

**На правах рукописи**

**Чередниченко Михаил Владимирович**

**ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ СТЕРНАЛЬНОЙ  
ИНФЕКЦИИ В КАРДИОХИРУРГИИ**

**Специальность: 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Красноярск – 2022**

Работа выполнена на базах кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана и кафедры сердечно-сосудистой хирургии ИПО в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Дунаевская Светлана Сергеевна**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, доцент **Сакович Валерий Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

**Дибиров Магомед Дибирович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии, заведующий;

**Шевела Андрей Иванович** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, «Центр новых медицинских технологий», заведующий отделом

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва"

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.2.013.02, созданного ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, по адресу: 660022, г. Красноярск, Партизана Железняка, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России: [www.krasgmu.ru](http://www.krasgmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
по защите докторских и кандидатских  
диссертаций 21.2.013.02,

кандидат медицинских наук, доцент

**Кочетова Людмила Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 растет (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 стернальной 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 стернальной 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 стеральной 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 Красноярска 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы 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%) женщины.

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 стернальной инфекции по оригинальному разработанному способу сумма баллов составляла от 11 до 14); Шб клиническая группа (n=32), у которых при расчете риска развития стернальной 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 Ша группа пациентов (n=15) при расчете риска развития стернальной 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 1.

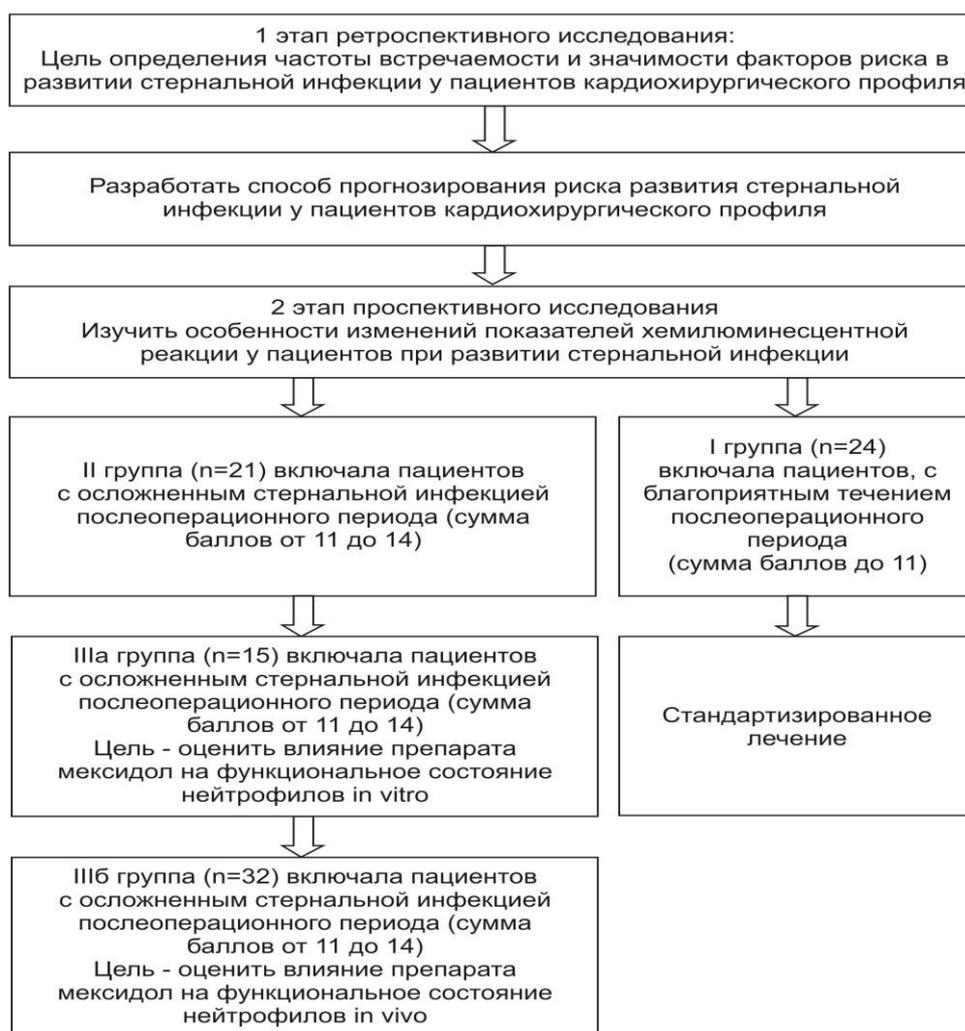


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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

Таблица 1 - Характеристика пациентов в группах по половому признаку

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

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%).

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 стерильной 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 стерильная раневая инфекция у 45 (33,09%) пациентов. Таким образом, лишь у трети пациентов была выявлена глубокая форма стерильной 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 IIIб 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.

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

Следует отметить, что участие пациентов в настоящем исследовании было подтверждено их информированным добровольным согласием на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

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 грудины); признаки системной воспалительной реакции.

#### **Лабораторные методы исследования**

У всех пациентов проводили общий анализ крови унифицированным методом, включавшим определение количества эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита, абсолютного количества лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы. Анализ биохимических показателей крови осуществлялся при поступлении, в динамике и в ряде случаев по требованию. Исследование мочи, так называемый общий анализ мочи проводили при поступлении пациента в стационар и в дальнейшем в динамике в процессе лечения. При этом оценивали стандартные показатели, определяемые при анализе.

Микробиологические исследования и идентификацию возбудителя проводили в микробиологической лаборатории. Все изоляты определяли до установления вида бактерий. Исследование раневого экссудата осуществляли с соблюдением правил забора материала в соответствии с “Методическими указаниями 4.2. 2039-05”.

Пациентам с развившейся в послеоперационном периоде стеральной 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.

#### **Инструментальные методы диагностики у исследуемых пациентов**

При развитии раневой инфекции проводилось рентгенографическое исследование грудной клетки в двух проекциях. При формировании свищей в области стернотомической раны проводилась 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).

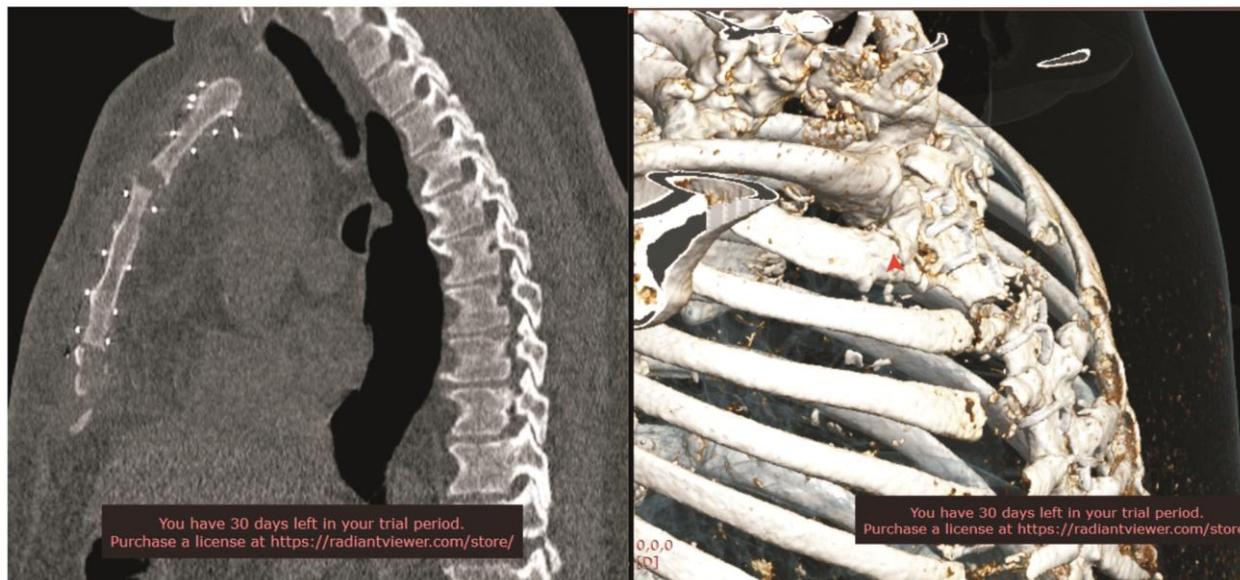


Рисунок 2 – Компьютерная томография и 3D реконструкция органов грудной клетки (состояние после стернотомии, стерномедиастенит)

#### **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 (рН=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°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 (рН=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 микроскопированием при 300-кратном увеличении в камере Горяева. Люминол (5-Amino-2,3-dihydro-1,4-Phthalazinedione) (специфичный в отношении гидроперекиси, 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 ( $S$ /лейкоцит, имп./кл.;  $S$ /фагоцит, имп./кл. соответственно), а также индекс активации (ИА), как отношение светосумм активированной и спонтанной хемилюминесценции ( $S_{\text{акт.}}/S_{\text{спонт.}}$ , усл. ед.).

### **Применение препарата Мексидол**

Первым этапом применения препарата Мексидол было его использование *in vitro*, для установления действия препарата непосредственно на нейтрофилы. 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.

### **Методы статистического анализа полученных результатов**

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 (Rs). 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.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Определение факторов риска развития стеральной инфекции у больных кардиохирургического профиля и разработка способа прогноза**

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. 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. Проведенный анализ показал наличие статистически значимых связей с рядом факторов, представленных в таблице 2.

Таблица 2 - 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.

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, данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Факторная оценка риска стерильной 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.

Баллы суммировали, при сумме 14 баллов прогнозировали высокий риск развития стерильной 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. Были рассчитаны следующие показатели, отражающие диагностическую значимость: точность - 95,4%, чувствительность – 91,7%, специфичность – 98,1%, прогностическая значимость положительного результата – 92,3%, прогностическая значимость отрицательного результата – 95,6%.

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

Сравнительный анализ между группами при спонтанной реакции позволил выявить снижение амплитуды максимальной интенсивности реакции ( $p_2 < 0,001$ ), увеличение площади под кривой ( $p_2 < 0,001$ ) 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 ( $p_2 < 0,001$ ). Предикторами осложненного послеоперационного периода являются показатели интенсивности реакции, площади под кривой, времени выхода на пик реакции и удельной продукции АФК фагоцитами, данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Показатели спонтанной и активированной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных клинических групп до операции (Ме [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	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
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)

Сравнительный анализ показателей между группами после операции выявил при спонтанной реакции снижение интенсивности реакции во II группе (p<sub>2</sub><0,001), увеличение площади под кривой (p<sub>2</sub><0,001) и снижение времени выхода на пик реакции (p<sub>2</sub><0,001), удельной продукции АФК лейкоцитами (p<sub>2</sub>=0,054) и фагоцитами (p<sub>2</sub><0,001). При активированной реакции была отмечена та же направленность процессов, снижение показателя интенсивности реакции (p<sub>2</sub><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 ( $p_2<0,001$ ). И в раннем послеоперационном периоде во II группе отмечено угнетение продукции АФК клетками и снижение фагоцитарной активности, что возможно расценивать как предикторы развития воспалительных осложнений со стороны послеоперационной раны (таблица 5).

Таблица 5 - 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.
И <sub>max</sub> , имп/с	1544,33 [1339,10; 1732,17]	3188,25 [2654,09; 3345,23]	1776,12 [1432,54; 1963,36] $p_1=0,341$	4870,41 [4632,21; 5067,03] $p_1<0,001$	1194,10 [1034,04; 1237,31] $p_1<0,001$ , $p_2<0,001$	2284,21 [2137,01; 2534,12] $p_1<0,001$ , $p_2<0,001$
S <sub>quar</sub> , имп	2,76·10 <sup>6</sup> [1,82; 3,94]	1,98·10 <sup>6</sup> [1,67; 2,45]	5,77·10 <sup>5</sup> [4,04; 8,68] $p_1<0,001$	2,44·10 <sup>4</sup> [1,74; 2,87] $p_1=0,067$	4,32·10 <sup>5</sup> [3, 32;6,29] $p_1=0,135$ , $p_2=0,146$	2,31·10 <sup>4</sup> [1,34; 2,71] $p_1=0,157$ , $p_2=0,137$
T <sub>max</sub> , мин.	13,66 [11,24; 16,36]	27,93 [22,47; 33,65]	15,67 [13,65; 18,84] $p_1=0,295$	20,12 [17,11; 22,09] $p_1=0,062$	17,07 [16,73; 19,04] $p_1<0,001$ , $p_2=0,156$	35,19 [34,01; 37,93] $p_1<0,001$ , $p_2<0,001$
ИА		4,4 [3,79; 4,85]		6,41 [5,68; 7,23] $p_1<0,001$		6,12 [5,84; 6,78] $p_1<0,001$ , $p_2=0,132$
ФА	50,04 [46,06; 54,13]	68,62[61,2 3; 75,12]	57,90 [53,34; 61,18] $p_1=0,187$	89,09 [80,24; 98,46] $p_1<0,001$	64,02 [61,12; 66,34] $p_1<0,001$ , $p_2=0,078$	94,01 [88,12; 96,31] $p_1<0,001$ , $p_2=0,128$
S/лейкоцит, имп./кл.	170,25 [161,69; 179,32]	350,58 [319,81; 376,36]	174,82 [169,34; 178,04] $p_1=0,364$	457,18 [315,26; 523,14] $p_1=0,036$	195,22 [181,14; 214,01] $p_1=0,012$ , $p_2<0,001$	487,13 [401,26; 502,35] $p_1<0,001$ , $p_2=0,167$
S/фагоцит, имп./кл.	80,32 [77,24; 83,70]	160,12 [135,43; 187,12]	101,32 [93,72; 104,56] $p_1<0,001$	237,09 [201,21; 327,57] $p_1<0,001$	89,28 [63,32; 98,06] $p_1=0,034$ , $p_2=0,056$	197,14 [178,01; 235,17] $p_1=0,089$ , $p_2=0,109$

**Примечание:**  $p_1$  - значимость различий группы по сравнению с показателями группы контроля (U-критерий Манна-Уитни),  $p_2$  - значимость различий между показателями I и II группами (критерий Вилкоксона)

### Оценка влияния препарата мексидол на функциональное состояние нейтрофилов *in vitro* при развитии стернальной инфекции

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 стернальной 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 ( $p_1 < 0,001$ ). Данные представлены на рисунке 3.

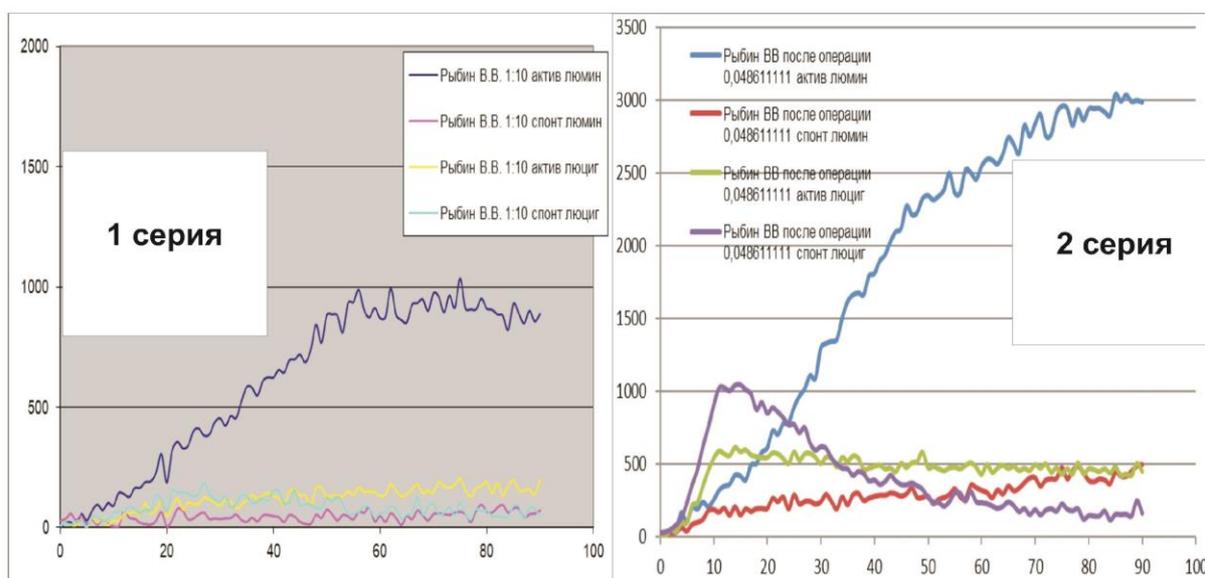


Рисунок 3 – Хемилюминесцентная кривая пациента IIIb клинической группы в послеоперационном периоде (индуцированные люминолом или люцигенином, спонтанная и активированная реакция)

### Оценка влияния препарата мексидол на функциональное состояние нейтрофилов *in vivo* при развитии стернальной инфекции

Сравнивая показатели спонтанной реакции с контрольной группой было зарегистрирована тенденция к увеличению 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: отмечена тенденция к увеличению интенсивности реакции ( $p_2 = 0,064$ ), площади под кривой ( $p_2 = 0,087$ ),

незначительно снизилась фагоцитарная активность ( $p_2=0,059$ ). При активации реакции снизился показатель времени выхода на пик реакции ( $p_2<0,001$ ), данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 - 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.
I <sub>max</sub> , имп/с	1544,33 [1339,10; 1732,17]	3188,25 [2654,09; 3345,23]	1194,10 [1034,04; 1237,31] $p_1<0,001$	2284,21 [2137,01; 2534,12] $p_1<0,001$	1424,21 [1125,45; 1642,41] $p_1=0,096,$ $p_2=0,064$	2674,31 [2324,12; 2851,18] $p_1=0,128,$ $p_2=0,079$
S <sub>quar</sub> , имп	2,76·106 [1,82; 3,94]	1,98·106 [1,67; 2,45]	4,32·105[3 ,32;6,29] $p_1=0,065$	2,31·104 [1,34; 2,71] $p_1=0,057$	3,25·105[2 ,72;4,09] $p_1=0,321,$ $p_2=0,087$	2,01·104 [1,63; 2,54] $p_1=0,134,$ $p_2=0,234$
T <sub>max</sub> , мин.	13,66 [11,24; 16,36]	27,93 [22,47; 33,65]	17,07 [16,73; 19,04] $p_1<0,001$	35,19 [34,01; 37,93] $p_1<0,001$	14,21 [12,23; 16,51] $p_1=0,154,$ $p_2=0,065$	25,84 [21,12; 28,03] $p_1=0,241,$ $p_2<0,001$
ИА		4,40 [3,79; 4,85]		6,41 [5,68; 7,23] $p_1<0,001$		5,01 [4,28; 7,12] $p_1=0,087,$ $p_2=0,135$
ФА	50,04 [46,06; 54,13]	68,62[61,2 3; 75,12]	57,90 [53,34; 61,18] $p_1=0,187$	89,09 [80,24; 98,46] $p_1<0,001$	47,03 [44,41; 51,12] $p_1=0,098,$ $p_2=0,059$	98,34 [88,04; 103,21] $p_1<0,001,$ $p_2=0,213$
S/лейкоцит, имп./кл.	170,25 [161,69; 179,32]	350,58 [319,81; 376,36]	195,22 [181,14; 214,01] $p_1<0,001$	487,13 [401,26; 502,35] $p_1<0,001$	203,24 [195,13; 221,12] $p_1=0,024,$ $p_2=0,092$	412,16 [374,09; 421,05] $p_1=0,071,$ $p_2=0,092$
S/фагоцит, имп./кл.	80,32 [77,24; 83,70]	160,12 [135,43; 187,12]	89,28 [63,32; 98,06] $p_1=0,034$	197,14 [178,01; 235,17] $p_1<0,001$	82,01 [78,21; 85,12] $p_1=0,091,$ $p_2=0,132$	172,10 [168,12; 175,71] $p_1=0,236,$ $p_2=0,075$

**Примечание:**  $p_1$  - значимость различий группы по сравнению с показателями группы контроля (U-критерий Манна-Уитни),  $p_2$  - 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 4, хемилюминесцентная кривая пациента Шб клинической группы в послеоперационном периоде.

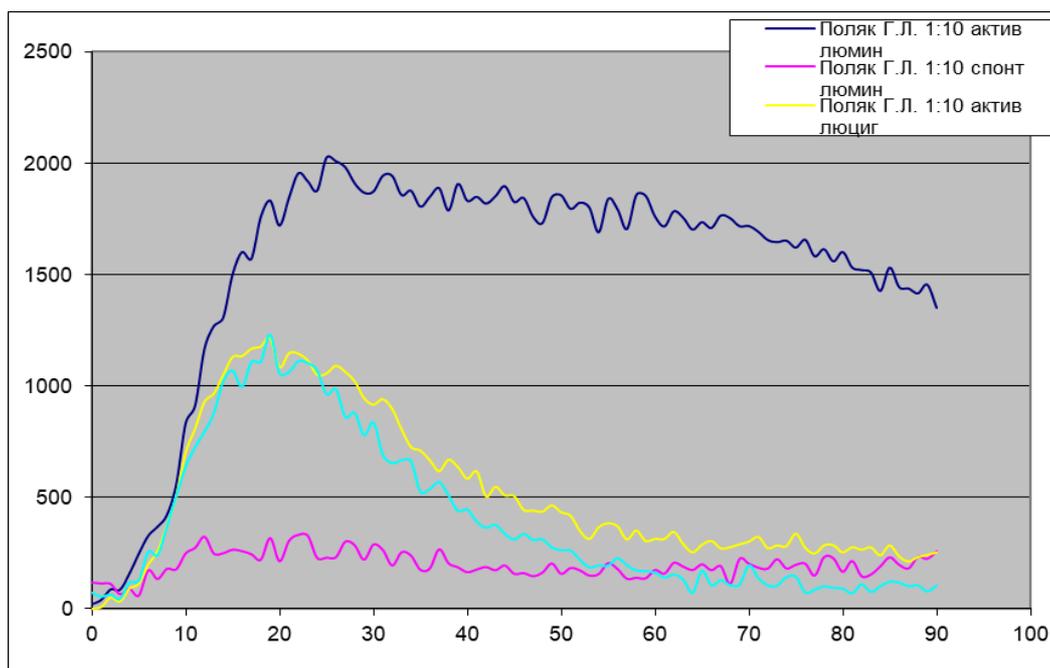


Рисунок 4 - Хемилюминесцентная кривая пациента Шб клинической группы в послеоперационном периоде (индуцированные люминолом или люцигенином, спонтанная и активированная реакция)

В дальнейшем было проанализированы инфекционные осложнения со стороны стернотомной раны у пациентов Шб группы. Анализируя полученные данные было отмечено развитие благоприятного течения послеоперационного периода при высоком риске (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%), ( $p=0,047$ ). Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – 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 развития типов медиастенита согласно классификации El Oakley & John E. Wright, 1996 у пациентов Шб группы. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – 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	1 (16,66%)
II	Возникает в период от 2 до 6 недель п/о периода при отсутствии факторов риска	-
IIIa	Медиастинит I типа при наличии 1 или более факторов риска	2 (33,33%)
IIIb	Медиастинит II типа при наличии 1 или более факторов риска	1 (16,66%)
IVa	Медиастинит I, II или III типа после одной неэффективной попытки лечения	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 медиастинита 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 процент развития глубокой стеральной инфекции.

### 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. Применения 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 инфекции.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Высокий риск развития стеральной 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 стеральной 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 работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Чередниченко, М.В. Опыт хирургического лечения аневризм восходящего отдела и дуги аорты / А.Г. Мурадов, А.В. Андин, М.В. Чередниченко [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания - 2013. - Т.14, №6. - С. 48.

2. Чередниченко, М.В. Анализ результатов хирургического лечения ишемической болезни сердца, осложненной митральной недостаточностью / М.В. Чередниченко, Т.Ю. Каретина, А.В. Андин [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания - 2013. - Т.14, №6. - С. 56.

3. Чередниченко, М.В. Сравнительная оценка результатов хирургического лечения ишемической митральной болезни сердца, осложненной ишемической митральной недостаточностью / М.В. Чередниченко, А.В. Андин, Д.И. Буянков [и др.] // Инновационные имплантаты в хирургии. Ч. 3. - Москва, ФБГУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2014. - С. 13-14.

4. **Чередниченко, М.В.** Варианты коррекции ишемической митральной недостаточности / Ю.С. Винник, В.А. Сакович, М.В. Чередниченко [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** - 2018. - №6. - С. 1-8.
5. Чередниченко, М.В. Факторы риска развития стеральной инфекции у кардиохирургических больных / М.В. Чередниченко, Ю.С. Винник, В.А. Сакович [и др.] // VII Съезд хирургов Сибири : сборник научно-практических работ (Красноярск, 13-14 ноября 2019 г.) - Красноярск, ООО Версо. - 2019. - С. 325-334.
6. **Чередниченко, М.В.** Анализ развития стеральной инфекции у кардиохирургических больных / Ю.С. Винник, В.А. Сакович, М.В. Чередниченко [и др.] // **Дальневосточный медицинский журнал.** - 2019. - №4. - С. 15-19.
7. Чередниченко, М.В. Микробный спектр при развитии стеральной инфекции у кардиохирургических больных / С.С. Дунаевская, М.В. Чередниченко // Тезисы национального хирургического конгресса. - Ростов-на-Дону, Национальный хирургический конгресс. - 2022. - С. 565.
8. **Чередниченко, М.В.** Особенности хемилюминесценции нейтрофилов у больных кардиохирургического профиля в послеоперационном периоде / С.С. Дунаевская, М.В. Чередниченко, Г.В. Макарская // **Сибирское медицинское обозрение.** - 2022. - №2. - С. 56-61.
9. **Чередниченко, М.В.** Хемилюминесценция нейтрофилов у больных кардиохирургического профиля при развитии стеральной инфекции / С.С. Дунаевская, М.В. Чередниченко // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.** - 2022. - Т.16, №3. - С. 1-8.
10. Положительное решение формальной экспертизы заявки на изобретение № 2022106260/14(013101) от 11.03.2022. Способ прогноза риска развития стеральной инфекции у пациентов кардиохирургического профиля / С.С. Дунаевская, М.В. Чередниченко; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РАБОТЕ СОКРАЩЕНИЙ**

1. АКШ – аортокоронарное шунтирование
2. АИК – аппарат искусственного кровообращения
3. АФК – активные формы кислорода
4. ИБС – ишемическая болезнь сердца
5. ИВЛ – искусственная вентиляция легких
6. ИМТ – индекс массы тела
7. КТ – компьютерная томография
8. МРТ – магнитно-резонансная томография
9. МКШ – маммарокоронарное шунтирование
10. СД – сахарный диабет
11. СМ – стерномедиастинит

12. ХЛ - хемилюминесценция
13. DSWI – глубокая стерильная раневая инфекция
14. I max -амплитуда
15. Tmax -время достижения I max
16. Simtr -симметричность ХЛ кривой
17. SSWI – неглубокая (поверхностная) раневая инфекция