,73; 19,04] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,156	35,19 [34,01; 37,93] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001
Tcent, мин.	20,36 [17,10; 23,58]	42,37 [38,09; 47,23]	37,74 [33,84; 41,22] p <sub>1</sub> <0,001	49,12 [44,95; 53,07] p <sub>1</sub> =0,087	32,02 [29,13; 35,02] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,142	46,37 [43,05; 51,12] p <sub>1</sub> =0,167, p <sub>2</sub> =0,218
ИА		4,4 [3,79; 4,85]		6,41 [5,68; 7,23] p <sub>1</sub> <0,001		6,12 [5,84; 6,78] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,132
ФА	50,04 [46,06; 54,13]	68,62[61,2 3; 75,12]	57,90 [53,34; 61,18] p <sub>1</sub> =0,187	89,09 [80,24; 98,46] p <sub>1</sub> <0,001	64,02 [61,12; 66,34] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,078	94,01 [88,12; 96,31] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,128
S/лейкоцит, имп./кл.	170,25 [161,69; 179,32]	350,58 [319,81; 376,36]	174,82 [169,34; 178,04] p <sub>1</sub> =0,364	457,18 [315,26; 523,14] p <sub>1</sub> =0,036	195,22 [181,14; 214,01] p <sub>1</sub> =0,012, p <sub>2</sub> <0,001	487,13 [401,26; 502,35] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,167
S/фагоцит, имп./кл.	80,32 [77,24; 83,70]	160,12 [135,43; 187,12]	101,32 [93,72; 104,56] p <sub>1</sub> <0,001	237,09 [201,21; 327,57] p <sub>1</sub> <0,001	89,28 [63,32; 98,06] p <sub>1</sub> =0,034, p <sub>2</sub> =0,056	197,14 [178,01; 235,17] p <sub>1</sub> =0,089, p <sub>2</sub> =0,109

**Примечание:** p<sub>1</sub> - значимость различий группы по сравнению с показателями группы контроля (U-критерий Манна-Уитни), p<sub>2</sub> - значимость различий между показателями I и II группами (критерий Вилкоксона)

В послеоперационном периоде при спонтанной реакции у пациентов I клинической группы значимо увеличились показатели максимальной интенсивности реакции ( $p_1 < 0,001$ ) на фоне снижения площади под хемилюминесцентной кривой ( $p_1 < 0,001$ ), было зарегистрировано уменьшение индекса фагоцитарной активности ( $p_1 = 0,054$ ) и увеличение удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 = 0,067$ ) и фагоцитами ( $p_1 = 0,054$ ). При активированной реакции была отмечена тенденция к снижению интенсивности максимальной реакции ( $p_1 = 0,068$ ) и укорочению времени выхода на пик реакции ( $p_1 = 0,047$ ) и сокращение удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 < 0,001$ ). Ранний послеоперационный период характеризуется снижением активности неспецифического звена иммунитета, реализуемого фагоцитами и как следствие угнетением антимикробной защиты. Данные представлены в таблице 4.4.

Анализируя показатели спонтанной реакции во II клинической группе было отмечено снижение площади под кривой реакции ( $p_1 = 0,054$ ) и времени выхода на пик ( $p_1 < 0,001$ ), уменьшение индекса фагоцитарной активности ( $p_1 = 0,061$ ) и удельной продукции АФК фагоцитами ( $p_1 = 0,052$ ). Активация реакции привела к значимому снижению показателей интенсивности реакции ( $p_1 < 0,001$ ), площади под кривой ( $p_1 < 0,001$ ) и увеличению времени выхода на пик реакции ( $p_1 < 0,001$ ). Также возрос индекс активации реакции ( $p_1 < 0,001$ ), снизился фагоцитарный индекс ( $p_1 = 0,054$ ), уменьшились показатели удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 < 0,001$ ) и фагоцитами ( $p_1 < 0,001$ ). Показатели хемилюминесценции II клинической группы позволяют судить о более выраженном угнетении продукции АФК лейкоцитарным звеном крови пациентов, снижением фагоцитарной активности и как следствие антимикробной защиты, однако увеличение показателей при активации реакции позволяет предположить о наличии функционального резерва клеток.

Таблица 4.4 - Показатели спонтанной и активированной люцигенинзависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных клинических групп после операции (Me [Q1; Q3])

Показатели	Контрольная группа (n=25)		I группа (n=24)		II группа (n=21)	
	спонт.	актив.	спонт.	актив.	спонт.	актив.
Imax, имп/с	272,21[20 1,20; 340,07]	1120,05 [975,07; 1300,26]	511,04 [436,02; 554,12] p <sub>1</sub> <0,001	920,05 [850,17; 970,02] p <sub>1</sub> =0,068	209,12 [196,21; 214,09] p <sub>1</sub> =0,092, p <sub>2</sub> <0,001	638,10 [613,04; 662,37] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001
S <sub>quat</sub> , имп	9,71·105 [7,64; 12,05]	3,90·106 [2,52; 5,27]	1,60·106 [1,12; 1,87] p <sub>1</sub> <0,001	3,40·106 [2,43; 3,78] p <sub>1</sub> =0,109	5,80·105 [4,94; 7,02] p <sub>1</sub> =0,054, p <sub>2</sub> <0,001	2,50·106 [2,22; 2,79] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,052
T <sub>max</sub> , мин.	15,07 [13,04; 17,31]	20,03 [17,12; 23,76]	11,14 [8,32; 13,09] p <sub>1</sub> =0,061	13,51 [11,02; 16,24] p <sub>1</sub> =0,047	4,69 [4,04; 5,12] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001	50,12 [47,01; 53,12] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001
T <sub>cent</sub> , мин.	33,71 [29,11; 37,08]	36,12 [33,19; 41,03]	32,24 [29,08; 34,12] p <sub>1</sub> =0,121	41,24 [39,01; 44,01] p <sub>1</sub> =0,079	32,09 [28,12; 34,32] p <sub>1</sub> =0,067, p <sub>2</sub> =0,124	48,31 [44,32; 52,43] p <sub>1</sub> =0,057, p <sub>2</sub> =0,061
ИА		1,10 [0,74; 1,95]		2,11 [1,53; 2,38] p <sub>1</sub> =0,073		4,32 [4,10; 4,63] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001
ФА	42,36 [38,09; 49,24]	52,12 [49,33; 56,14]	31,14 [29,05; 33,31] p <sub>1</sub> =0,054	44,34 [41,07; 48,52] p <sub>1</sub> =0,070	36,45 [33,11; 39,24] p <sub>1</sub> =0,061, p <sub>2</sub> =0,067	41,09 [39,25; 44,16] p <sub>1</sub> =0,054, p <sub>2</sub> =0,082
S/лейкоцит, имп./кл.	22,70 [19,34; 25,06]	97,27 [94,38; 101,07]	29,12 [26,20; 31,41] p <sub>1</sub> =0,067	61,07 [57,03; 64,38] p <sub>1</sub> <0,001	23,41 [21,01; 25,12] p <sub>1</sub> =0,087, p <sub>2</sub> =0,054	41,34 [40,01; 43,25] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001
S/фагоциты , имп./кл.	46,34 [42,04; 51,12]	117,13 [109,03; 129,25]	58,01 [53,04; 62,05] p <sub>1</sub> =0,054	113,25 [102,02; 127,43] p <sub>1</sub> =0,109	38,21 [36,20; 40,07] p <sub>1</sub> =0,052, p <sub>2</sub> <0,001	71,40 [68,07; 74,12] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001

**Примечание:** p<sub>1</sub> - значимость различий группы по сравнению с показателями группы контроля (U-критерий Манна-Уитни), p<sub>2</sub> - значимость различий между показателями I и II группами (критерий Вилкоксона)

Сравнительный анализ показателей между клиническими группами выявил при спонтанной реакции снижение интенсивности реакции во II группе ( $p_2 < 0,001$ ), увеличение площади под кривой ( $p_2 < 0,001$ ) и снижение времени выхода на пик реакции ( $p_2 < 0,001$ ), удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_2 = 0,054$ ) и фагоцитами ( $p_2 < 0,001$ ). При активированной реакции была отмечена та же направленность процессов, снижение показателя интенсивности реакции ( $p_2 < 0,001$ ), площади под кривой ( $p_2 = 0,052$ ), на фоне увеличения времени выхода на пик реакции ( $p_2 < 0,001$ ), возрос индекс активации реакции ( $p_2 < 0,001$ ), сократилась удельная продукция АФК лейкоцитами ( $p_2 < 0,001$ ) и фагоцитами ( $p_2 < 0,001$ ). Таким образом, и в раннем послеоперационном периоде в клинической группе с неблагоприятным течением отмечено более выраженное угнетение продукции АФК клетками и снижение фагоцитарной активности, что возможно расценивать как предикторы развития воспалительных осложнений со стороны послеоперационной раны (Рисунок 4.2. и 4.3).

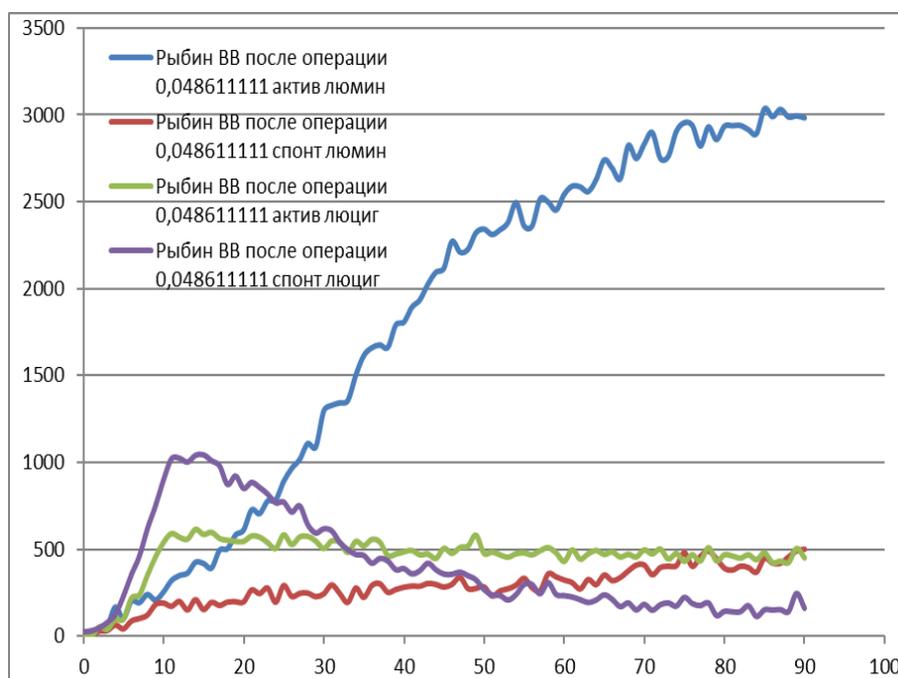


Рисунок 4.2 - Хемилюминесцентная кривая пациента I группы в послеоперационном периоде (индуцированные люминолом или люцигенином, спонтанная и активированная реакция)

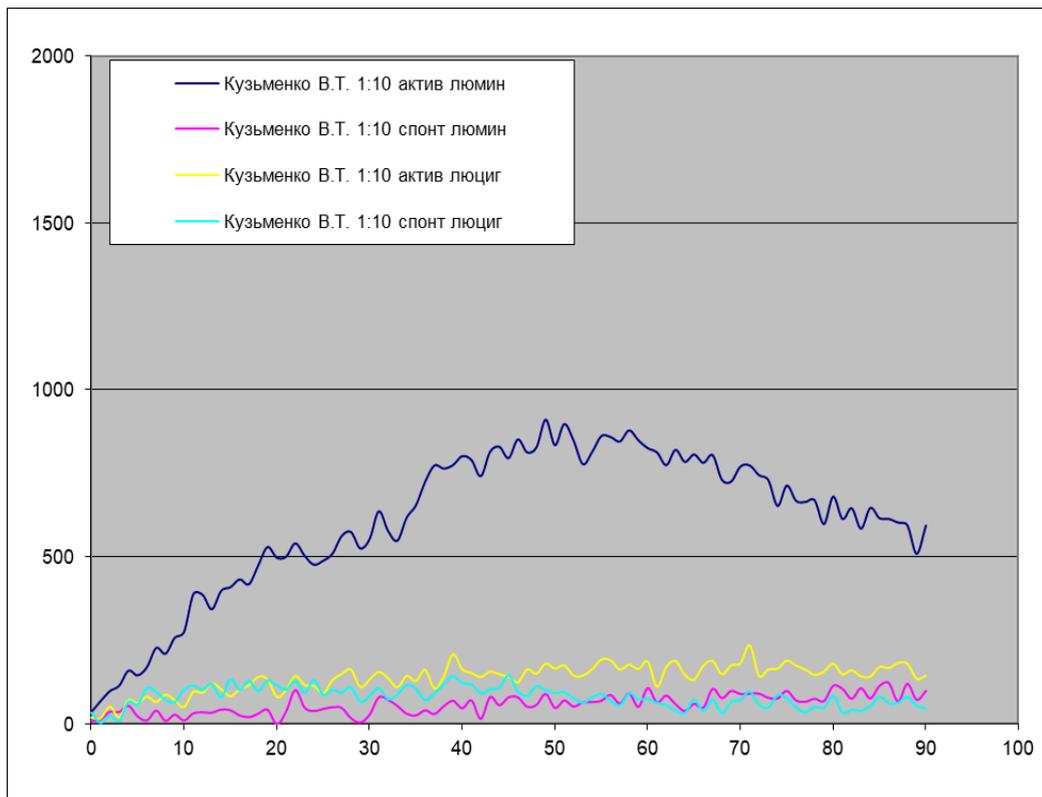


Рисунок 4.3 - Хемилюминесцентная кривая пациента II группы в послеоперационном периоде (индуцированные люминолом или люцигенином, спонтанная и активированная реакция)

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ показателей люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных I клинической группы до и после операции. Так в послеоперационном периоде при спонтанной реакции отмечено увеличение интенсивности реакции ( $p_2 < 0,001$ ), площади под кривой, отражающий объем генерации ( $p_2 = 0,054$ ), фагоцитарной активации ( $p_2 = 0,038$ ), удельной продукции АФК фагоцитами ( $p_2 = 0,044$ ). Таким образом, у пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода наблюдается усиление генерации АФК, что можно расценить как мобилизацию антимикробной защиты. Данные представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 - Показатели спонтанной и активированной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных I клинической группы до и после операции (Me [Q1; Q3])

Показатели	Контрольная группа (n=25)		I группа (n=24), до операции		I группа (n=24), после операции	
	спонт.	актив.	спонт.	актив.	спонт.	актив.
Imax, имп/с	1544,33 [1339,10; 1732,17]	3188,25 [2654,09; 3345,23]	1235,04 [1146,32; 1327,09] p <sub>1</sub> =0,215	2948,83 [2734,01; 3168,80] p <sub>1</sub> =0,173	1776,12 [1432,54; 1963,36] p <sub>1</sub> =0,341 p <sub>2</sub> <0,001	4870,41 [4632,21; 5067,03] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
S <sub>quar</sub> , имп	2,76·106 [1,82; 3,94]	1,98·106 [1,67; 2,45]	3,01·105 [2,47; 3,64] p <sub>1</sub> =0,334	2,06·104 [1,84; 2,23] p <sub>1</sub> =0,318	5,77·105[4, 04; 8,68] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,054	2,44·104 [1,74; 2,87] p <sub>1</sub> =0,067 p <sub>2</sub> =0,089
Tmax, мин.	13,66 [11,24; 16,36]	27,93 [22,47; 33,65]	12,71 [10,84; 13,01] p <sub>1</sub> =0,425	24,31 [20,79; 28,12] p <sub>1</sub> =0,325	15,67 [13,65; 18,84] p <sub>1</sub> =0,295 p <sub>2</sub> =0,065	20,12 [17,11; 22,09] p <sub>1</sub> =0,032 p <sub>2</sub> =0,079
Tcent, мин.	20,36 [17,10; 23,58]	42,37 [38,09; 47,23]	24,35 [21,22; 26,15] p <sub>1</sub> =0,367	47,02 [43,37; 51,67] p <sub>1</sub> =0,229	37,74 [33,84; 41,22] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001	49,12 [44,95; 53,07] p <sub>1</sub> =0,167, p <sub>2</sub> =0,140
ИА		4,4 [3,79; 4,85]		4,9 [4,13; 5,36] p <sub>1</sub> =0,331		6,41 [5,68; 7,23] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,065
ФА	50,04 [46,06; 54,13]	68,62[61,2 3; 75,12]	48,01 [46,34; 49,73] p <sub>1</sub> =0,260	71,03 [67,52; 74,38] p <sub>1</sub> =0,132	57,90 [53,34; 61,18] p <sub>1</sub> =0,187, p <sub>2</sub> =0,038	89,09 [80,24; 98,46] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,054
S/лейкоцит, имп./кл.	170,25 [161,69; 179,32]	350,58 [319,81; 376,36]	163,08 [157,70; 166,44] p <sub>1</sub> =0,271	320,24 [290,08; 343,74] p <sub>1</sub> =0,245	174,82 [169,34; 178,04] p <sub>1</sub> =0,364 p <sub>2</sub> =0,072	457,18 [315,26; 523,14] p <sub>1</sub> =0,036 p <sub>2</sub> =0,085
S/фагоцит, имп./кл.	80,32 [77,24; 83,70]	160,12 [135,43; 187,12]	82,13 [77,35; 85,72] p <sub>1</sub> =0,358	170,32 [152,04; 183,62] p <sub>1</sub> =0,412	101,32 [93,72; 104,56] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,044	237,09 [201,21; 327,57] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,036

**Примечание:** p<sub>1</sub> - значимость различий группы по сравнению с показателями группы контроля (U-критерий Манна-Уитни), p<sub>2</sub> - значимость различий между показателями I группы до и после операции (критерий Вилкоксона)

При активации реакции наблюдались однонаправленные изменения, характеризующиеся усилением интенсивности реакции ( $p_2 < 0,001$ ), увеличением показателя индекса активации ( $p_2 = 0,065$ ), фагоцитарной активации ( $p_2 = 0,054$ ), удельной продукции АФК фагоцитами ( $p_2 = 0,036$ ). Люцигенинзависимая хемилюминесцентная реакция у пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода отражает те же процессы, как и люминолзависимая реакция.

Анализируя показатели спонтанной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов во II клинической группы до и после операции следует отметить, что изменений практически не выявлено. Незначительно уменьшилась интенсивность реакции, площадь под кривой и время выхода на пик реакции, а также показатель удельной продукции АФК фагоцитами. Таким образом, основные изменения были зарегистрированы в предоперационном периоде и они обуславливают неблагоприятное течение послеоперационного периода в данной группе пациентов. При активированной реакции зарегистрировано статистически значимое снижение интенсивности реакции, площади под кривой, на фоне увеличения показателей индекса активации и фагоцитарной активности. Данная тенденция позволяет предположить отсутствие метаболического ресурса нейтрофилов при активации в послеоперационном периоде. Данные представлены в таблице 4.6.

Анализируя показатели спонтанной и активированной люцигенинзависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных II клинической группы до и после операции были выявлены однонаправленные изменения как и при реакции с люминолом.

Таблица 4.6 - Показатели спонтанной и активированной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных II клинической группы до и после операции (Me [Q1; Q3])

Показатели	Контрольная группа (n=25)		II группа (n=21)		II группа (n=21)	
	спонт.	актив.	спонт.	актив.	спонт.	актив.
Imax, имп/с	1544,33 [1339,10; 1732,17]	3188,25 [2654,09; 3345,23]	1315,10 [1156,24; 1472,31] p <sub>1</sub> =0,216,	3413,12 [2891,01; 3890,09] p <sub>1</sub> =0,073,	1194,10 [1034,04; 1237,31] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,079	2284,21 [2137,01; 2534,12] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001
S <sub>quar</sub> , имп	2,76·106 [1,82; 3,94]	1,98·106 [1,67; 2,45]	6,73·105[4 ,12; 9,23] p <sub>1</sub> <0,001,	4,32·104 [2,70; 5,91] p <sub>1</sub> <0,001,	4,32·105[3 ,32;6,29] p <sub>1</sub> =0,035, p <sub>2</sub> =0,062	2,31·104 [1,34; 2,71] p <sub>1</sub> =0,057, p <sub>2</sub> =0,037
Tmax, мин.	13,66 [11,24; 16,36]	27,93 [22,47; 33,65]	16,23 [14,03; 19,34] p <sub>1</sub> =0,251,	37,54 [31,21; 45,04] p <sub>1</sub> =0,026,	17,07 [16,73; 19,04] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,073	35,19 [34,01; 37,93] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,064
Tcent, мин.	20,36 [17,10; 23,58]	42,37 [38,09; 47,23]	23,12 [19,24; 26,03] p <sub>1</sub> =0,065,	45,23 [41,10; 48,05] p <sub>1</sub> =0,134,	37,74 [33,84; 41,22] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001	49,12 [44,95; 53,07] p <sub>1</sub> =0,167, p <sub>2</sub> =0,218
ИА		4,4 [3,79; 4,85]		5,31 [3,28; 7,45] p <sub>1</sub> =0,056,		6,41 [5,68; 7,23] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,062
ФА	50,04 [46,06; 54,13]	68,62[61,2 3; 75,12]	51,80 [48,24; 54,12] p <sub>1</sub> =0,053,	73,06 [69,04; 75,16] p <sub>1</sub> =0,024,	57,90 [53,34; 61,18] p <sub>1</sub> =0,187, p <sub>2</sub> =0,084	89,09 [80,24; 98,46] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,035
S/лейкоцит, имп./кл.	170,25 [161,69; 179,32]	350,58 [319,81; 376,36]	192,82 [181,04; 198,09] p <sub>1</sub> <0,001,	429,11 [381,06; 518,24] p <sub>1</sub> <0,001,	195,22 [181,14; 214,01] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,084	487,13 [401,26; 502,35] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,076
S/фагоцит, имп./кл.	80,32 [77,24; 83,70]	160,12 [135,43; 187,12]	112,32 [93,12; 121,06] p <sub>1</sub> <0,001,	221,01 [196,01; 257,17] p <sub>1</sub> <0,001,	89,28 [63,32; 98,06] p <sub>1</sub> =0,034, p <sub>2</sub> =0,059	197,14 [178,01; 235,17] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,067

**Примечание:** p<sub>1</sub> - значимость различий группы по сравнению с показателями группы контроля (U-критерий Манна-Уитни), p<sub>2</sub> - значимость различий между показателями II группы до и после операции (критерий Вилкоксона)

Оценка функциональной активности нейтрофилов является важным параметром, характеризующим гомеостаз и защитные реакции макроорганизма. Анализ реактивности нейтрофилов является значимым параметром при развитии различных патологических состояний, в том числе и операционном стрессе. Так как, при функциональной активации данных форменных элементов крови увеличивается продукция цитотоксических и биологически активных веществ, оказывающих влияние на патогенез развития воспалительной реакции. Также нейтрофилы являются высокочувствительными индикаторами развития изменений гомеостаза организма, за счет наличия многочисленных рецепторов на мембране клетки. При изменении баланса внутренней среды происходит активация функционального состояния клеток, направленная на купирование воспалительной реакции, этот механизм является универсальным маркером нормы или патологии организма.

Таким образом, при анализе хемилюминесцентной реакция нейтрофилов было зарегистрировано угнетение продукции активных форм кислорода, что позволяет предположить о снижении резервных метаболических возможностей нейтрофильных гранулоцитов у больных в раннем послеоперационном периоде при развитии стерильной инфекции. Можно предположить, что при исследуемом патологическом процессе реакция формирования активных радикалов кислорода в нейтрофильных гранулоцитах идет в большей степени по миелопероксидазному пути.

## Глава V. ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ

### 5.1. Оценка влияния препарата мексидол на функциональное состояние нейтрофилов *in vitro* при развитии стеральной инфекции

Следующий этап проводимого исследования включал оценку влияния препарата мексидол на функциональное состояние нейтрофилов у пациентов со стеральной инфекцией после проведенной стернотомии *in vitro*. Данный этап исследования позволяет провести видоспецифичный анализ действия препарата мексидол на вид клеток, без влияния всего организма. Таким образом, результаты *in vitro* являются более достоверными, чем *in vivo* и позволяют нам сделать выводы о действии препарата на определенный пул клеток.

В ходе данного этапа исследования оценивали параметры хемилюминесцентной реакции после инкубации крови с препаратом мексидол (2 серия) и без препарата (1 серия). Была набрана IIIa группа (n=15) при расчете риска развития стеральной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла от 11 до 14.

Анализируя показатели хемилюминесцентной люминолзависимой спонтанной реакции в 1 серии было отмечено сокращение времени выхода на пик ( $p_1 < 0,001$ ), увеличение удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 < 0,001$ ). При активации реакции были зарегистрированы следующие изменения: сокращение времени выхода на пик реакции ( $p_1 < 0,001$ ), увеличение индекса фагоцитарной активации ( $p_1 < 0,001$ ), на фоне снижения удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 < 0,001$ ). Таким образом, в послеоперационном периоде были зарегистрированы изменения описанные выше. Данные представлены на рисунках 5.1 и 5.2 и в таблице 5.1.

Таблица 5.1 - Показатели спонтанной и активированной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных при применении препарата мексидол in vitro (Me [Q1; Q3])

Показатели	Исходные показатели (n=15)		1 серия (n=15)		2 серия (n=15)	
	спонт.	актив.	спонт.	актив.	спонт.	актив.
Imax, имп/с	821,26 [734,15; 927,37]	1143,12 [978,01; 1327,27]	1132,14 [945,24; 1253,31] p <sub>1</sub> =0,094	1241,01 [1115,31; 1432,31] p <sub>1</sub> =0,174	1516,19 [1327,01; 1754,37] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,063	3629,41 [3217,21; 3874,14] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001
S <sub>quar</sub> , имп	3,00·10 <sup>5</sup> [1,79; 4,26]	4,00·10 <sup>6</sup> [2,72; 5,04]	2,47·10 <sup>5</sup> [2,08; 3,61] p <sub>1</sub> =0,175	3,64·10 <sup>4</sup> [2,84; 4,17] p <sub>1</sub> =0,213	4,80·10 <sup>6</sup> [4,03;6,14] p <sub>1</sub> =0,067, p <sub>2</sub> =0,036	5,21·10 <sup>4</sup> [4,64; 5,82] p <sub>1</sub> =0,071, p <sub>2</sub> =0,059
Tmax, мин.	82,13 [63,17; 97,28]	71,24 [56,07; 84,32]	43,27 [31,15; 48,04] p <sub>1</sub> <0,001	38,92 [32,21; 43,12] p <sub>1</sub> <0,001	85,01 [76,23; 89,54] p <sub>1</sub> =0,142, p <sub>2</sub> <0,001	54,76 [47,32; 58,03] p <sub>1</sub> =0,073, p <sub>2</sub> =0,057
Tcent, мин.	58,14 [51,15; 64,08]	61,09 [52,49; 69,21]	44,04 [38,14; 49,02] p <sub>1</sub> =0,052	51,13 [47,05; 55,31] p <sub>1</sub> =0,176	57,36 [43,24; 62,82] p <sub>1</sub> =0,156, p <sub>2</sub> =0,065	63,26 [58,15; 67,35] p <sub>1</sub> =0,143, p <sub>2</sub> =0,065
ИА		13,33 [11,09; 15,25]		11,01 [9,08; 14,03] p <sub>1</sub> =0,082		6,13 [5,72; 7,07] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001
ФА	51,70 [44,32; 58,17]	41,70[31,63; 49,17]	61,21 [55,32; 68,28] p <sub>1</sub> =0,072	71,14 [68,44; 76,31] p <sub>1</sub> <0,001	64,93 [58,54; 69,11] p <sub>1</sub> =0,068, p <sub>2</sub> =0,176	72,57 [65,04; 78,32] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,084
S/лейкоцит, имп./кл.	6,45 [5,29; 8,27]	85,97 [74,31; 96,06]	35,12 [29,14; 38,12] p <sub>1</sub> <0,001	47,38 [45,37; 52,17] p <sub>1</sub> <0,001	46,19[41,17; ; 54,08] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,047	67,12 [61,23; 72,36] p <sub>1</sub> =0,059, p <sub>2</sub> <0,001
S/фагоцит, имп./кл.	121,94 [107,04; 143,05]	206,15 [178,03; 235,18]	116,09 [102,12; 134,16] p <sub>1</sub> =0,132	187,67 [165,01; 198,35] p <sub>1</sub> =0,084	215,08 [201,02; 238,12] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001	269,13 [245,05; 274,19] p <sub>1</sub> =0,057, p <sub>2</sub> <0,001

**Примечание:** p<sub>1</sub> - значимость различий группы по сравнению с показателями группы контроля (U-критерий Манна-Уитни), p<sub>2</sub> - значимость различий между показателями 1 и 2 серии (критерий Вилкоксона)

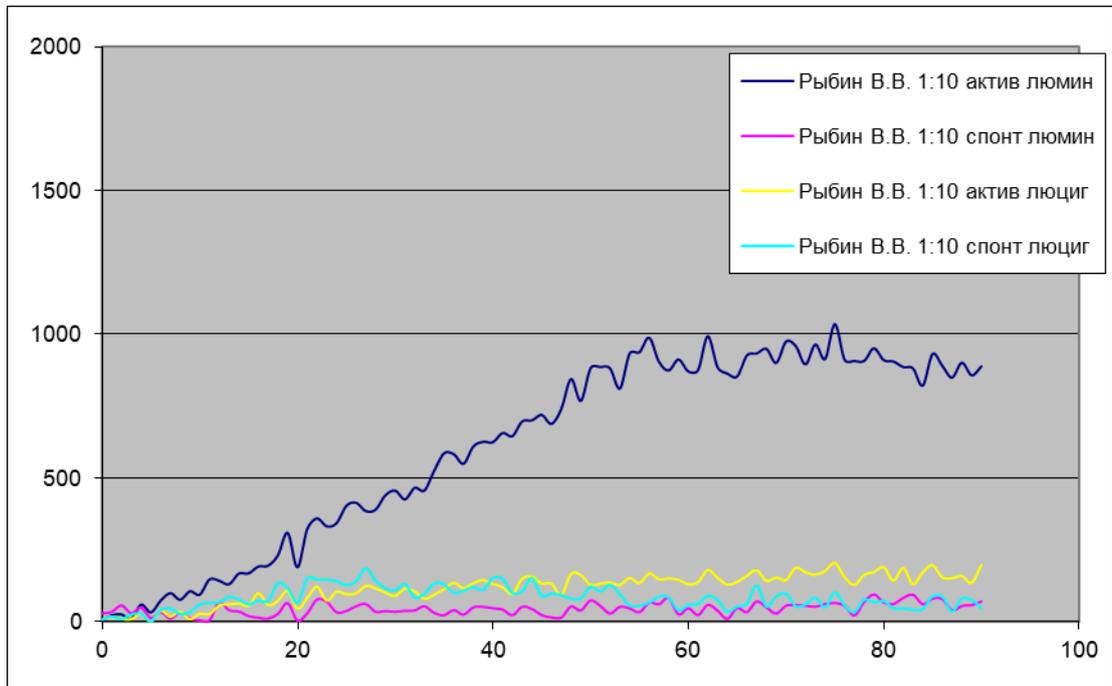


Рисунок 5.1 - Хемилюминесцентная кривая пациента 1 серии в послеоперационном периоде (индуцированные люминолом или люцигенином, спонтанная и активированная реакция)

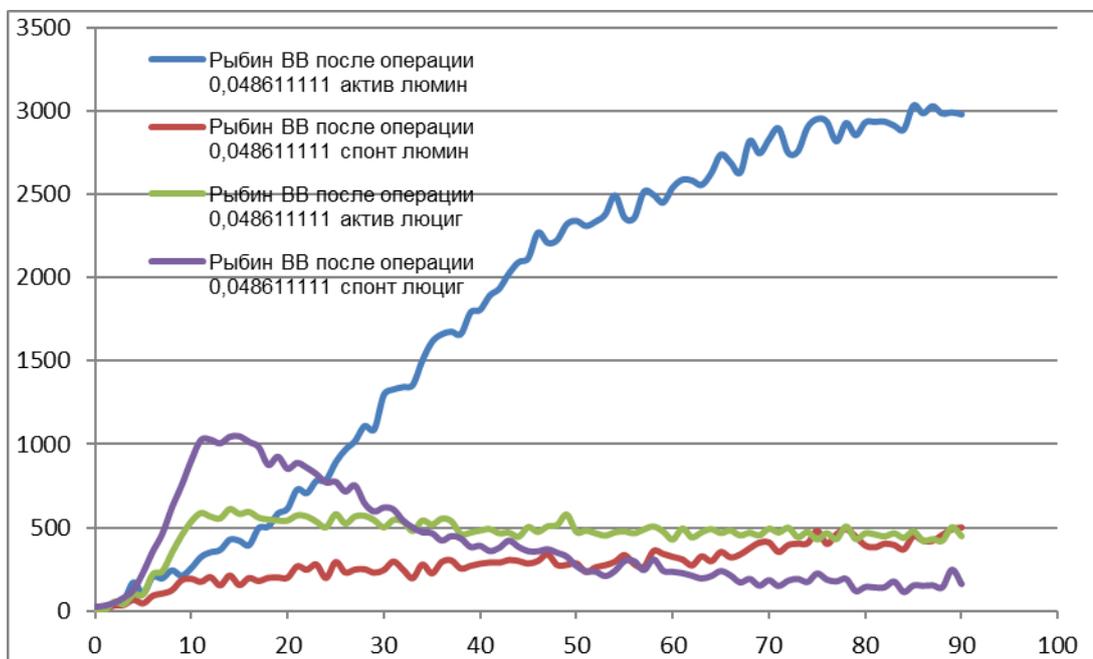


Рисунок 5.2 - Хемилюминесцентная кривая пациента 2 серии в послеоперационном периоде (индуцированные люминолом или люцигенином, спонтанная и активированная реакция)

После инкубации препаратом мексидол в периферической крови были получены следующие результаты при спонтанной реакции: возросли интенсивность реакции ( $p_1 < 0,001$ ), площадь под кривой ( $p_1 = 0,067$ ), а также удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 < 0,001$ ) и фагоцитами ( $p_1 < 0,001$ ). При активации реакции зарегистрировано увеличение интенсивности реакции, то есть продукции АФК ( $p_1 < 0,001$ ), фагоцитарной активности ( $p_1 < 0,001$ ), а также удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 = 0,059$ ) и фагоцитами ( $p_1 = 0,057$ ). Изменения носили однонаправленный характер, однако при активации реакции были более выраженные, что позволяет судить о наличии метаболического резерва нейтрофилов.

При сравнении показателей между 1 и 2 серией были отмечены следующие изменения при спонтанной реакции: увеличилась площадь под кривой ( $p_2 = 0,036$ ), время выхода на пик реакции ( $p_2 < 0,001$ ), удельная продукция АФК лейкоцитами ( $p_2 = 0,047$ ) и фагоцитами ( $p_2 < 0,001$ ). При активации реакции возросли интенсивность реакции ( $p_1 < 0,001$ ), площадь под кривой ( $p_2 = 0,059$ ), время выхода на пик реакции ( $p_2 = 0,057$ ), а также удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 < 0,001$ ) и фагоцитами ( $p_1 < 0,001$ ). Однако индекс активации снизился ( $p_2 < 0,001$ ). Данные представлены на рисунках 5.1 и 5.2 и в таблице 5.1.

Действия антиоксиданта мексидол можно оценить как мембраностабилизирующее, инкубация препарата привела к увеличению интенсивности генерации АФК в нейтрофилах крови пациентов кардиохирургического профиля после перенесенной стернотомии.

## **5.2. Оценка влияния препарата мексидол на функциональное состояние нейтрофилов *in vivo* при развитии стеральной инфекции**

Таким образом, было выявлено положительное влияние препарата мексидол на функциональное состояние нейтрофилов у пациентов с развившейся инфекцией раны грудины после проведенной стернотомии *in vivo*.

*vitro*. Следующий этап исследования включал применение препарата в раннем послеоперационном периоде *in vivo* в составе комплексной терапии. Была набрана ШБ клиническая группа ( $n=32$ ), у которых при расчете риска развития стеральной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла от 11 до 14. У пациентов в предоперационном периоде и раннем послеоперационном периоде к стандартной терапии была добавлена терапия препаратом мексидол. Группа сравнения была II клиническая группа ( $n=21$ ). Результаты оценивались на 1, 3 и 5-е сутки послеоперационного периода. Однако, наиболее значимые изменения в показателях были зарегистрированы на 5-е сутки, эти данные были включены в диссертационное исследование.

Сравнивая показатели спонтанной реакции с контрольной группой было зарегистрировано статистически значимое увеличение удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1=0,024$ ). При активированной реакции незначительно возрос индекс активации реакции ( $p_1=0,087$ ) и показатель удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1=0,071$ ).

В сравнении с показателями II клинической группы, не получавшими в комплексной терапии мексидол, при спонтанной реакции были выявлены следующие изменения: возросла интенсивность реакции ( $p_2=0,064$ ), площадь под кривой ( $p_2=0,087$ ), незначительно снизилась фагоцитарная активность ( $p_2=0,059$ ). При активации реакции также увеличилась интенсивность активации реакции ( $p_2=0,079$ ), снизился показатель времени выхода на пик реакции ( $p_2<0,001$ ), данные представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 - Показатели спонтанной и активированной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных при применении препарата мексидол *in vivo* (Me [Q1; Q3])

Показатели	Контрольная группа (n=25)		II группа (n=21)		IIIб группа (n=32)	
	спонт.	актив.	спонт.	актив.	спонт.	актив.
Imax, имп/с	1544,33 [1339,10; 1732,17]	3188,25 [2654,09; 3345,23]	1194,10 [1034,04; 1237,31] p <sub>1</sub> <0,001	2284,21 [2137,01; 2534,12] p <sub>1</sub> <0,001	1424,21 [1125,45; 1642,41] p <sub>1</sub> =0,096, p <sub>2</sub> =0,064	2674,31 [2324,12; 2851,18] p <sub>1</sub> =0,128, p <sub>2</sub> =0,079
Squar, имп	2,76·106 [1,82; 3,94]	1,98·106 [1,67; 2,45]	4,32·105[3 ,32;6,29] p <sub>1</sub> =0,065	2,31·104 [1,34; 2,71] p <sub>1</sub> =0,057	3,25·105[2 ,72;4,09] p <sub>1</sub> =0,321, p <sub>2</sub> =0,087	2,01·104 [1,63; 2,54] p <sub>1</sub> =0,134, p <sub>2</sub> =0,234
Tmax, мин.	13,66 [11,24; 16,36]	27,93 [22,47; 33,65]	17,07 [16,73; 19,04] p <sub>1</sub> <0,001	35,19 [34,01; 37,93] p <sub>1</sub> <0,001	14,21 [12,23; 16,51] p <sub>1</sub> =0,154, p <sub>2</sub> =0,065	25,84 [21,12; 28,03] p <sub>1</sub> =0,241, p <sub>2</sub> <0,001
Tcent, мин.	20,36 [17,10; 23,58]	42,37 [38,09; 47,23]	37,74 [33,84; 41,22] p <sub>1</sub> <0,001	49,12 [44,95; 53,07] p <sub>1</sub> =0,167	17,32 [15,04; 19,26] p <sub>1</sub> =0,078, p <sub>2</sub> <0,001	39,25 [36,05; 41,08] p <sub>1</sub> =0,321, p <sub>2</sub> =0,057
ИА		4,40 [3,79; 4,85]		6,41 [5,68; 7,23] p <sub>1</sub> <0,001		5,01 [4,28; 7,12] p <sub>1</sub> =0,087, p <sub>2</sub> =0,135
ФА	50,04 [46,06; 54,13]	68,62[61,2 3; 75,12]	57,90 [53,34; 61,18] p <sub>1</sub> =0,187	89,09 [80,24; 98,46] p <sub>1</sub> <0,001	47,03 [44,41; 51,12] p <sub>1</sub> =0,098, p <sub>2</sub> =0,059	98,34 [88,04; 103,21] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,213
S/лейкоцит, имп./кл.	170,25 [161,69; 179,32]	350,58 [319,81; 376,36]	195,22 [181,14; 214,01] p <sub>1</sub> <0,001	487,13 [401,26; 502,35] p <sub>1</sub> <0,001	203,24 [195,13; 221,12] p <sub>1</sub> =0,024, p <sub>2</sub> =0,092	412,16 [374,09; 421,05] p <sub>1</sub> =0,071, p <sub>2</sub> =0,092
S/фагоцит, имп./кл.	80,32 [77,24; 83,70]	160,12 [135,43; 187,12]	89,28 [63,32; 98,06] p <sub>1</sub> =0,034	197,14 [178,01; 235,17] p <sub>1</sub> <0,001	82,01 [78,21; 85,12] p <sub>1</sub> =0,091, p <sub>2</sub> =0,132	172,10 [168,12; 175,71] p <sub>1</sub> =0,236, p <sub>2</sub> =0,075

**Примечание:** p<sub>1</sub> - значимость различий группы по сравнению с показателями группы контроля (U-критерий Манна-Уитни), p<sub>2</sub> - значимость различий между показателями II и IIIб группами (критерий Вилкоксона)

Люцигенинзависимая хемилюминесцентная реакция показала изменения показателей, направленных как и при люминолзависимой реакции. Пример проиллюстрирован на рисунке 5.3, хемилюминесцентная кривая пациента Шб клинической группы в послеоперационном периоде.

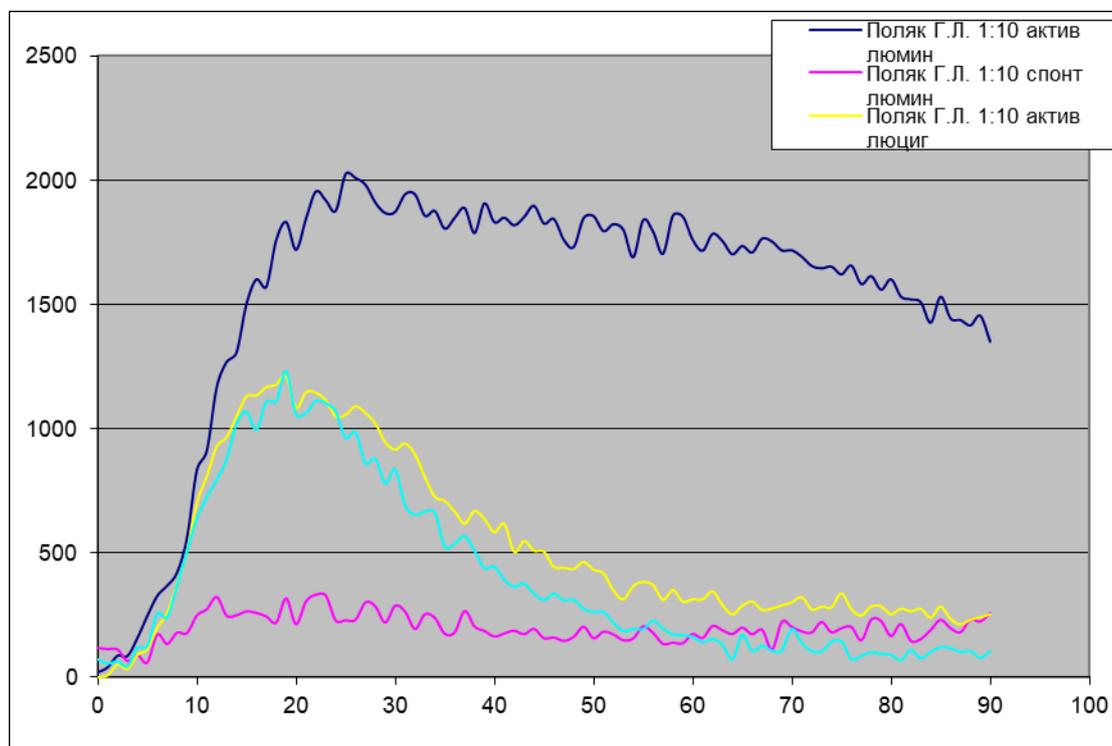


Рисунок 5.3 - Хемилюминесцентная кривая пациента Шб клинической группы в послеоперационном периоде (индуцированные люминолом или люцигенином, спонтанная и активированная реакция)

В дальнейшем было проанализированы инфекционные осложнения со стороны стернотомной раны у пациентов. Анализируя полученные данные было отмечено развитие благоприятного течения послеоперационного периода у пациентов с высоким риском (сумма баллов от 11 до 14 баллов) у 4 (12,5%) пациентов. SSWI – неглубокая (поверхностная) раневая инфекция была диагностирована у 22 (68,75%) пациентов, что сравнимо с анализируемыми показателями исследования (91 (66,91%)). Однако, пациентов с DSWI – глубокая стернальная раневая инфекция было всего 6 (18,75%), а в нашем исследовании данный показатель был 45 (33,09%), таким

образом данные являются статистически значимо отличными ( $p=0,047$ ).  
Данные представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Инфекционные осложнения со стороны стернотомной раны

Характеристика раневой инфекции	Шб группа (n=32)
Благоприятное течение послеоперационного периода	4 (12,5%)
SSWI – неглубокая (поверхностная) раневая инфекция	22 (68,75%)
DSWI – глубокая стернальная раневая инфекция	45 (33,09%)

Проведен анализ структуры пациентов с глубокой стернальной инфекцией согласно классификации медиастинита по El Oakley & John E. Wright, 1996. Данные представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Классификация медиастинита по El Oakley & John E. Wright, 1996

Тип	Характеристика	Шб группа (n=32)
I	Возникает в первые 2 недели п/о периода при отсутствии факторов риска	4 (8,88%)
		1 (16,66%)
II	Возникает в период от 2 до 6 недель п/о периода при отсутствии факторов риска	8 (17,77%) -
IIIa	Медиастинит I типа при наличии 1 или более факторов риска	22 (48,88%)
		2 (33,33%)
IIIb	Медиастинит II типа при наличии 1 или более факторов риска	9 (20,00%)
		1 (16,66%)
IVa	Медиастинит I, II или III типа после одной неэффективной попытки лечения	2 (4,44%)
		2 (33,33%)
IVb	Медиастинит I, II или III типа после более чем одной неэффективной попытки лечения	-
V	Возникает позже 6 недель после операции	-

I тип был диагностирован 1 (16,66%) пациента, пациентов со II типом выявлено не было, 2 (33,33%) пациента с IIIa типом, 1 (16,66%) пациент с IIIb типом и 2 (33,33%) с IVa типом, пациентов с IVb и V типом медиастенита в исследовании представлено не было, возможно в связи с недостаточным количеством пациентов. Сравнение данных с общей группой пациентов со стеральной инфекцией не проводилось в связи с незначительной выборкой.

Таким образом, применение мексидола в комплексной терапии пациентов с риском развития стеральной инфекции в послеоперационном периоде позволяет повысить активность антимикробной и неспецифической иммунной защиты и снизить количество пациентов с DSWI – глубокой стеральной раневой инфекцией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальной проблемой послеоперационного течения у кардиохирургических больных является инфекция стернотомической раны, развивающаяся с частотой от 0,3 до 6,9% от общего количества операций. Стерральная инфекция классифицируется как поверхностная (лигатурные свищи, подкожные абсцессы) и глубокая (стерномедиастенит). На долю глубокой стеральной инфекции приходится от 0,3% до 6%. Наиболее тяжелым течением характеризуется развитие стерномедиастенита, который регистрируется в 25,1% случаев от общего числа инфекционных осложнений, с летальностью от 10 до 39,4%.

Развитие стеральной инфекции характеризуется формированием окислительного стресса, обусловленного изменениями свободно-радикальных процессов. В основе данного состояния является генерация свободных радикалов, повреждающих митохондриальные мембраны, что приводит к нарушению энергетического потенциала клетки. Происходит угнетение окислительного фосфорилирования и дезэнергизация митохондриального матрикса, что приводит к развитию окислительного стресса. Известно, что мембрана митохондрий на 75% состоит из белков различных фракций, и именно они являются первичными мишенями для активных форм кислорода в митохондриях.

Образование АФК также направлено на элиминацию микроорганизмов, именно поэтому недостаточное образование АФК можно расценивать как предиктор недостаточности неспецифического звена иммунитета. Прогностически важным фактором благоприятного течения послеоперационного периода является достаточная генерация АФК, а также адекватный ответ на стандартный стимул. Одним из диагностически значимых способов оценки генерации АФК является хемиллюминесцентный

метод, эффективность которого повышается при использовании активаторов хемилюминесценции, таких как люминолол и люциноген.

Выявление группы пациентов с высоким риском развития стеральной инфекции, реализация стратегии оптимизации факторов риска несомненно играют важную роль в снижении формирования данного осложнения. Ранняя диагностика, своевременное назначение антибиотикотерапии, радикальная хирургическая обработка и междисциплинарный подход позволит улучшить результаты лечения данной группы пациентов.

Целью данного исследования явилось улучшение результатов раннего прогнозирования и профилактики развития стеральной инфекции в кардиохирургии.

В основу работы положен ретро- и проспективный анализ наблюдения и лечения 160 пациентов с проведенной операцией на сердце, с операционным доступом срединная стернотомия, в период с 2018 по 2021 годы, находящихся на стационарном лечении в Краевой Клинической больнице г. Красноярск в кардиохирургическом отделении и Федеральном сердечно-сосудистом центре г. Красноярск.

Критериями включения пациентов в основную группу были: возраст от 18 лет, оперативное вмешательство с хирургическим доступом - срединная стернотомия. Критериями включения пациентов в контрольную группу были: 1) отсутствие соматических и наследственных заболеваний (исключались на основании отсутствия жалоб, данных анамнеза, общего осмотра и медицинской карты); 2) возраст от 18 до 80 лет; 3) подписанное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями не включения пациентов в исследование были: наличие в анамнезе аутоиммунных, инфекционных, онкологических заболеваний, декомпенсированной сердечной недостаточности, острой ишемии миокарда. Критериями исключения пациентов из исследования были: отказ пациента от участия в исследовании.

В соответствии с задачами исследования и в зависимости от метода лечения, все пациенты были распределены на группы.

Ретроспективный этап исследования включал 68 пациентов, с развившейся в послеоперационном периоде стеральной инфекцией, проведен с целью определения частоты встречаемости и значимости факторов риска в развитии стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля. На основе полученных данных был разработан способ прогнозирования риска развития стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля.

В ходе проспективного этапа исследования было создано три клинических группы. I группа (n=24) – включала пациентов, с благоприятным течением послеоперационного периода (при расчете риска развития стеральной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла до 11); II группа (n=21) – включала пациентов, с осложненным стеральной инфекцией послеоперационного периода (при расчете риска развития стеральной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла от 11 до 14); IIIб клиническая группа (n=32), у которых при расчете риска развития стеральной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла от 11 до 14, в данной группе в предоперационном периоде и раннем послеоперационном периоде к стандартной терапии было добавлено применение препарата мексидол.

Была набрана IIIа группа пациентов (n=15) при расчете риска развития стеральной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла от 11 до 14. В ходе данного этапа исследования оценивали параметры хемилюминесцентной реакции после инкубации крови с препаратом мексидол (2 серия) и без препарата (1 серия).

Инфекционные осложнения были диагностированы у 136 пациентов, так как III клиническая группа (n=24) пациенты с благоприятным течением послеоперационного периода (прогноз по разработанному способу - сумма

баллов до 11). У пациентов со стеральной инфекцией согласно клинической классификации была диагностирована поверхностная и глубокая раневая инфекция. SSWI – неглубокая (поверхностная) раневая инфекция была диагностирована у 91 (66,91%) пациентов и DSWI – глубокая стеральная раневая инфекция у 45 (33,09%) пациентов. Таким образом, лишь у трети пациентов была выявлена глубокая форма стеральной инфекции.

Согласно классификации медиастинита по El Oakley & John E. Wright, 1996 было выявлено 4 (8,88%) пациента с I типом, 8 (17,77%) со II типом, 22 (48,88%) с IIIa типом, 9 (20,00%) с IIIb типом и 2 (4,44%) с IVa типом, пациентов с IVb и V типом медиастинита в исследовании представлено не было, возможно в связи с недостаточным количеством пациентов. Однако, обращает на себя факт, что пациентов IIIa типом было около половины, что несомненно подчеркивает необходимость установления факторов риска и по возможности их предупреждения.

Развитие инфекционных осложнений было вызвано в основном грам-положительной флорой, на долю которой пришлось 63,97% (n=87). Среди них на стафилококки пришлось 90,80% (n=79), представленные *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, преобладали штаммы резистентные к метициллину. На долю стрептококков было 9,2% (n=8). Среди штаммов была выявлена грамотрицательная флора в 10,29% (n=14) случаев. Распределение было представлено следующим образом: *Enterobacter aerogenes* – 42,85% (n=6), *Klebsiella pneumoniae* – 21,43% (n=3) и *Escherichia coli* – 35,71% (n=5), необходимо отметить, что 71,43% (n=10) были продуцентами бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL). В 25,73% (n=35) высевались грибы рода *Candida* 20,00% (n=7) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб), среди них *Pseudomonas aeruginosa* – 57,14% (n=16) и *Acinetobacter baumannii* – 42,86% (n=12). Необходимо отметить, что представленные микроорганизмы обладали полирезистентностью.

При проведении данного этапа исследования было проанализировано 587 историй болезней пациентов оперированных путем выполнения

срединной стернотомии. В исследование были включены 68 (11,58%) больных. Критерием включения пациентов в исследование было развитие в послеоперационном периоде изолированной SSWI – неглубокой (поверхностной) раневой инфекции или изолированной DSWI – глубокой стеральной раневой инфекции. Больные были разделены на две группы: I группа – 42 (61,8%) пациента с SSWI и II группа – 26 (38,2%) пациентов с DSWI. Пациенты I, II и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Контрольную группу составили 30 пациентов с проведенным оперативным лечением, с хирургическим доступом срединной стернотомией, в послеоперационном периоде у которых не диагностировано развитие стеральной инфекции.

Было проанализировано 20 предполагаемых факторов риска стеральной инфекции, согласно проведенному поиску российских и зарубежных научных публикаций. К ним относились следующие факторы, установленные из анамнеза пациента: сахарный диабет, хронические обструктивные заболевания легких, ожирение, генерализованный атеросклероз, остеопороз, инфекционный эндокардит, курение более 10 лет. Учитывались следующие факторы, непосредственно связанные с оперативным вмешательством: экстренность проведения операции, шунтирования коронарных артерий, применение кардиотропной поддержки, проведение повторных оперативных вмешательств, а также длительность операции, искусственной вентиляции легких или использования аппарата искусственного кровообращения (АИК). В группе факторов, непосредственно связанных с риском развития воспалительных осложнений у пациентов перенесших стернотомию относили такие как выполнение ассиметричной стернотомии, деформации грудино-реберного комплекса.

Таким образом, на основании анализа частоты встречаемости изучаемых факторов риска, можно предположить, что основными факторами риска развития SSWI являются – ИМТ более 25, наличие заболеваний легких,

выполнение операции в экстренном порядке и длительность операции более 250 минут.

При этом наиболее значимыми факторами риска развития DSWI являлись – ИМТ более 25, использование кардиотропной поддержки, длительность операции более 250 минут и длительность использования АИК более 120 минут.

В дальнейшем в ходе проведения логистической регрессии выделенным значимым факторам риска были присвоены баллы, в сумме влияющие на прогноз риска развития осложнений в послеоперационном периоде. Количество баллов присваиваемое признакам, зависело от силы связи между фактором риска и исходом заболевания.

Таким образом, высокий индекс массы тела увеличивает риск развития стерильной инфекции следующим образом, до 23 единиц 0 баллов, от 23 до 25 единиц 1 балл, 25 единиц 2 балла и свыше 25 единиц присваивали 3 балла. Заболевания легких, выявленные в анамнезе, являлись значимым неблагоприятным фактором, который оценивался в 2 балла. Доказанным фактором риска развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде является экстренность операции, данному признаку было присвоено 2 балла. Применение кардиотропной терапии подтверждает факт наличия ишемического синдрома, что неблагоприятно влияет в дальнейшем на заживление стернотомической раны, и оценивается в 2 балла. Продолжительность операции зачастую ухудшает течение послеоперационного периода, длительность операции от 180 до 200 минут оценивалась в 1 балл, от 201 до 249 минут – 2 балла и более 250 минут оценивалась в 3 балла. Длительность использования АИК являлась фактором риска развития стерильной инфекции, при продолжительности от 100 до 119 минут присваивался 1 балл, более 120 минут 2 балла.

Расчет риска развития стерильной инфекции проводился непосредственно после оперативного вмешательства, что в дальнейшем позволило скорректировать комплексную терапию.

Баллы суммировали, при сумме 14 баллов прогнозировали высокий риск развития стеральной инфекции в послеоперационном периоде, при сумме баллов от 11 до 13 оценивали как умеренный риск и при сумме баллов менее 11 как низкий риск развития неблагоприятного течения послеоперационного периода.

Апробация разработанного способа прогноза риска развития стеральной инфекции у больных кардиохирургического профиля по факторам риска, показала высокие показатели диагностической значимости: точность составила 95,4%, чувствительность – 91,7%, специфичность – 98,1%, прогностическая значимость положительного результата – 92,3%, прогностическая значимость отрицательного результата – 95,6%.

Способ выявления риска развития стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля с использованием факторов риска отличается следующие преимущества: простота и быстрота выполнения; возможность чёткого прогнозирования течения патологического процесса в первые 24 часа после операции, позволяющего эффективно производить коррекцию послеоперационного лечения.

Следующим этапом проспективного исследования были изучены особенности показателей хемилюминесцентной реакции у пациентов кардиохирургического профиля, перенесших стернотомию.

На момент поступления у пациентов кардиохирургического профиля не было зарегистрировано статистически значимых изменений в большинстве анализируемых показателей люминол зависимой хемилюминесценции нейтрофилов, как при спонтанной так и при активированной реакции. Статистически значимо увеличились показатели площади по кривой хемилюминесцентной реакции и времени выхода на пик как при спонтанной, так и при активированной реакции ( $p_1 < 0,001$ ,  $p_2 < 0,001$ ) в сравнении с группой контроля. Также возросли показатели отношений площади реакции к количеству лейкоцитов и фагоцитов ( $p_1 < 0,001$ ). Что позволяет предположить наличие нарушений в генерации АФК у пациентов уже в

предоперационном периоде, однако данные изменения характерны для всех пациентов кардиохирургического профиля и не являются специфичными предикторами развития стеральной инфекции в раннем послеоперационном периоде.

В сравнении с показателями I группы отличительными являлись показатели площади под кривой и отношений площади реакции к количеству лейкоцитов и фагоцитов ( $p_2 < 0,001$ ). Изменения в данных показателях можно расценивать как снижение интенсивности генерации АФК, и как следствие угнетение противовоспалительной защиты организма, а вышеперечисленные показатели как предикторы неблагоприятного течения послеоперационного периода после стернотомии у пациентов кардиохирургического профиля.

Анализируя показатели люцигенинзависимой спонтанной хемилюминесцентной реакции в I группе обращает на себя внимание изменения: уменьшение площади под кривой ( $p_1 < 0,001$ ), укорочении времени выхода на пик реакции ( $p_1 = 0,005$ ), однако увеличение индекса S/фагоциты ( $p_1 = 0,057$ ) позволяет предположить активацию фагоцитарного звена иммунитета. При активированной реакции регистрировалось угнетение интенсивности реакции ( $p_1 < 0,001$ ), уменьшение площади ( $p_1 = 0,044$ ) при увеличении времени выхода на пик реакции ( $p_1 < 0,001$ ), угнетение реакции подтверждается снижением индекса активации ( $p_1 = 0,027$ ), на фоне снижения индекса S/лейкоцит ( $p_1 < 0,001$ ) зарегистрировано увеличение S/фагоциты ( $p_1 = 0,058$ ).

При спонтанной реакции во II клинической группе значимо изменились следующие показатели: увеличился индекс активации ( $p_1 = 0,057$ ) и удельная продукция АФК активными фагоцитами была снижена ( $p_1 < 0,001$ ). При активации хемилюминесцентной реакции происходило снижение амплитуды максимальной интенсивности реакции ( $p_1 = 0,034$ ), увеличение времени достижения максимума ( $p_1 < 0,001$ ), снижение удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 < 0,001$ ) и фагоцитами ( $p_1 = 0,051$ ). Изменения основных

показателей отражают снижении кинетики генерации АФК и как следствие угнетение антимикробной защиты.

Сравнительный анализ между I и II клиническими группами при спонтанной реакции позволяет выявить снижение амплитуды максимальной интенсивности реакции ( $p_2 < 0,001$ ), увеличение площади под кривой хемилюминесцентной реакции ( $p_2 < 0,001$ ) и времени выхода на пик реакции ( $p_2 = 0,012$ ), уменьшение показателя фагоцитарной активации ( $p_2 = 0,051$ ) и удельной продукции АФК фагоцитами ( $p_2 < 0,001$ ). При активации реакции отмечено достоверное снижение показателей удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_2 < 0,001$ ) и фагоцитами ( $p_2 < 0,001$ ). Таким образом, предикторами неблагоприятного исхода послеоперационного периода являются показатели интенсивности реакции, площади под кривой, определяющей общее количество квантов, времени выхода на пик реакции и удельной продукции АФК фагоцитами.

Однако, в раннем послеоперационном периоде у пациентов I группы были зарегистрированы значимые изменения в люминолзависимой хемилюминесцентной реакции нейтрофилов, обусловленные развитием операционного стресса. При спонтанной реакции было зарегистрировано достоверное увеличение интенсивности реакции до 1776,12 [1432,54; 1963,36]  $p_1 = 0,341$ , площади под кривой хемилюминесцентной реакции до  $5,77E+05$  [4,04; 8,68]  $p_1 < 0,001$  и времени выхода на пик реакции 15,67 [13,65; 18,84]  $p_1 = 0,295$ . Было выявлено возрастание фагоцитарного индекса до 57,90 [53,34; 61,18]  $p_1 = 0,187$ . Не было зарегистрировано статистически значимой динамики в показателе отношения площади под кривой к количеству лейкоцитов. Однако, было выявлено увеличение показателя отношения площади под кривой к количеству фагоцитов, что составило 101,32 [93,72; 104,56]  $p_1 < 0,001$ .

При активации реакции основные тенденции в динамике изменений показателей хемилюминесцентной реакции нейтрофилов сохранялись прежние. Было зафиксировано значимое увеличение показателя

интенсивности реакции до 4870,41[4632,21; 5067,03]  $p_1 < 0,001$ , индекса активации реакции до 6,41 [5,68; 7,23]  $p_1 < 0,001$ , фагоцитарного индекса 89,09 [80,24; 98,46]  $p_1 < 0,001$  и коэффициента соотношения площади реакции к количеству фагоцитов до 237,09 [201,21; 327,57]  $p_1 < 0,001$ . Однако, зарегистрировано снижение времени выхода на пик реакции, что позволяет предположить снижение скорости образования супероксидного анион радикала и низкой активности NADPH-оксидазы.

У пациентов II клинической группы было отмечено угнетение интенсивности спонтанной и активированной реакции в сравнении с группой контроля и интенсивности активированной реакции в сравнении с I группой. Увеличилось время выхода на пик в сравнении с группой контроля и I клинической группой. Статистически значимо возрос индекс активации реакции и фагоцитарный индекс в сравнении с группой контроля и I клинической группой. Увеличились индексы S/лейкоцит и S/фагоциты, позволяющие судить о выраженности воспалительной реакции.

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ показателей люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных I клинической группы до и после операции. Так в послеоперационном периоде при спонтанной реакции отмечено увеличение интенсивности реакции ( $p_2 < 0,001$ ), площади под кривой, отражающий объем генерации ( $p_2 = 0,054$ ), фагоцитарной активации ( $p_2 = 0,038$ ), удельной продукции АФК фагоцитами ( $p_2 = 0,044$ ). Таким образом, у пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода наблюдается усиление генерации АФК, что можно расценить как мобилизацию антимикробной защиты. При активации реакции наблюдались однонаправленные изменения, характеризующиеся усилением интенсивности реакции ( $p_2 < 0,001$ ), увеличением показателя индекса активации ( $p_2 = 0,065$ ), фагоцитарной активации ( $p_2 = 0,054$ ), удельной продукции АФК фагоцитами ( $p_2 = 0,036$ ).

Анализируя показатели спонтанной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов во II клинической группы до и после операции следует отметить, что изменений практически не выявлено. Незначительно уменьшилась интенсивность реакции, площадь под кривой и время выхода на пик реакции, а также показатель удельной продукции АФК фагоцитами. Таким образом, основные изменения были зарегистрированы в предоперационном периоде и они обуславливают неблагоприятное течение послеоперационного периода в данной группе пациентов. При активированной реакции зарегистрировано статистически значимое снижение интенсивности реакции, площади под кривой, на фоне увеличения показателей индекса активации и фагоцитарной активности. Данная тенденция позволяет предположить отсутствие метаболического ресурса нейтрофилов при активации в послеоперационном периоде.

Таким образом, при анализе хемилюминесцентной реакция нейтрофилов было зарегистрировано угнетение продукции активных форм кислорода, что позволяет предположить о снижении резервных метаболических возможностей нейтрофильных гранулоцитов у больных в раннем послеоперационном периоде при развитии стеральной инфекции. Можно предположить, что при исследуемом патологическом процессе реакция формирования активных радикалов кислорода в нейтрофильных гранулоцитах идет в большей степени по миелопероксидазному пути.

Следующий этап проводимого исследования включал оценку влияния препарата мексидол на функциональное состояние нейтрофилов у пациентов со стеральной инфекцией после проведенной стернотомии *in vitro*. Данный этап исследования позволяет провести видоспецифичный анализ действия препарата мексидол на вид клеток, без влияния всего организма. Таким образом, результаты *in vitro* являются более достоверными, чем *in vivo* и позволяют нам сделать выводы о действии препарата на определенный пул клеток.

В ходе данного этапа исследования оценивали параметры хемилюминесцентной реакции после инкубации крови с препаратом мексидол (2 серия) и без препарата (1 серия). Была набрана группа пациентов ( $n=15$ ) при расчете риска развития стерильной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла от 11 до 14.

Анализируя показатели хемилюминесцентной люминолзависимой спонтанной реакции в I серии было отмечено увеличение интенсивности максимальной реакции ( $p_1=0,064$ ), сокращение времени выхода на пик ( $p_1<0,001$ ), увеличение удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1<0,001$ ). При активации реакции были зарегистрированы следующие изменения: сокращение времени выхода на пик реакции ( $p_1<0,001$ ), увеличение индекса фагоцитарной активации ( $p_1<0,001$ ), на фоне снижения удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1<0,001$ ). Таким образом, в послеоперационном периоде были зарегистрированы изменения описанные выше.

После инкубации препаратом мексидол в периферической крови были получены следующие результаты при спонтанной реакции: возросли интенсивность реакции ( $p_1<0,001$ ), площадь под кривой ( $p_1=0,067$ ), фагоцитарная активность ( $p_1=0,058$ ), а также удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1<0,001$ ) и фагоцитами ( $p_1<0,001$ ). При активации реакции зарегистрировано увеличение интенсивности реакции, то есть продукции АФК ( $p_1<0,001$ ), фагоцитарной активности ( $p_1<0,001$ ), а также удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1=0,059$ ) и фагоцитами ( $p_1=0,057$ ). Изменения носили однонаправленный характер, однако при активации реакции были более выраженные, что позволяет судить о наличии метаболического резерва нейтрофилов.

При сравнении показателей между I и II серией были отмечены следующие изменения при спонтанной реакции: увеличилась интенсивность реакции ( $p_2=0,053$ ), площадь под кривой ( $p_2=0,036$ ), время выхода на пик реакции ( $p_2<0,001$ ), удельная продукция АФК лейкоцитами ( $p_2=0,047$ ) и фагоцитами ( $p_2<0,001$ ). При активации реакции возросли интенсивность

реакции ( $p_1 < 0,001$ ), площадь под кривой ( $p_2 = 0,059$ ), время выхода на пик реакции ( $p_2 = 0,057$ ), а также удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 < 0,001$ ) и фагоцитами ( $p_1 < 0,001$ ). Однако индекс активации снизился ( $p_2 < 0,001$ ).

Таким образом, было выявлено положительное влияние препарата мексидол на функциональное состояние нейтрофилов у пациентов со стерильной инфекцией после проведенной стернотомии *in vitro*. Следующий этап исследования включал применение препарата в раннем послеоперационном периоде *in vivo*. Была набрана III клиническая группа ( $n = 32$ ), у которых при расчете риска развития стерильной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла от 11 до 14. У пациентов в предоперационном периоде и раннем послеоперационном периоде к стандартной терапии было добавлено применение препарата мексидол. Группа сравнения была II клиническая группа ( $n = 21$ ). Результаты оценивались на 5-е сутки послеоперационного периода.

Сравнивая показатели спонтанной реакции с контрольной группой было зарегистрировано значимое увеличение удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 = 0,024$ ). При активированной реакции незначительно возрос индекс активации реакции ( $p_1 = 0,087$ ) и показатель удельной продукции АФК лейкоцитами ( $p_1 = 0,071$ ).

В сравнении с показателями II клинической группы, не получавшими в комплексной терапии мексидол, при спонтанной реакции были выявлены следующие изменения: возросла интенсивность реакции ( $p_2 = 0,064$ ), площадь под кривой ( $p_2 = 0,087$ ), незначительно снизилась фагоцитарная активность ( $p_2 = 0,059$ ). При активации реакции также увеличилась интенсивность активации реакции ( $p_2 = 0,079$ ), снизился показатель времени выхода на пик реакции ( $p_2 < 0,001$ ).

В дальнейшем было проанализированы инфекционные осложнения со стороны стернотомной раны у пациентов. Анализируя полученные данные было отмечено развитие благоприятного течения послеоперационного

периода у пациентов с высоким риском (сумма баллов от 11 до 14 баллов) у 4 (12,5%) пациентов. SSWI – неглубокая (поверхностная) раневая инфекция была диагностирована у 22 (68,75%) пациентов, что сравнимо с анализируемыми показателями исследования (91 (66,91%)). Однако, пациентов с DSWI – глубокая стернальная раневая инфекция было всего 6 (18,75%), а в нашем исследовании данный показатель был 45 (33,09%), таким образом данные являются значимо отличными ( $p=0,047$ ).

Проведен анализ структуры пациентов с глубокой стернальной инфекцией согласно классификации медиастинита по El Oakley & John E. Wright, 1996. I тип был диагностирован 1 (16,66%) пациента, пациентов со II типом выявлено не было, 2 (33,33%) пациента с IIIa типом, 1 (16,66%) пациент с IIIb типом и 2 (33,33%) с IVa типом, пациентов с IVb и V типом медиастенита в исследовании представлено не было, возможно в связи с недостаточным количеством пациентов. Сравнение данных с общей группой пациентов со стернальной инфекцией не проводилось в связи с незначительной выборкой.

Таким образом, применение мексидола в комплексной терапии пациентов с риском развития стернальной инфекции в послеоперационном периоде позволяет повысить активность антимикробной и неспецифической иммунной защиты и снизить количество пациентов с DSWI – глубокой стернальной раневой инфекцией.

## ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития стеральной инфекции являются ИМТ более 25, наличие у больного заболеваний легких, выполнение операции в экстренном порядке, длительность операции более 250 минут, использование кардиотропной поддержки и длительность использования аппарата искусственного кровообращения более 120 минут.

2. Разработанный способ прогноза риска развития стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля направлен для выявления пациентов с риском развития осложнений в послеоперационном периоде, обладает точностью 95,4%, чувствительностью – 91,7%, специфичностью – 98,1%, прогностической значимостью положительного результата – 92,3%, прогностической значимостью отрицательного результата – 95,6%.

3. Изменения показателей хемилюминесцентной реакции у пациентов при развитии стеральной инфекции характеризуются снижением интенсивности реакции, площади под кривой, определяющей общее количество квантов, времени выхода на пик реакции и удельной продукции АФК фагоцитами.

4. Действие препарата мексидол *in vitro* привело к увеличению следующих показателей хемилюминесцентной реакции: интенсивности реакции, площади под кривой, времени выхода на пик реакции, удельной продукции АФК лейкоцитами и фагоцитами, что предположительно оказывает антигипоксантажное и антимикробное действие.

5. Применение препарата мексидол в комплексном лечении пациентов кардиохирургического профиля после проведенной стернотомии оказывает действие на функциональное состояние нейтрофилов, что характеризуется увеличением интенсивности реакции ( $p_2=0,064$ ) и площади под кривой ( $p_2=0,087$ ), а также приводит к снижению риска развития глубокой стеральной инфекцией.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокий риск развития стернальной инфекции определяется наличием комплекса следующих факторов: ИМТ более 25, наличие у больного заболеваний легких, выполнение операции в экстренном порядке, длительность операции более 250 минут, использование кардиотропной поддержки и длительность использования аппарата искусственного кровотока более 120 минут.
2. Способ прогноза риска развития стернальной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля разработан для выявления пациентов с риском развития осложнений в послеоперационном периоде и определении персонализированной лечебно-диагностической тактики ведения данного пациента.
3. Применение препарата Мексидол в комплексной терапии пациентов кардиохирургического профиля после проведенной стернотомии, влияет на интенсивность генерации АФК крови и в свою очередь позволяет повысить активность антимикробной и неспецифической иммунной защиты.

### Список сокращений и условных обозначений

1. АКШ – аортокоронарное шунтирование
2. АИК – аппарат искусственного кровообращения
3. АФК – активные формы кислорода
4. ВГА – внутренняя грудная артерия
5. ИБС – ишемическая болезнь сердца
6. ИВЛ – искусственная вентиляция легких
7. ИМТ – индекс массы тела
8. КТ – компьютерная томография
9. МРТ – магнитно-резонансная томография
10. МКШ – маммарокоронарное шунтирование
11. МК – митральный клапан
12. ОГ – остеомиелит грудины
13. СД – сахарный диабет
14. СМ – стерномедиастинит
15. ТК – трикуспидальный клапан
16. ХЛ - гемилюминесценция
17. DSWI – глубокая стернальная раневая инфекция
18.  $I_{max}$  - амплитуда
19. NPWT – низковакуумное раневое лечение
20.  $T_{max}$  - время достижения  $I_{max}$
21.  $Simtr$  - симметричность ХЛ кривой
22. SSWI – неглубокая (поверхностная) раневая инфекция
23.  $Shape1$  - показатель степени остроты кривой на уровне  $\frac{1}{2}$  величины  $I_{max}$
24.  $Shape2$  - показатель степени остроты кривой на уровне  $\frac{1}{3}$  величины  $I_{max}$
25. VAC – вакуумная повязка

## Список литературы

1. Абакумов ММ. Гнойный медиастинит / М.М. Абакумов // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2004. – № 5. – С. 82–85.
2. Абакумов М. М. Инфекции в торакальной хирургии. Хирургические инфекции: руководство для врачей / М.М. Абакумов; под ред. И.А. Ерюхина [и др.]. – СПб.: Питер, 2003. – С. 509–560.
3. Абрамзон О.М. Роль мини-торакотомных доступов в грудной хирургии / О.М. Абрамзон, И.И. Каган, А.В. Залощков // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 1. – С. 46–50.
4. Баздырев Е.Д. Мнение врачей о необходимости и сроках отказа от курения перед плановым кардиохирургическим вмешательством / Е.Д. Баздырев, Н.А. Галимова, О.Л. Барбараш // CardioСоматика. – 2021. – Т. 12. №1. – С. 34-40.
5. Бадуров Р.Б. Влияние пред и интраоперационных факторов на частоту развития стеральной инфекции у пациентов, перенесших отсроченное ушивание грудины / Р.Б. Бадуров, Д.Д. Суворов, В.В. Зайцев, Д.А. Мананников, К.В. Самко, А.А. Морозова // Childrens Medical of the North-West. – 2021. - Т 9, №1. – С. 34.
6. Бакулина Л.С. Комплексная антиоксидантная терапия при лечении больных острым синуситом / Л.С. Бакулина, Ю.М. Овсянников, С.В. Швецов // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 72-73.
7. Базылев В.В. Профилактика раневой инфекции в кардиохирургии: насколько оправдано местное применение антибиотиков? / В.В. Базылев, О.А. Карпунькин, А.Б. Воеводин, С.Е. Медовщикова, В.А. Карнахин, Е.В. Россейкин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21 № 2. – С. 107–114.
8. Блатун Л.А. Реостеосинтез грудины с применением фиксаторов с эффектом памяти формы после срединной стернотомии в условиях хрониче-

ского стерномедиастинита / Л.А. Блатун, А.А. Вишневский, А.А. Звягин // Инфекции в хирургии. – 2009. – № 2. – С. 5–9.

9. Бобырев В.Н., Весельский И.Ш., Бобырева Л.Е. Антиоксиданты в профилактике и терапии церебрального атеросклероза // Журнал неврологии и психиатрии. – 1989. – № 9. – С. 60–63

10. Бокерия Л.А. Стерномедиастенит: современные методы диагностики и лечения / Л.А. Бокерия, Р.А.О. Абдулгасанов, М.А. Шогенов и др. – 2021. – Т.63. №1. – С. 7-19.

11. Бокерия Л.А. Варианты хирургического доступа при повторных операциях прямой реваскуляризации миокарда / Л.А. Бокерия, Б.Д. Морчадзе, И.Ю. Сигаев // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистая хирургия». – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 36.

12. Бокерия Л.А. Итоги научно-исследовательских работ по проблеме сердечно-сосудистой хирургии в 2013 г. / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – № 3. – С. 28–36.

13. Бокерия Л.А. Современные подходы к хирургическому лечению больных с осложненными и сочетанными формами ишемической болезни сердца / Л.А. Бокерия, И.Ю. Сигаев, М.М. Алшибая // Вестн. Российской академии медицинских наук. – 2009. – № 12. – С. 39–42.

14. Бокерия Л.А. Успехи и проблемы российской кардиохирургии / Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Здравоохранение. – 2012. – № 4. – С. 24–33.

15. Вишневский А.А. Асимметричная стернотомия как фактор риска в развитии послеоперационного стерномедиастинита / А.А. Вишневский, А.А. Печетов, Д.В. Даньков // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 2. – С. 19–23.

16. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341-388.

17. Выренков Ю.Е. Лимфатические методы обезболивания и иммунокоррекции у хирургических больных / Ю.Е. Выренков, В.В. Москаленко, В.К. Шишло // Хирург. – 2009. – № 2. – С. 16–23.
18. Выренков Ю.Е. Лимфогенные методы в анестезиологии / Ю.Е. Выренков, В.В. Москаленко // Вестник лимфологии. – 2010. – № 3. – С. 52–56.
19. Гельфанд Б. Р. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания / Б. Р. Гельфанд, П. А. Кириенко // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 1–5.
20. Давоян Т. А. Оценка возможностей и эффективности применения высокой грудной эпидуральной анестезии при мини-инвазивной реваскуляризации миокарда у больных с критической степенью операционного риска : дис. ... канд. мед. наук / Т. А. Давоян. – М., 2008. – 119 с.
21. Денисюк Д. О. Выбор хирургической тактики при повторном коронарном шунтировании : дис. ... канд. мед. наук / Д. О. Денисюк. – СПб., 2014. – С. 147.
22. Джорджикия Р. К. Пролонгированное микродренирование в профилактике медиастинита после срединной стернотомии у кардиохирургических больных / Р. К. Джорджикия, И. В. Билалов, Г. И. Харитонов // Казанский медицинский журн. – 2005. – Т. 86, № 3. – С. 205–207.
23. Диагностика и лечение опухолей средостения / Ю. В. Чикинев [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2014. – Т. 34, № 4 – С. 109–114.
24. Диагностика и хирургическое лечение посттравматического гнойного медиастинита / Ш. Н. Даниелян [и др.] // Хирургия им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 12. – С. 47–54.
25. Додонкин С. В. Оптимизация мини-торакотомных доступов при видеоассистированных операциях в лечении неспецифического спонтанного пневмоторакса : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Додонкин. – М., 2008. – 24 с.

26. Долгушин И.И. Роль нейтрофилов в регуляции антимикробной резистентности. Вестник РАМН. 2002;3:16-21.
27. Думаньян Е.С., Скопец А.А., Малышев Ю.П., Порханов В.А. К протоколу периоперационной антибиотикопрофилактики в кардиохирургии // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – № 61 (4). – С. 308- 310. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-4-308-310.
28. Дюжиков А. А. Сравнительная эффективность различных методов остеосинтеза грудины после аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца на фоне избыточной массы тела / А. А. Дюжиков, А. А. Карташов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – № 5. – С. 38–41.
29. Еременко А. А. Комбинация кетопрофена и нефопама обеспечивает послеоперационное обезболивание с минимальным потреблением наркотических анальгетиков у кардиохирургических больных / А. А. Еременко, Л. С. Сорокина, М. В. Павлов // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 5. – С. 11–15.
30. Захаревич В.М. Комплексный хирургический подход к лечению глубокой раневой инфекции грудины у пациента после трансплантации сердца / В.М. Захаревич, Н.Н. Колоскова, В.Н. Попцов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. № 5. – С. 43.
31. Иванов С.П., Мустафин Д.Г., Иванов А.С. Осложнения стернотомии и их профилактика при торакальных операциях // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 115-117.
32. Интраоперационное местное применение антибиотиков для профилактики стеральной инфекции в кардиохирургии / Н.Н. Шихвердиев [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. –Т.21., №1. - С. 69–72.
33. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. РМЖ. 2003, Т.11, № 21, 1185 –1188.

34. Князев Е.А. Случай успешного лечения хронического постстернотомного стерномедиастенита, остеомиелита грудины / Е.А. Князев, И.В. Дейнега, В.Н. Кравчук и др. // Хирург. – 2020. – № 9-10. – С. 62–71.
35. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных послеоперационным медиастинитом и остеомиелитом грудины и ребер / В.А. Порханов [и др.] // Краснодар – М., 2014. – 25 с.
36. Коленчукова О.А., Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим риносинуситом // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4-5. – С. 437-440.
37. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Зайцев К.А. Опыт применения антиоксидантной терапии (мексиприм) при лечении больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта полушарной локализации // РМЖ.– 2010. – № 18:22.– С. 1–5.
38. Кузнецов Д.В. Продольно-поперечный метод сшивания грудины – дополнительный способ профилактики глубокой стеральной инфекции у кардиохирургических больных / Д.В. Кузнецов, А.А. Геворкян, В.В. Новокшенов и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 3. – С. 25–32.
39. Кондратьев Д.А. Правосторонняя мини-торакотомия как безопасный и эффективный доступ в хирургии соединительнотканной дисплазии митрального клапана / Д.А. Кондратьев, А.В. Молочков, Ю.Б. Мартьянова и др. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2020. – Т.8. № 3(29). – С. 40–50.
40. Куртасова Л.М, Савченко А.А., Шкапова Е.А. Клинические аспекты функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов при онкопатологии. Новосибирск: Наука; 2009, 183 с.
41. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. Кардиология 2004, 2, 72 – 81.

42. Леднев П.В., Белов Ю.Н., Стоногин А.В., Лысенко А.В., Салагаев Г.И. Послеоперационный стерномедиастинит // Хирургия. – 2018. – № 4. – С. 84-89.
43. Леднев П.В. Вариант лечения послеоперационного стерномедиастенита / П.В. Леднев, Ю.В. Белов, А.А. Еременко и др. // Хирургия им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 12. – С. 75–77.
44. Малоинвазивные оперативные доступы в хирургии легких, средостения и плевры / И. Я. Мотус [и др.] // Хирургия минидоступа : матер. Уральской межрегион. науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 2005. – С. 106–107.
45. Маячкин Р. Б. Неопиоидные анальгетики в терапии боли после обширных хирургических вмешательств : дис. ... канд. мед. наук / Р. Б. Маячкин. – М., 2006. – С. 91.
46. Мирходжаев И.И. Профилактика и хирургическое лечение стерномедиастенита после кардиохирургических операций / И.И. Мирходжаев, Ф.Ф. Тураев // Новый день в медицине. – 2020. – № 4(32). – С. 60–69.
47. Методы остеосинтеза грудины в лечении и профилактике осложнений срединной стернотомии / М.В. Шведова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – № 3, Т. 31. – С. 26–32.
48. Нагибина И.А., Литвинова И.Н., Бикинина Г.Ш., Екимов С.С., Илов Н.Н., Кондратьев Д.А., Кадыкова А.В., Тарасов Д.Г. Послеоперационные инфекционные осложнения срединной стернотомии у пациентов с патологией углеводного обмена // Клин. и эксперимент. хир. журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2019. – № 7 (2). – С. 66-70. DOI: 10.24411/2308-1198- 2019-12009.
49. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н., Роменская В.А., Фомичева Е.В., Быковская Е.Ю. Нейтрофильные гранулоциты – ключевые клетки иммунной системы. Аллергология и иммунология. 2008;9(4):432-5.
50. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Клещенко Е.И., Тараканов В.А., Смерчинская Т.В., Сапун О.И. Различные варианты дефектов функцио-

нирования нейтрофильных гранулоцитов при врожденных пневмониях у новорожденных. Российский иммунологический журнал. 2012;6(2):170-6.

51. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. Иммунология. 2015;36(4):257-65.

52. Ногинов В.К. Клинический случай успешного применения бактериофагов в лечении стерномедиастенита после коронарного шунтирования / В.К. Ногинов, Д.Г. Граматиков, Б.И. Асланов // Профилактическая и клиническая медицина. – 2021. – № 3(80). – С. 53–57.

53. Овечкин А.М. Послеоперационный болевой синдром: клинико-патофизиологическое значение и перспективные направления терапии / А. М. Овечкин // Consilium-medicum. Хирургия. – 2005. – № 6. – С. 7.

54. Ожирение и патология клапанов сердца – мини-стернотомия как способ снижения частоты ранних послеоперационных осложнений / Р. М. Муратов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 4. – С. 32–33.

55. Потапов В.А. Коррекция иммунной реактивности у кардиохирургических больных с глубокой стеральной инфекцией / В.А. Потапов, Е.П. Кохан, О.Н. Асанов и др. // Военно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 343. №10. - С. 33-39.

56. Потапов В.А. Хирургическое лечение и локальная терапия послеоперационного стерномедиастенита / В.А. Потапов, Е.П. Кохан, О.Н. Асанов // Московский хирургический журнал. – 2018. – №3 (61). - С. 104-105.

57. Потапов В.А. Применение вакуум-терапии и бактериофагов в комплексном лечении глубокой стеральной инфекцией / В.А. Потапов, Е.П. Кохан, О.Н. Асанов и др. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 16. №2. - С. 66-71.

58. Плаксин С. А. Острый болевой синдром и уровень сатурации периферической крови после различных торакальных хирургических доступов /

С. А. Плаксин, М. Е. Петров, Л. П. Котельникова // Вестн. хирургии. – 2014. – Т. 173, № 1. – С. 18–21.

59. Пикиреня И.И. Первый опыт клинического применения высокоинтенсивного лазерного излучения в лечении длительно незаживающей постстернотомной раны / И.И. Пикиреня, Н.Л. Добровольский, В.В. Хомченко и др. // Медицинские новости. – 2022. – № 2(329). - С. 88–90.

60. Панфилов Д.С. Остеосинтез грудины у пациентов с высоким риском стернальной дегисценции / Д.С. Панфилов, Э.Л. Сондуев, М.С. Кузнецов и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2021. – Т. 180 №4. – С. 46–50.

61. Прогнозирование гнойно-септических осложнений у пациентов после операции коронарного шунтирования / Г. Г. Хубулава [и др.] // Актуальные проблемы хирургии сердца и сосудов. – СПб. : ВМедА, 2003. – С. 201–203.

62. Прогнозирование вероятности развития стернальной инфекции у кардиохирургических пациентов / Г. Г. Хубулава [и др.] // Вестник хирургии. – 2018. – №1, Т.177. - С. 201–203.

63. Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. Инфекция и иммунитет. 2017;7(4):327-40. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-4-327-340

64. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом // Цитокины и воспаление. – 2013. –Т. 12, № 1-2. – С. 115-119.

65. Скоробогачев Р.В. Расхождение грудины в послеоперационном периоде: анализ факторов риска / Р.В. Скоробогачев, Д.А. Белехова, Д.В. Белов и др. // Российский медицинский журнал. – 2020. – Т.26. № 4. – С. 217–223.

66. Сibaгатуллин Н.Г. Лигатурная фиксация грудины в кардиохирургической практике: выбор материала и техники шва / Н.Г. Сibaгатуллин, А.А. Бикчантаев, Г.А. Шамсеева и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. –2021. – Т.14. №3. - С. 206-212.

67. Сорокина Л. С. Применение неопиоидных анальгетиков в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных : дис. ... канд. мед. наук / Л. С. Сорокина. – М., 2014. – С. 106.

68. Состояние антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у пациентов с острым медиастинитом при использовании энтеросорбции / Ю. В. Чикинев [и др.] // Медицина и образование в Сибири (электронный журнал). – 2014. – № 2. – URL: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1339](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1339).

69. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения постстернотомного медиастинита у кардиохирургических пациентов / В. А. Горбунов [и др.] // Казанский медицинский журн. – 2013. – № 6. – С. 826–831.

70. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии // Атмосфера. Нервные болезни. – 2002.– № 2. – С. 2–12

71. Фергюсон М. К. Атлас торакальной хирургии / М. К. Фергюсон ; пер. с англ. под ред. М. И. Перельмана, О. О. Ясногородского. – М., 2009. – 302 с.

72. Федянин С.Д. Рациональная антимикробная терапия и стимуляция раневого заживления у пациентов с хирургической инфекцией / С.Д. Федянин // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. –2021. - Т.18. №2. –С.169-176.

73. Федянин С.Д. Метод стимуляции раневого заживления у пациентов с хирургической инфекцией / С.Д. Федянин // Хирургия. Восточная Европа. –2020. - Т.9. №4. –С.351-356.

74. Хубулава Г.Г. Прогнозирование вероятности развития стеральной инфекции у кардиохирургических пациентов / Г.Г. Хубулава, Н.Н. Ших-

вердиев, П.Р. Фогт и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177. № 1. – С. 11-15.

75. Чарышкин А. Л. Первые результаты применения двунаправленного П-образного стернального шва у пациентов, перенесших глубокую стернальную инфекцию / А. Л. Чарышкин, А.А. Гурьянов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2021. – Т. 180. № 4. – С. 51-56.

76. Чарышкин А. Л. Обезболивание и профилактика воспалительных осложнений у больных после срединной стернотомии / А. Л. Чарышкин, А. Н. Юдин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – № 6. – С. 28–33.

77. Чарышкин А. Л. Сравнительные результаты хирургического лечения больных после срединной стернотомии / А. Л. Чарышкин, А. Н. Юдин // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 586–589.

78. Шевченко А.А. Факторы риска и меры профилактики послеоперационного стерномедиастенита / А.А. Шевченко, Н.Г. Жила // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – №4. – С. 100-107.

79. Шихвердиев Н.Н.. Интраоперационное местное применение антибиотиков для профилактики стернальной инфекции в кардиохирургии / Н.Н. Шихвердиев, Г.Г. Хубулава, С.П. Марченко и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т.21. №1. – С. 69-72.

80. Шимохина Н.Ю., Савченко А.А., Петрова М.М., Ляшенко А.А., Чижикова И.К., Воронковская А.В. Особенности системы гемостаза и хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных острым коронарным синдромом // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 6. – С. 21-24.

81. Шнейдер Ю.А. Одноцентровой опыт использования двух внутригрудных артерий в коронарном шунтировании / Ю.А. Шнейдер, В.Г. Цой, М.С. Фоменко, П.А. Шиленко, А.А. Павлов, И.И. Димитрова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 63, №6. – С. 520–526.

82. Юнусов В. М. Периоперационная реабилитация больных осложненными формами ишемической болезни сердца : дис. ... д-ра мед. наук / В. М. Юнусов. – Уфа, 2014. – С. 248.
83. Яновский А. В. Использование минидоступа в лечении пострадавших с проникающими ранениями груди / А. В. Яновский, А. А. Фокин, В. В. Фастаковский // Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии : сб. науч. работ. – Челябинск, 2007. – С. 118–122.
84. J-образная мини-стернотомия при хирургическом лечении патологии аорты и аортального клапана. Реваскуляризация миокарда при остром коронарном синдроме / Р. М. Муратов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – № 3. – С. 4–8.
85. Abboud C. S. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery / C. S. Abboud, S. B. Wey, V. T. Baltar // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77, № 2. – P. 676–683.
86. Alhalawani Adel M.F., Towler Mark R. A review of sternal closure techniques. Journal of Biomaterials Applications. – 2013. – № 28 (4). – P. 483–497. <https://doi.org/10.1177/0885328213495426>.
87. Assessment of pain / H. Breivik [et al.] // Brit. J. Anaesthes. – 2008. – Vol. 101, № 1. – P. 17–24.
88. Baskett R.J., MacDougall C.E., Ross D.B. Is mediastinitis a preventable complication? A 10-year review // Ann Thorac Surg. – 1999. – Feb. – № 67 (2). – P. 462-465.
89. Bejko J., Tarzia V., De Franceschi M., Bianco R., Castoro M., Bottio T., Gerosa G. Nitinol flexigrip sternal closure system and chest wound infections: insight from a comparative analysis of complications and costs. Ann. Thorac. Surg. 2012; 94(6): 1848-53.
90. Benbarek H., Ayad A., Deby-Dupont G., Boukraa L., Serteyn D. Modulatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the luminol and lucigenin amplified chemiluminescence of equine neutrophils // Vet. Res. Commun. – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 29-33.

91. Benlolo S. Sternal puncture allows an early diagnosis of poststernotomy mediastinitis / S. Benlolo, J. Mateo, L. Raskine // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 125, № 3. – P. 611–617.
92. Bitkover C. Y. Mediastinitis after cardiovascular operations: a case-control study of risk factors / C. Y. Bitkover, B. Gardlund // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – Vol. 65, № 1. – P. 36–40.
93. Borer A., Gilad J., Meydan N., Riesenber g K., Schlaeff er F., Alkan M., Schlaeff er P. Impact of active monitoring of infection control practices on deep sternal infection after open-heart surgery // *Ann Thorac Surg.* – 2001. – Aug; № 72 (2). – P. 515-520.
94. Bratzler D. W., Hunt D. R. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects : national initiatives to improve outcomes for patients having surgery // *Clin. Infect. Dis.* 2006. Vol. 43. P. 322–330.
95. Bryan C. S., Yarbrough W. M. Preventing deep wound infection after coronary artery bypass grafting : a review // *Tex. Heart Inst. J.* 2013. Vol. 40. P. 125–139.
96. Cardiac reoperation in a patient who previously underwent omentoplasty for postoperative mediastinitis: a case report / M. S. Bilal [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 24. – P. 6–35.
97. Careaga Reyna G., Aguirre Baca G.G., Medina Concebida L.E., Borrayo Sánchez G., Prado Villegas G., Argüero Sánchez R. [Risk factors for mediastinitis and sternal dehiscence after cardiac surgery]. [Article in Spanish] // *Rev Esp Cardiol.* – 2006. – Feb; № 59 (2). – P. 130-135.
98. Carrier M., Grégoire J., Tronc F., Cartier R., Leclerc Y., Pelletier L.C. Effect of internal mammary artery dissection on sternal vascularization // *Ann Thorac Surg.* – 1992. – Jan; № 53 (1). – P. 115-119.
99. Charyshkin A. L. The results of treatment of patients after median sternotomy / A. L. Charyshkin, A. N. Yudin // *Life Science J.* – 2014. – Vol. 11 (11). – P. 342–345.

100. Colombier S., Kessler U., Ferrari E., von Segesser L.K., Berdajs D.A. Influence of deep sternal wound infection on long-term survival after cardiac surgery // *Med Sci Monit.* – 2013. – Aug; № 14;19. – P. 668-73. DOI: 10.12659/MSM.889191.
101. Cotogni P., Barbero C., Rinaldi M. Deep sternal wound infection after cardiac surgery : Evidences and controversies // *World J. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 4, № 4. P. 265–273.
102. Deo S.V., Shah I.K., Dunlay S.M., Erwin P.J., Locker C., Altarabsheh S.E., Boilson B.A., Park S.J., Joyce L.D. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients // *Ann Thorac Surg.* – 2013. – Mar; № 95 (3). – P. 862-869. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.068. Epub 2013 Jan 24.
103. De Sole P., Lippa S., Lixxarru G. Whole blood chemiluminescence: a new technical approach to access oxygen-dependent microbial activity of granulocytes. *J Clin Lab Autom.* 1983;33:391-400.
104. Dunne B., Murphy M., Skiba R., Wang X., Ho K., Larbalestier R., Merry C. Sternal cables are not superior to traditional sternal wiring for preventing deep sternal wound infection // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2016. May; № 22 (5). – P. 594-598. DOI: 10.1093/icvts/ ivw017. Epub 2016 Feb 23.
105. Ennker I. C., Kojcici B., Ennker J. et al. Examination of the opportunity costs and turnover situation in patients with deep sternal infections. *Zentralbl. Chir.* 2012. Vol. 137. P. 257–261.
106. Friberg O., Jones I., Sjöberg L., Söderquist B., Vikerfors T., Källman J. Antibiotic concentrations in serum and wound fluid after local gentamicin or intravenous dicloxacillin prophylaxis in cardiac surgery // *Scand J Infect Dis.* – 2003. – № 35. – P. 251-254.
107. Filsoufi F., Castillo J. G., Rahmanian P. B. et al. Epidemiology of deep sternal wound infection in cardiac surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009. Vol. 23. P. 488–494.

108. Gamel A.E. Sternal Closure: The Elusive Holy Grail // Heart Lung Circ. – 2019. Mar; № 28 (3). – P. 358- 359. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.01.003.

109. Gandhi H.S. Rationale and Options for Choosing an Optimal Closure Technique for Primary Midsagittal Osteochondrotomy of the Sternum, Part 2: A Theoretical and Critical Review of Techniques and Fixation Devices // Crit Rev Biomed Eng. – 2019. – № 47 (1). – P. 27-57. DOI: 10.1615/CritRevBiomedEng.2019026453.

110. Gatti G., Benussi B., Brunetti D., Ceschia A., Porcari A., Biondi F., Castaldi G., Luzzati R., Sinagra G., Pappalardo A. The fate of patients having deep sternal infection after bilateral internal thoracic artery grafting in the negative pressure wound therapy era // Int J Cardiol. – 2018. – Oct 15; № 269. – P. 67-74. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.090.

111. Graf K., Ott E., Vonberg R.-P., Kuehn C., Haverich A., Chaberny I.F. Economic aspects of deep sternal wound infections // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2010. – № 37 (4). – P. 893-896.

112. Hawkins R.B., Mehaffey J.H., Charles E.J., Krebs E.D., Smith J.G., Kern J.A., Wanchek T., Teman N.R. Cost-Effectiveness of Negative Pressure Incision Management System in Cardiac Surgery // J Surg Res. – 2019. – Aug; № 240. – P. 227-235. DOI: 10.1016/j.jss.2019.02.046.

113. Hillis L. D., Smith P. K., Anderson J. L. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. P. e123–e210.

114. Jacobson J.Y., Doscher M.E., Rahal W.J., Friedmann P., Nikfarjam J.S., D'Alessandro D.A., Michler R.E., Garfein E.S. Asymmetric sternotomy and sternal wound complications: assessment using 3-dimensional computed tomography reconstruction. Innovations (Phila). – 2015. – № 10 (1). – P. 52-56. DOI: 10.1097/IMI.0000000000000107.

115. Julian O.C., Lopez-Belio M., Dye W.S., Javid H., Grove W.J. The median sternal incision in intracardiac surgery with extracorporeal circulation: a general evaluation of its use in heart surgery. *Surgery*. 1957; 42: 753.

116. Kanafani Z. A., Arduino J. M., Muhlbaier L. H. et al. Incidence of and preoperative risk factors for *Staphylococcus aureus* bacteremia and chest wound infection after cardiac surgery // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2009. Vol. 30. P. 242–248.

117. Karra R., McDermott L., Connelly S. et al. Risk factors for 1-year mortality after postoperative mediastinitis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006. Vol. 132. P. 537–543.

118. Karabay O., Fermanci E., Silistreli E., Aykut K., Yurekli I., Catalyurek H., Acikel U. Intracutaneous versus transcutaneous suture techniques: comparison of sternal wound infection rates in open-heart surgery patients // *Tex Heart Inst J.* – 2005. – № 32 (3). – P. 277-282.

119. Kawada T. Risk of Sternal Wound Infection by Open Heart Operations Stratified by the Type of Operation // *Ann Thorac Surg.* – 2016. – № 102 (6). – P. 2137-2138. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.079.

120. Kirmani B.H., Jones S.G., Datta S., McLaughlin E.K., Hoschtitzky A.J. A meta-analysis of platelet gel for prevention of sternal wound infections following cardiac surgery // *Blood Transfus.* – 2017. – Jan; № 15 (1). – P. 57-65. DOI: 10.2450/2016.0231-15.

121. Kiessling A. H., Isgro F., Weisse U. et al. Advanced sternal closure to prevent dehiscence in obese patients // *Ann. Thorac. Surg.* 2005. Vol. 80. P. 1537–1539.

122. Kehlet H. Anesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery / H. Kehlet, J. B. Dahl // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 1921–1928.

123. Kehlet H. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome / H. Kehlet, K. Holte // *Br. J. Anaesth.* – 2001. – Vol. 87. – P. 62–72.

124. Khan P., Idrees D., Moxley M.A., Corbett J.A., Ahmad F., von Figura G., Sly W.S., Waheed A., Hassan M.I. Luminol-based chemiluminescent signals:

clinical and non-clinical application and future uses // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2014. – Vol. 173, № 2. – P. 333-355.

125. Kobayashi S.D., De Leo F.R. Role of neutrophils in innate immunity: a systems biology-level approach. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2009 NovDec;1(3):309-333. DOI: 10.1002/wsbm.32

126. Konishi Y., Fukunaga N., Abe T., Nakamura K., Usui A., Koyama T. Efficiency of new multimodal preventive measures for post-operative deep sternal wound infection // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* – 2019. – May 22. DOI: 10.1007/s11748-019-01139-x.

127. Kubota H., Miyata H., Motomura N., Ono M., Takamoto S., Harii K., Oura N., Hirabayashi S., Kyo S. Deep sternal wound infection after cardiac surgery // *J Cardiothorac Surg.* – 2013. – May 20; № 8. – P. 132. DOI: 10.1186/1749-8090-8-132.

128. Losanoff J.E., Richman B.W., and Jones J.W. Disruption and infection of median sternotomy (a comprehensive review). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21: 831-839.

129. Lu J.C., Grayson A.D., Jha P., Srinivasan A.K., Fabri B.M. Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2003. – Jun; № 23 (6). – P. 943-949.

130. Liu G., Yang H., Chen X., Wang X., Chu Y. Modulation of neutrophil development and homeostasis // *Curr. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 13, № 8. – P. 1270-1283.

131. Mehta P.A., Cunningham C.K., Colella C.B., Alferis G., Weiner L.B. Risk factors for sternal wound and other infections in pediatric cardiac surgery patients // *Pediatr Infect Dis J.* – 2000. – Oct; № 19 (10). – 1000-1004.

132. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis / M. L. Brown [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 137. – P. 670–679.

133. Nishida H., Grooters R.K., Soltanzadeh H., Thieman K.C., Schneider R.F., Kim W.P. Discriminate use of electrocautery on the median sternotomy inci-

sion. A 0,16 % wound infection rate // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1991. – Mar; № 101 (3). – P. 488-94.

134. Nichols M., Townsend N., Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur. Heart. J.* 2014; 35: 2950-2959.

135. Negri A., Manfredi J. et al. Prospective evaluation of a new sternal closure method with thermoreactive clips. *J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22(4): 571-575.

136. Osawa H., Yoshii S., Abraham S.J., Okamoto Y., Hosaka S., Fukuda S., Tsuchiya K., Nakajima M., Honda Y., Takizawa K. Topical spraying of cefazolin and gentamicin reduces deep sternal wound infections after heart surgery: a multicenter, large volume, retrospective study // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* – 2016. – Apr; № 64 (4). – P. 197-202. DOI: 10.1007/s11748-015-0615-y.

137. Partial upper resternotomy for aortic valve replacement or re-replacement after previous cardiac surgery / J. G. Byrne [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2000. – Vol. 18. – P. 282–286.

138. Ridderstolpe L., Gill H., Granfeldt H., Ahlfeldt H., Rutberg H. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20: 1168-1175.

139. Ruggieri V.G., Olivier M.E., Aludaat C., Rosato S., Marticho P., Saa-de Y.A., Lefebvre A., Poncet A., Rubin S., Biancari F. Negative Pressure versus Conventional Sternal Wound Dressing in Coronary Surgery Using Bilateral Internal Mammary Artery Grafts // *Heart Surg Forum.* – 2019. – Feb. – № 25; 22 (2):E092-E096. DOI: 10.1532/hcf.2269.

140. Salehi Omran A., Karimi A., Ahmadi S. H. et al. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG) : incidence, risk factors and mortality // *BMC Infect. Dis.* 2007. Vol. 7. P. 112.

141. Sahin M. The role of topical Genta Fleece HD and gentamicin spray in prevention of sternum wound infections after open heart surgery: a comparative study // *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* – 2018. – Feb 15; № 3: e29-e34. doi: 10.5114/amsad.2018.73526.

142. Sharif M., Wong C. H. M., Harky A. Sternal Wound Infections, Risk Factors and Management – How Far Are We? A Literature Review // *Heart Lung Circ.* 2019. Vol. 28, № 6. P. 835–843.

143. Sandy-Hodgetts K., Carville K., Leslie G.D. Determining risk factors for surgical wound dehiscence: a literature review // *Int Wound J.* – 2015. – № 12 (3). – P. 265- 275. <https://doi.org/10.1111/iwj.12088>.

144. Sharma R., Puri D., Panigrahi B.P., and Viridi I.S. A modified parasternal wire technique for prevention and treatment of sternal dehiscence. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77: 210-213.

145. Sears E.D., Wu L., Waljee J.F., Momoh A.O., Zhong L., Chung K.C. The Impact of Deep Sternal Wound Infection on Mortality and Resource Utilization: A Population-based Study // *World J Surg.* – 2016. – Nov; № 40 (11). – P. 2673-2680.

146. Šimek M., Hájek R., Kaláb M., Klváček A., Zálešák B. Strategies preventing deep sternal wound infection in cardiac surgery review // *Rozhl Chir. Summer.* – 2018. – № 97 (9). – P. 414-418.

147. Shih C.C., Shih C.M., Su Y.Y., and Lin S.J. Potential risk of sternal wires. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 25: 812-818.

148. Stelly M.M., Rodning C.B., Stelly T.C. Reduction in deep sternal wound infection with use of a peristernal cable-tie closure system: a retrospective case series // *J Cardiothorac Surg.* – 2015. – Nov 14; № 10. – P. 166. DOI: 10.1186/s13019-015-0378-7.

149. Strydom N., Rankin S.M. Regulation of circulating neutrophil numbers under homeostasis and in disease // *J. Innate Immun.* – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 304-314.

150. Tewarie L., Zayat R., Haefner H., Spillner J., Goetzenich A., Autschbach R., Moza A. Does percutaneous dilatational tracheostomy increase the incidence of sternal wound infection – a single center retrospective of 4100 cases // *J Cardiothorac Surg.* – 2015. – Nov 6; № 10. – P. 155. DOI: 10.1186/s13019-015-0365-z.

151. Theodore D.A., Goodwin R.D., Zhang Y.V., Schneider N., Gordon R.J. History of Depression and Increased Risk of Sternal Wound Infection After Cardiothoracic Surgery: A Novel and Potentially Modifiable Risk Factor // *Open Forum Infect Dis.* – 2019. – Feb 15; № 6 (3): ofz083. DOI: 10.1093/ofid/ofz083.

152. Tom T. S., Kruse M. W., Reichman R. T. Update : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening and decolonization in cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2009. Vol. 88. P. 695–702.

153. Vander Salm T.J., Okike O.N., Pasque M.K., et al. Reduction of sternal infection by application of topical vancomycin // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1989. – № 98. – P. 618-22.

154. Vermeer H., Aalders-Bouhuijs S.S.F., Steinfeldt Visscher J., van der Heide S.M., Morshuis W.J. Platelet- rich gel application in the prevention of deep sternal wound problems after cardiac surgery in obese diabetic patients // *J Thorac Dis.* – 2019. – Apr; № 11 (4). – P. 1124-1129. DOI: 10.21037/jtd.2019.04.42.

155. Vestergaard R.F., Bruel A., Thomsen J.S., et al. The influence of hemostatic agents on bone healing after sternotomy in a porcine model // *Ann. Thorac. Surg.* – 2015. – Vol. 99 – P. 1005-1011.