



Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)



Победитель VIII Национального конкурса «Золотая Литера» в номинации «Лучшее специализированное отраслевое издание» (2012)

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с сентября 1924 г.

Учредитель

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь

Главный редактор Алексей Александрович ЩЕРБИНСКИЙ

Редакционная коллегия:

РИМАСHEВСКИЙ В. В. (председатель редакционной коллегии)

БЮХЛЕР М. В. (ГЕРМАНИЯ)

ВАСИЛЕВСКИЙ И. В.

ВЕСНЕР С. (США)

ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.

ВОРОБЕЙ А. В.

ГУБКИН С. В.

ДАНИЛОВ Д. Е.

ДЕГТЯРЕВ Ю. Г.

ДЕДОВ И. И. (РОССИЯ)

ДУБАСКИ Л. (США)

ЗАТЕВАХИН И. И. (РОССИЯ)

КАРПОВ И. А.

КЕВРА М. К.

КОВАЛЕНКО В. Н. (УКРАИНА)

КРАСНЫЙ С. А.

КУБАРКО А. И.

МИЛЬКАМАНОВИЧ В. К.

МИХАЙЛОВ М. И. (РОССИЯ)

МОРОЗОВ Д. А. (РОССИЯ)

МОХОРТ Т. В.

НАСОНОВ Е. Л. (РОССИЯ)

ПЕРЕСАДА О. А.

ПФАЙФЕР Й. (АВСТРИЯ)

СЕМЕНОВ А. В.

СЛОБОЖАНИНА Е. И.

СМЫЧЕК В. Б.

СОЛНЦЕВА А. В.

СОРОКА Н. Ф.

ТАПАЛЬСКИЙ Д. В.

ХОДЖАЕВ А. В.

ЧУЧАЛИН А. Г. (РОССИЯ)

ШАЛЬКЕВИЧ Л. В.

Редакционный совет:

ГОРБИЧ Ю. Л.

СТАРОВОЙТОВ А. Г.

БЕЛЫЙ С. А.

ВИШНЕВЕЦКИЙ М. Л.

ГАЦКО В. В.

ГЕРАСИМЕНКО М. А.

ЖУК И. Г.

КЕДА Л. Н.

МИХАЛОВСКИЙ В. П.

НИЧИТАЙЛО М. Е. (УКРАИНА)

РУБНИКОВИЧ С. П.

СТОМА И. О.

ЧУКАНОВ А. Н.

ШАМАЛЬ И. А.

ШИЛО В. Д.

ЮРКЕВИЧ И. В.

Отв. секретарь

Е. М. БИЛЬДЮК



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Published since September 1924

Ministry of public health of the
Republic of Belarus foundation

Included in the list of the
scientific editions
of the Republic of
Belarus for publication
of medical and biological
dissertation research
results

The Journal is included
in the Russian Science
Citation Index database
(RSCJ)

Editor-in-Chief Alexey Alexandrovich SHCHERBINSKY

Editorial board:

RYMASHEUSKI V. V. (Chairman of the editorial board)

BUHLER M. V. (Germany)
VASILEVSKIY I. V. (Germany)
VEKSNER S. (USA)
VOLOTOVSKIY I. D.
VARABEI A. V.
GUBKIN S. V.
DANILOV D. E.
DZEHTSIAROU Y. G.
DEDOV I. I. (Russia)
DUBUSKE L. (USA)
ZATEVAKHIN I. I. (Russia)
KARPOV I. A.
KEVRA M. K. (ГЕРМАНИЯ)
KOVALENKO V. N. (Ukraine)
KRASNY S. A.
KUBARKO A. I.

MILKAMANOVICH V. K.
MIKHAYLOV M. I. (Russia)
MOROZOV D. A. (Russia)
MOKHORT T. V.
NASONOV E. L. (Russia)
PERESADA O. A.
PFEIFER J. (Austria)
SEMENOV A. V.
SLOBOZHANINA E. I.
SMYCHOK V. B.
SOLNTSEVA A. V.
SOROKA N. F.
TAPALSKY D. V.
KHAJAYEU A. V.
CHUCHALIN A. G. (Russia)
SHALKEVICH L. V.



Winner
of the VIII National
contest "Zolotaja Litera"
in the nomination
"The best specialized
publication"
(2012)

Editorial council:

GORBICH Yu. L.
STAROVOYTOV A. G.
BELY S. A.
VISHNEVETSKY M. L.
GATSKO V. V.
GERASIMENKO M. A.
ZHUK I. G.
KEDA L. N.

MIKHALOVSKIY V. P.
NICHITAYLO M. E. (Ukraine)
RUBNIKOVICH S. P.
STOMA I. O.
CHUKANOV A. N.
SHAMAL I. A.
SHILO V. D.
YURKEVICH I. V.

Executive Secretary

A. M. BILDZIUK

Клиническая медицина

4 | *Болезнь Виллебранда в детской гинекологии. Скрининг, клинические наблюдения*
Т. С. Милош

16 | *Повреждение белого вещества головного мозга и нейроразвитие в возрасте 2 лет у недоношенных детей*
И. В. Жевнеронок, В. Б. Смычек, Л. В. Шалькевич, О. В. Шалькевич

Лекции и обзоры

24 | *Актуальные вопросы анестезиологического обеспечения в амбулаторных условиях*
С. С. Грачев, В. В. Римашевский

В помощь практическому врачу

37 | *Анафилаксия и беременность*
И. В. Василевский, А. П. Рубан

Общественное здоровье и здравоохранение

53 | *Апробация алгоритма расчета индивидуализированных накопленных доз внешнего облучения лиц, проживающих на радиоактивно загрязненной территории*
Д. Б. Куликович, Н. Г. Власова, Б. К. Кузнецов, Ю. В. Висенберг, Д. В. Кракодеева

Некролог

61 | *Памяти академика Леонида Петровича Титова (1946—2025)*

Clinical medicine

4 | *Von Willebrand disease in children's gynecology. Screening, clinical observations*
T. Milosh

16 | *White matter damage and neurodevelopment in premature infants aged 2 years*
I. Zhauniaronak, V. Smychek, L. Shalkevich, O. Shalkevich

Lectures and reviews

24 | *Current issues of anesthesiological care in outpatient conditions*
S. Gratchev, V. Rymasheuski

To help a practicing doctor

37 | *Anaphylaxis and pregnancy*
I. Vasilevski, A. Ruban

Public health and healthcare

53 | *Approbation of an algorithm for calculating individualized cumulative external exposure doses to persons living in a contaminated territory with radionuclides*
D. Kulikovich, N. Vlasova, B. Kuznetsov, Yu. Visenberg, D. Krakodeeva

Obituary

61 | *In memory of academician Leonid Petrovich Titov (1946—2025)*

Болезнь Виллебранда в детской гинекологии. Скрининг, клинические наблюдения

Т. С. Милош

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Описываются клинические случаи течения болезни Виллебранда у девочек. Это нарушение системы гемостаза — вариант наиболее распространенной наследственной геморрагической гемостазиопатии. В связи с этим крайне важным аспектом является ранний диагностический скрининг данной патологии как на амбулаторном этапе, так и в стационаре. Оценка индекса кровоточивости с использованием балльной шкалы тяжести геморрагического синдрома наряду с методами анализа менструальной кровопотери способствует своевременному выявлению болезни Виллебранда и других коагулопатий у девочек и женщин в Республике Беларусь. Это позволяет не только обеспечить медицинскую профилактику и терапию, но и значительно снизить риск жизнеугрожающих кровотечений у данных пациенток. Представлены два клинических случая с детальным описанием клинико-анамнестической картины и тактики.

Ключевые слова: наследственные коагулопатии, болезнь Виллебранда, геморрагический синдром, скрининг, девочки.

The paper describes cases of the clinical course and management of girls with von Willebrand disease. This hemostatic disorder is a variant of the most common hereditary hemorrhagic hemostasiopathies. Therefore, early diagnostic screening for this pathology in both outpatient and inpatient settings is critically important. The analysis of bleeding index using a point-based scale to assess the severity of hemorrhagic syndrome, along with methods for evaluating menstrual blood loss, enables timely detection of von Willebrand disease and other coagulopathies in girls and women in the Republic of Belarus. This approach ensures appropriate medical prevention and treatment, thereby reducing the risk of life-threatening bleeding in these patients. Two clinical cases are presented with detailed descriptions of the clinical, anamnestic, and tactical aspects.

Key words: hereditary coagulopathies, von Willebrand disease, hemorrhagic syndrome, screening, girls.

HEALTHCARE. 2025; 2: 4—15

VON WILLEBRAND DISEASE IN CHILDREN'S GYNECOLOGY. SCREENING, CLINICAL OBSERVATIONS

T. Milosh

В практике акушера-гинеколога иногда возникают опасные ситуации, когда у пациентки вдруг начинается обильное кровотечение, которое не поддается остановке традиционными способами, или появляется небольшая кровоточивость, которая не прекращается неделями, приводя к тяжелой анемии. Особенно опасны эти проявления у детей. Врач всегда должен обращать внимание на наличие каких-либо кровотечений в анамнезе: носовые кровотечения, мено- и метроррагии, кожные геморрагии, кровотечения после операций, включая стоматологические (удаление зубов), особенно спонтанные или после минимального воздействия. Следует помнить, что в таких случаях причиной может быть врожденная патология системы свертывания крови, связанная с дефицитом фактора фон Виллебранда (vWF).

Болезнь Виллебранда (БВ) — наиболее распространенная наследственная геморрагическая гемостазиопатия, которая характеризуется возникновением эпизодических спонтанных кровотечений, встречается приблизительно у 1 человека из 100, являясь частой патологией [1]. Фактор представлен полимерами с возрастающей молекулярной массой от 540 кДа до нескольких тысяч, кодируется геном, расположенным на коротком плече 12-й хромосомы. В настоящее время описано порядка 100 его мутаций. В системе гемостаза vWF участвует в двух ключевых процессах. Во-первых, он является белком-носителем фактора свертывания VIII (FVIII), защищая его от преждевременной протеолитической инактивации и способствуя его доставке к месту повреждения. Во-вторых, опосредует адгезию тромбоцитов к коллагену субэндотелия в условиях высокой скорости кровотока. Патогенез заболевания — нарушение свертываемости крови из-за количественных или качественных дефектов vWF, который является высокомолекулярным гликопротеидом плазмы. Данные механизмы обеспечивают высокую локальную концентрацию факторов свертывания в области повреждения, что способствует остановке кровотечения и формированию тромба в месте раны [2]. При дефиците vWF происходит протеолиз FVIII, что приводит к снижению его уровня в плазме крови. Это препятствует запуску каскадного процесса свертывания крови и нарушает формирование первичного тромбоцитарного гемостаза, в результате чего кровотечение длительно не останавливается. Более того, при БВ наблюдается снижение содержания серотонина, что приводит к патологической дилатации сосудов и повышению их проницаемости. Фактор фон Виллебранда также является модулятором сосудистого эндотелиального фактора роста, его дефицит может вызывать нарушение плотности сосудов и ангиодисплазию. Разнообразие клинических и лабораторных проявлений БВ, обусловленных как количественными, так и качественными дефектами vWF, делает пациенток уязвимыми к избыточным кровотечениям. Некоторые подтипы заболевания также ассоциированы со снижением уровня FVIII [3].

Классификация БВ представлена в табл. 1.

Типы I и III отражают частичный или полный количественный дефицит vWF, в то время как тип II (IIA, IIB, IIM и IIN) отражает качественные дефекты. Тип I — частичный количественный дефицит vWF, который функционально нормален, как и структура плазменных мультимеров (частота данной формы составляет 75—80 % всех случаев БВ), уровень vWF ниже нормы; тип II характеризуется структурным дефектом vWF, что приводит к снижению активности vWF (частота данной формы составляет 5—15 % всех

Таблица 1

Классификация болезни Виллебранда (Р. М. Mannucci, 2004)

Тип болезни	Характеристика
I	Частичный (количественный) дефицит vWF
II:	Качественный дефицит vWF:
— IIA	• снижение синтеза высокомолекулярных мультимеров и повышение протеолиза vWF
— IIB	• повышенное сродство vWF к рецептору на мембране тромбоцитов — гликопротеину 1b (избыточное связывание с тромбоцитами)
— IIM	• нарушение связи vWF с рецептором — гликопротеином 1b на мембране тромбоцитов
— IIN	• нормальный уровень vWF и низкая прокоагулянтная активность, что обусловлено нарушением связи FVIII и vWF
III	Практически полное отсутствие vWF в плазме крови, тромбоцитах и сосудистой стенке

случаев БВ); тип III — полный (тотальный) дефицит vWF (частота данной формы составляет менее 5 % всех случаев БВ) или его катастрофическое снижение, является самым тяжелым. Тип II БВ разделен на четыре подтипа в зависимости от особенностей фенотипа: IIA — снижение vWF-зависимой адгезии тромбоцитов с селективным дефицитом высокомолекулярных мультимеров vWF; IIB — различные варианты качественного дефекта vWF, выражающиеся в его повышенном сродстве к рецептору гликопротеину Ib тромбоцитов; IIM — снижение vWF-зависимой адгезии тромбоцитов без селективного дефицита высокомолекулярных мультимеров vWF; IIN (Нормандия) — выраженное нарушение связи FVIII с качественно аномальным vWF [4; 5]. Наследование болезни происходит по аутосомно-доминантному типу: больной ребенок рождается у больных родителей, если они гомозиготны, с вероятностью 100 %, если гетерозиготны — 75 %. Для некоторых подтипов типа II характерно аутосомно-рецессивное наследование, когда вероятность рождения больного ребенка у здоровых гетерозиготных родителей составляет 25 %.

Болезнь Виллебранда поражает примерно 1 % населения (в равной степени как мужчин, так и женщин) [6]. В Республике Беларусь распространенность заболевания на 2019 г. в Национальном регистре составила 2,05 человека на 100 000 населения [7]. Для сравнения распространенность на 100 000 населения в других странах составляет: в Австралии — 8,8 человека; Великобритании — 16,5; Италии — 5,4; Франции — 4,4; Чехии — 7,7 [8]; Венгрии — 14,5; Польше — 4,5; России — 1,0; Украине — 1,09 человека. У абсолютного большинства пациентов болезнь протекает в легкой или бессимптомной форме. Частота форм с тяжелыми геморрагическими проявлениями составляет 1 : 20 000. В Гродно и Гродненской области выявлено 5 детей с этим заболеванием. Приведенные данные говорят о недостаточной диагностике БВ в Республике Беларусь.

Поскольку при БВ нарушены звенья гемостаза, клинически наблюдаются самые длинные кровотечения. Характерны клинические признаки у пациента или близких родственников: обильные кровотечения из слизистых оболочек полостей носа и рта поровну (5—60 %); десневые кровотечения (7—51 %); кровоточивость в местах незначительных повреждений кожных покровов (петехиально-пятнистые геморрагии на коже и слизистых оболочках) (12—24 %); кровоточивость во время и после экстракций зубов (1—13 %); кровотечения после тонзилэктомии (2,4—11 %); возможно развитие гемартрозов и межмышечных гематом, внутричерепных кровоизлияний, пост- и интраоперационных кровотечений.

Девочки, а в дальнейшем женщины, страдающие наследственными коагулопатиями (Н КП), которые не попадают вовремя к специалисту, или в случае стертого течения заболевания могут внезапно и в любом возрасте столкнуться с массивным кровотечением любой локализации, что сопряжено с высоким риском угрозы жизни. Наиболее значимым клиническим проявлением БВ у женщин являются обильные маточные кровотечения (ОМК), которые встречаются в 32—100 % случаев среди гинекологической патологии и после родов [9]. При этом у пациенток с меноррагиями в 20 % случаев выявляются Н КП, среди которых в 5—20 % случаев верифицируется БВ. Диагноз и кодирование по МКБ-10: N92, N92.2, N93, N95. При этом ОМК — чрезмерная маточная кровопотеря, которая оказывает влияние на физическое, социальное, эмоциональное и/или материальное благополучие женщины (рекомендации NICE) [10]. Характеристика ОМК: чрезмерные по длительности (более 8 сут.) и объему (более 80 мл) и/или частоте (интервал — менее 24 сут. или более 4 эпизодов за 90 сут.)

кровопотери. Важно знать, что в пубертатном периоде острые подростковые меноррагии и патология системы гемостаза выявлены у 8 (57 %) из 14 девочек-подростков, что подтверждал семейный анамнез повышенной кровоточивости [11]. Осложнения недиагностированных НКП значимы для растущего организма девочки — это нарушение когнитивных функций (памяти, внимания), гиповолемия, социальная дезадаптация, снижение качества жизни (невозможность выйти из дома, ограничение физической и социальной активности), латентный дефицит железа или железодефицитная анемия, гемотрансфузии, побочные эффекты от перорального приема железа.

Для своевременной диагностики ОМК крайне важно знать характеристику нормального менструального цикла у женщин, учитывать особенности у подростков (табл. 2).

Среди осложнений в гинекологии БВ может проявиться при выполнении медицинского аборта с формированием геморрагических кист яичника с апоплексией и гемоперитонеумом (6,8 %), при гиперплазии эндометрия, эндометриозе, кровотечении в постменопаузе, а ОМК являются причиной 2/3 гистерэктомий в репродуктивном возрасте [9]. Кроме того, на фоне беременности могут манифестировать самопроизвольные выкидыши, ретрохориальные гематомы, тяжелые послеоперационные и послеродовые кровотечения.

Диагностика БВ осуществляется при тщательном изучении семейного геморрагического анамнеза, первоначально следует определить число тромбоцитов, оценить коагулограмму. Действующий стандарт лабораторной диагностики данного заболевания включает в себя специфические коагулологические исследования, в частности, определяют активность vWF, антиген vWF, FVIII, соотношение vWF : RCo/vWF : Ag, в неясных случаях осуществляют генетическое исследование, анализ мультимеров vWF [14]. Большинство международных протоколов приводит нормальный диапазон активности vWF 0,5—1,5 ME (50—150 %). В соответствии с рекомендациями Британского комитета по стандартам в гематологии (British Committee for Standards in Haematology) и Американского общества гематологов (American Society of Haematology) БВ определяется при снижении активности vWF менее 0,3 ME (30 %) [15; 16]. Варианты с наличием клинических геморрагических проявлений и снижением vWF с 50 до 30 % (0,5—0,3 ME)

Таблица 2

Сравнительная характеристика менструального цикла у подростков и женщин [12; 13]

Показатель	Подростки	Женщины
Частота цикла, сут.: — частый/короткий — нормальный — длинный	Менее 21 21—45 Более 45	Менее 24 (более 4 эпизодов за 90 сут.) 24—38 Более 38 (1—2 эпизода за 90 сут.)
Длительность цикла, сут.: — длительный — нормальный — короткий	Более 8 2—8 Менее 2	Более 8 3—8 Менее 2
Ежемесячная менструальная кровопотеря, мл: — обильная — нормальная — скудная	Более 80 5—80 Менее 5	Более 80 5—80 Менее 5

расцениваются не как БВ, а как нарушение первичного гемостаза со снижением vWF. При отклонении рутинных показателей крови от нормы пациента следует направить к гематологу для подтверждения или исключения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

Заметная нормальная вариабельность vWF (50—150 %) обусловлена влиянием различных причин: внешние факторы (40 %) — возраст, стресс, гормоны (беременность, оральные контрацептивы, фаза менструального цикла), физические нагрузки, воспалительные заболевания, опухоли, заболевания почек, печени и щитовидной железы; генетические факторы (60 %) — группа крови: у лиц с группой крови I (O) уровень vWF снижен примерно на 30 % в отличие от людей с группами крови II (A) и III (B), а особенно IV (AB). Так, референтный диапазон нормы активности vWF при I группе — 48—200 %, IV — 60—120 %, что может привести к гипердиагностике БВ у здоровых людей с I (O) группой крови и отсутствию выявления заболевания у лиц с IV (AB) группой.

Значительно варьирует vWF в фазе менструального цикла и во время беременности. Поэтому следует брать образцы крови для исследования при различных обстоятельствах, чтобы иметь возможность диагностировать легкие формы заболевания.

К сожалению, осведомленность врачей первичного звена наряду с узкими специалистами о БВ недостаточна. Выявляемость во многом зависит от квалификации врача, а также от применяемых методов скрининга.

В раннем скрининге для установления нарушений гемостаза у пациенток необходимо использовать следующие методы оценки менструальной кровопотери:

- количественный алкалин-гематиновый метод (fda);
- клинические индикаторы маточного кровотечения (наличие сгустков крови размером более 3 см, использование прокладок «супер», одновременное использование нескольких гигиенических средств, смена средств гигиены каждые 1,5—2 ч, наличие следов крови на постельном белье и одежде); выявлена анемия или дефицит железа, значение ферритина менее 50 мкг/мл [17];
- 90-дневный менструальный дневник (в норме общее количество дней кровотечения составляет менее 20 за 90 сут., нет ни одного эпизода кровотечения на протяжении более 10 сут.);
- оценка менструальной кровопотери по пиктограмме (полуколичественный метод) с подсчетом числа использованных прокладок и степени их загрязненности [18] (результат 100 баллов — диагностический признак меноррагии).

Кроме того, у пациенток с ОМК для регистрации нарушений гемостаза важно выявлять клинические признаки:

- ОМК с менархе;
- одно из перечисленных кровотечений: кровотечения, связанные со стоматологическим вмешательством, послеродовые, во время операции;
- два и более из следующих симптомов: гематомы 1—2 раза в месяц, носовое кровотечение 1—2 раза в месяц, частая кровоточивость десен; важно уточнить случаи кровотечений в семейном анамнезе [12].

Для скрининга риска НКП следует использовать индекс кровоточивости по шкале оценки тяжести геморрагического синдрома (табл. 3).

**Шкала оценки тяжести геморрагического синдрома по баллам (опросник для скрининга)
(адаптировано по [19])**

Симптом	Индекс кровоточивости, баллы				
	0	1	2	3	4
Носовые кровотечения	Не было или было < 5 эпизодов в год	> 5 раз в год или длительностю > 10 мин	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: тампонирование, или прижигание, или применение антифибринолитиков	Медицинская помощь: переливание крови, введение в/в кровоостанавливающих средств
Синяки	Не было или были < 1 см	> 1 см и без травмы (спонтанные)	Медицинская помощь: только консультация	—	—
Кровотечения из небольших ран	Не было или было < 5 эпизодов в год	> 5 эпизодов в год или длительностю > 5 мин	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: хирургический гемостаз	Медицинская помощь: переливание крови, введение в/в кровоостанавливающих средств
Кровотечения из слизистой оболочки полости рта	Не было	Были, без обращения за медицинской помощью	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: хирургический гемостаз	Медицинская помощь: переливание крови, введение в/в кровоостанавливающих средств
Кровотечения при удалении зубов	Нет данных либо отсутствие кровотечений после 1 удаления	Были, без обращения за медицинской помощью	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: наложение швов или тампонада	Медицинская помощь: переливание крови, введение в/в кровоостанавливающих средств
Кровотечения при хирургических вмешательствах	Нет данных либо отсутствие кровотечений после 1 вмешательства	Были, без обращения за медицинской помощью	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: хирургический гемостаз или применение кровоостанавливающих средств	Медицинская помощь: переливание крови, введение в/в кровоостанавливающих средств
Менструальные кровотечения	Медицинская помощь не требовалась	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: применение кровоостанавливающих средств, оральных контрацептивов	Медицинская помощь: применение гинекологических манипуляций местно для остановки кровотечений, препаратов железа	Медицинская помощь: переливание крови, введение в/в кровоостанавливающих средств, удаление матки
Послеродовые кровотечения	Не было родов или не было кровотечения в первых родах	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: применение гинекологических манипуляций местно для остановки кровотечений, препаратов железа, кровоостанавливающих средств	Медицинская помощь: переливание крови, плазмы и ее аналогов	Медицинская помощь: хирургическая остановка кровотечения, удаление матки
Желудочно-кишечные кровотечения	Не было	Были кровотечения, ассоциированные с язвенной болезнью, портальной гипертензией, геморроем	Были спонтанные кровотечения	Медицинская помощь: хирургический гемостаз, переливание крови, введение в/в кровоостанавливающих средств	—
Подкожные и внутримышечные кровоизлияния	Никогда не было	Были после травм, лечение не требовалось	Были спонтанные кровотечения, лечение не требовалось	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения кровоостанавливающих средств, плазмы и ее аналогов	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения хирургического вмешательства, переливания крови
Кровотечения в суставы	Никогда не было	Были после травм, лечение не требовалось	Были спонтанные кровотечения, лечение не требовалось	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения плазмы и ее аналогов	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения хирургического вмешательства или переливания крови
Кровоизлияния в ЦНС	Никогда не было	—	—	Субдуральная гематома, любое вмешательство	Внутричерепная гематома, любое вмешательство

Рекомендации по заполнению и оценке: шкалу следует заполнять, просматривая значения для каждого признака по горизонтали. «Только консультация»: пациент пришел на медосмотр и был направлен либо к специалисту, либо на тщательное обследование. «Другие кровотечения» включают: кровотечение из пупочного остатка, образование кефалогематомы, гематомы на щеке, вызванные сосанием во время кормления грудью/бутылочкой, кровоизлияние под конъюнктиву или чрезмерное кровотечение после медицинских манипуляций (например, обрезания или забора крови из вены). Наличие «других кровотечений» в младенчестве требует детального исследования независимо от общей оценки. Крайне важно учитывать, что при наборе 4 баллов и более по шкале оценки кровоточивости показана обязательная консультация врача-гематолога и проведение углубленного обследования системы гемостаза.

Балльная оценка выраженности проявлений геморрагического синдрома является результатом суммирования оценок в баллах самых тяжелых эпизодов кровоточивости по каждой строке. В диагностике БВ балльная оценка выраженности геморрагического синдрома 4 балла и более имеет чувствительность 100 %, специфичность 87 %. Оценка выраженности геморрагического синдрома 4 балла и более является показанием к выполнению лабораторных диагностических исследований с целью верификации БВ или других НКП.

К сожалению, в настоящее время диагноз НКП ставят только в 20 % случаев [17]. В среднем сообщается о задержке в диагнозе от 3 до 15 лет после появления симптомов. Заболевание редко диагностируется до проведения инвазивных вмешательств или до воздействия одного из репродуктивных триггеров. Проблема касается не только нашей страны. По данным опросов, проведенных в США, только 17 % гинекологов назначают рутинные тесты для оценки системы гемостаза у женщин и лишь 4 % осведомлены о необходимости рассматривать БВ в качестве причины меноррагии, во Франции только 20 % женщинам назначено надлежащее обследование.

Проблема верификации БВ обусловлена многообразием форм заболевания, его клинических (геморрагических) проявлений, сложностью лабораторных диагностических исследований, большинство из которых выполняются в настоящее время лишь на уровне республиканских научно-практических центров, а также низкой информированностью пациентов о существовании геморрагических заболеваний [14]. Это объясняет недостаточную выявляемость БВ в Республике Беларусь и сохранение высокого риска жизнеугрожающих кровотечений у девочек/девушек с невыявленной НКП при ОМК, травмах, проведении оперативных вмешательств, родоразрешениях.

Для решения этой проблемы важными являются простые мероприятия, такие как обучающие семинары, научные статьи с демонстрацией и тщательным анализом клинических случаев. Необходимо широкое внедрение в практику здравоохранения скрининговой балльной шкалы оценки геморрагического синдрома наряду с методами оценки менструальной кровопотери, что позволит своевременно выявлять БВ среди лиц женского пола в Республике Беларусь. Кроме того, девочки с меноррагией обязательно должны пройти полное обследование до назначения терапии и оперативного вмешательства [3; 20]. Следует помнить, что установленный до менархе или оперативного вмешательства диагноз БВ даст возможность избежать многих осложнений, провести своевременную их профилактику.

Представляем два клинических случая с подробной клинико-анамнестической характеристикой и тактикой ведения.

Клинический случай 1

П а ц и е н т к а Д. 2006 г. р., от первой беременности, закончившейся естественными родами. Течение гестации осложнено преэклампсией. Раннее развитие по возрасту. Гематологический анамнез неотягощен. Группа крови III (B), резус положительный.

В анамнезе: рецидивирующие кровотечения после травм, кожный геморрагический синдром, спонтанные кровотечения из слизистых оболочек полости рта, кровотечения после экстракции зуба, меноррагии.

Набранное количество баллов опросника более 4, обоснованы консультация врача-гематолога и углубленное обследование системы гемостаза.

16.02.2007 обследовали в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии с выполнением расширенной гемостазиограммы. Исходный факторный анализ: FVIII : C — 0,08 МЕ/мл (8,3 %); AgvWF — 0,013 МЕ/мл (1,3 %); vWF : RCo — 0,08 МЕ/мл (8,5 %).

28.12.2023: FVIII : C — 11 %; AgvWF — 3,77 %; vW : RCo — 0,62 %. Агрегация тромбоцитов с ристоцетином — 1,5 мг/мл (8,5 %).

Поставлен диагноз: «D68 Болезнь Виллебранда III типа».

С 9-летнего возраста участились случаи повторных кровотечений. С 2015 по 2021 г. отмечено около 16 эпизодов кровотечений из слизистой оболочки полости рта, носовых, после травм, меноррагий), что вызвало необходимость введения в течение от 13 до 8 сут. лекарственного средства, содержащего vWF (соотношение между FVIII : C и VWF : RCo — 1 : 1), всего 17 000 МЕ. Отмечена хорошая эффективность остановки кровотечения после однократной инъекции компонентов факторов свертывания крови (КФСК). Однако в период с 12.01.2022 по 12.01.2024 зарегистрировано 20 эпизодов кровотечений, что потребовало введения 19 доз лекарственного средства, содержащего vWF (38 000 МЕ), других КФСК (8000 МЕ).

18.03.2021 и 14.04.2023 проведена регистрация ответа на введение 3000 МЕ лекарственного средства, содержащего vWF, с последующей фиксацией реального ответа по повышению активности AgvWF (138,9 %), FVIII (147 %) (последний ответ), что в дальнейшем обеспечивает надежный гемостаз.

Среди последних показателей (28.12.2023) — общий анализ крови: снижены гемоглобин (97 г/л), гематокрит (32 %), MCV (74,6 фл), MCH (22,6 пг), MCHC (30,3 г/дл), повышен PCT (0,38 %), остальные показатели соответствуют возрастной норме.

На коагулограмме от 28.12.2023 удлинилось АЧТВ до 49,1 с (rАЧТВ — 1,38), МНО — 1,19, остальные показатели — в пределах возрастной нормы. Биохимический анализ крови: ферритин — 19,3 нг/мл, снижены железо (4,33 мкмоль/л) и ЛДГ (124 МЕ/л).

Пациентке для остановки кровотечения, угрожавшего жизни, при травме центральной нервной системы, комбинированной травме с повреждением длинных трубчатых костей, необходимости хирургического вмешательства было рекомендовано болюсное введение 2500—3000 МЕ препарата, содержащего vWF в комбинации с FVIII (соотношение между FVIII : C и VWF : RCo — 1 : 1), 1 раз/сут до полной остановки кровотечения. Для остановки кровотечений из слизистой оболочки полости рта, носовых, маточного, предотвращения формирования гемартрозов, гематом показана инъекция 2000 МЕ

препарата, содержащего vWF в комплексе с FVIII (расчет дозы по vWF), 1 раз/сут. Кроме того, рекомендованы охранительный режим, профилактика травматизма, постоянное наблюдение у гематолога.

Клинический случай 2

П а ц и е н т к а С. 2016 г. р., от первой беременности, протекавшей без особенностей, закончившейся естественными родами. Нормальное развитие по возрасту. Группа крови II (A), резус положительный. Ранка в месте отпадения пуповины не кровоточила. В местах введения вакцины от гепатита В и БЦЖ гематом не было. Операций не было. Удаление молочных зубов без особенностей. В анамнезе: у мамы редкие носовые кровотечения длительностью до 5 мин. В семье геморрагический анамнез неотягощен.

Жалобы на частые труднокупируемые носовые кровотечения с 2019 г. (с возраста 3,5 года). Их средняя длительность составляла от 3 до 30 мин, останавливали подручными средствами. Рецидивирующие частые носовые кровотечения с острой респираторной инфекцией не связаны.

Страдает геморрагическим синдромом гематомного типа. Взятия общего анализа крови из пальца сопровождались подтеканием крови до 10—15 мин. После пореза пальца листиком бумаги кровь подтекала до 10—15 мин, повязка промокала. Периодически на коже нижних конечностей наблюдали экхимозы после травм. Спонтанных экхимозов не было. Степень выраженности экхимозов соответствует степени тяжести травмы. Набранное количество баллов опросника более 4, рационально обследование для исключения БВ.

Показатели обследования в Гродненской областной детской больнице: ферритин в норме (21 нг/мл). Коагулограмма от 18.12.2020 — гипокоагуляция: АЧТВ — 52 с, ПТВ — 17,3 с, фибриноген — 2,8 г/л, FVIII — 28,9 %, AgvWF — 88,9 %. Общий анализ крови от 01.04.2021: снижен гемоглобин (115 г/л), эритроциты в норме ($4,7 \times 10^{12}/л$), снижены MCV (79 фл) и MCH (24 пг), остальные показатели соответствуют возрастной норме.

Результаты обследования в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии от 21.05.2021 — факторный анализ: снижены FVIII (22,7 %) и FXII (38,6 %); FXI (61,858 %) соответствует возрастной норме; AgvWF — 119,7 %, vW : RCo — 135,4 %. Волчаночный антикоагулянт — отрицательно. Общий анализ крови: снижен гемоглобин (110 г/л), снижены MCHC (32,3 г/дл) и RDW (11,7 %), PDW (9,2 %), остальные показатели соответствуют возрастной норме. Коагулограмма: удлинение АЧТВ до 62,1 с (rАЧТВ — 1,69), МНО — 1,17.

На Республиканском консилиуме 21.09.2021 поставлен диагноз «гетерозиготное носительство мутации гена фактора свертывания крови VIII (с.970>Т.р.Gla324Ter), коагулопатия со снижением активности FVIII легкой степени тяжести». От 21.05.2021 базовая активность FVIII — 0,22 МЕ/мл (22,0 %); коагулограмма: rАЧТВ — 1,69. Титр ингибитора к FVIII — 0 BU/мл (дата последнего определения ингибитора — 15.06.2021). Волчаночный антикоагулянт — отрицательно.

Методом секвенирования 20.07.2021 поставлен клинико-лабораторный диагноз «носительство гена гемофилии А легкой степени тяжести».

02.09.2021 проведена регистрация ответа на введение 1000 МЕ лекарственного средства, содержащего vWF, с последующей фиксацией реального ответа, который составил FVIII 69 % и был ниже ожидаемого.

Рекомендовано при кровотечении профилактическое введение КФСК, содержащих FVIII. Введение КФСК эптаког альфа (активированный) показано исключительно при развитии жизнеугрожающего геморрагического синдрома.

В случае возникновения жизнеугрожающего геморрагического синдрома и при необходимости неотложного оперативного вмешательства показана госпитализация в стационар по месту жительства для проведения гемостатической терапии: в условиях стационара с налаженным мониторингом жизненно важных функций с предварительной премедикацией показано введение КФСК эптаког альфа (активированный) 70—90 мкг/кг с интервалом 3 ч до остановки кровотечения в зависимости от ситуации; альтернативный вариант — введение свежезамороженной плазмы при отсутствии КФСК.

С целью остановки рецидивирующих носовых кровотечений проводят местную гемостатическую терапию, назначают аскорутин, дицинон, транексамовую кислоту. Плановая госпитализация осуществляется по показаниям. Рекомендуется придерживаться охранительного режима, профилактики травматизма, наблюдаться у гематолога.

Таким образом, приведенные клинические случаи подтверждают, что в практике акушера-гинеколога и любого врача необходима настороженность в отношении диагностики наследственной и приобретенной патологии системы гемостаза. При этом высокий риск кровотечений и связанные с ними осложнения особенно опасны в детском и подростковом возрасте.

Выводы

1. Важно тщательно собирать анамнез, обращая внимание не только на проявления геморрагического синдрома у девочки/девушки, но и на соответствующие симптомы у ее родственников. Семейный анамнез в данном случае является основой для начала диагностического поиска.

2. В клинической практике акушерам-гинекологам и врачам смежных специальностей следует иметь под рукой балльную шкалу-опросник для оценки тяжести геморрагического синдрома. При наличии подозрений на коагулопатию необходимо незамедлительно направить пациентку к гематологу для подтверждения или исключения диагноза.

3. Крайне важно внедрить использование балльной шкалы оценки геморрагического синдрома среди акушеров-гинекологов, педиатров, лор-врачей, анестезиологов-реаниматологов и стоматологов. Это позволит своевременно выявлять БВ как у детей, так и у взрослых в Республике Беларусь, а также определить оптимальную тактику их ведения и обеспечить медицинскую профилактику осложнений.

4. Ведение девочек/девушек с коагулопатиями требует мультидисциплинарного подхода для качественного оказания помощи, что включает своевременную диагностику и применение современных методов лечения. Это является ключевым фактором для предотвращения неблагоприятных последствий данных заболеваний.

Пациентки дали согласие на публикацию сообщения и размещение в интернете информации о характере заболевания, проведенном лечении и его результатах с научной и образовательной целями.

Литература

1. Rodeghiero, F. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand disease / F. Rodeghiero, G. Castaman, E. Dini // *Blood*. — 1987. — Vol. 69, № 2. — P. 454—459.
2. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease : a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor / J. E. Sadler, U. Budde, J. C. J. Eikenboom [et al.] ; Working Party on von Willebrand Disease Classification // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2006. — Vol. 4, iss. 10. — P. 2103—2114.
3. Von Willebrand disease (VWD) : evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panelreport (USA) / W. L. Nichols, M. B. Hultin, A. H. James [et al.] // *Haemophilia*. — 2008. — Vol. 14, iss. 2. — P. 171—232.
4. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease / P. D. James, N. T. Connell, B. Ameer [et al.] // *Blood Advances*. — 2021. — Vol. 5, iss. 1. — P. 280—300.
5. Seidizadeh, O. Von Willebrand disease type 2N: an update / O. Seidizadeh, F. Peyvandi, P. M. Mannucci // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2021. — Vol. 19, iss. 4. — P. 909—916.
6. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel / A. H. James, P. A. Kouides, R. Abdul-Kadir [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 2009. — Vol. 201, iss. 1. — DOI: 10.1016/j.ajog.2009.04.024.
7. Кабаева, Е. Н. Роль клинического опроса с использованием шкалы риска геморрагического синдрома в диагностике болезни Виллебранда / Е. Н. Кабаева // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. — 2023. — Т. 13, № 3. — С. 212—223.
8. Von Willebrand Disease Epidemiology, Burden of Illness and Management : a systematic review / P. Du, A. Bergamasco, Y. Moride [et al.] // *Journal of Blood Medicine*. — 2023. — Vol. 14. — P. 189—208.
9. James, A. H. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders / A. H. James // *Haemophilia*. — 2005 — Vol. 11, iss. 4. — P. 295—307.
10. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. — London : NICE, 2021. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29634173/> (date of access: 10.10.2024).
11. Bleeding disorders in teenagers presenting with menorrhagia / Y. Jayasinghe, P. Moore, S. Donath [et al.] // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. — 2005. — Vol. 45, № 5. — P. 439—443.
12. Jain, V. Contemporary evaluation of women and girls with abnormal uterine bleeding: FIGO Systems 1 and 2 / V. Jain, M. G. Munro, H. O. D. Critchley // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. — 2023. — Vol. 162, iss. S2. — P. 29—42.
13. Munro, M. G. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years : 2018 revisions / M. G. Munro, H. O. D. Critchley, I. S. Fraser ; FIGO Menstrual Disorders Committee // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. — 2018. — Vol. 143, iss. 3. — P. 393—408.
14. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease in 2024 and beyond / P. James [et al.] // *Haemophilia*. — 2024. — Vol. 30, iss. S2. — P. 103—111.
15. Castaman, G. Principles of care for diagnosis and treatment of von Willebrand disease / G. Castaman, A. Goodeve, J. Eikenboom // *Haematologica*. — 2013. — Vol. 98, № 5. — P. 667—674.
16. Yee, A. Von Willebrand factor: form for function / A. Yee, C. A. Kretz // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. — 2014. — Vol. 40, № 1. — P. 17—27.
17. The difficult journey to treatment for women suffering from heavy menstrual bleeding: a multinational survey / A. L. da Silva Filho, C. Caetano, A. Lahav [et al.] // *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. — 2021. — Vol. 26, iss. 5. — P. 390—398.
18. From menarche to menopause, heavy menstrual bleeding is the underrated compass in reproductive health / S. Vannuccini, V. Jain, H. Critchley [et al.] // *Fertility and Sterility*. — 2022. — Vol. 118, iss. 4. — P. 625—636.
19. Оказание медицинской помощи пациентам (взрослое и детское население) с гемофилией А и гемофилией В. Оказание медицинской помощи пациентам (взрослое и детское население) с болезнью Виллебранда : клин. протоколы : постановление Министерства здравоохранения

Респ. Беларусь, 29 июля 2022 г., № 80 // Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. — URL: <https://minzdrav.gov.by> (дата обращения: 20.10.2022).

20. A pocket guide to the diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease / National Heart, Lung, and Blood Institute VWD Expert Panel. — February, 2008. — URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/publications/08-5833.pdf> (date of access: 10.10.2024).

Контактная информация:

Милош Татьяна Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии.

Гродненский государственный медицинский университет.

Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.

Сл. тел. +375 152 43-16-21.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 20.12.2024

Принята к печати 31.12.2024

Повреждение белого вещества головного мозга и нейроразвитие в возрасте 2 лет у недоношенных детей

¹И. В. Жевнеронок, ²В. Б. Смычек,
¹Л. В. Шалькевич, ³О. В. Шалькевич

¹Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр медицинской
экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

³Республиканский научно-практический центр
«Мать и дитя», Минск, Беларусь

Цель. Оценить частоту перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) у недоношенных детей с разным сроком гестации и сопоставить с исходами развития в раннем возрасте.

Материал и методы. Выполнено ретроспективно-проспективное исследование с участием 212 недоношенных детей, рожденных на сроке от 26 до 37 нед. гестации. В зависимости от гестации сформированы четыре группы: 1-я группа — до 28 нед. ($n = 36$); 2-я группа — 28—31 нед. ($n = 51$); 3-я группа — 32—33 нед. ($n = 55$); 4-я группа — 34—36 нед. ($n = 70$). Сопоставлены показатели ПВЛ, длительной перивентрикулярной гиперэхогенности (ПВГЭ) в неонатальном периоде с исходами нейроразвития.

Результаты. ПВЛ достоверно чаще встречалась в 1-й группе — 18 (50,0 %) случаев, что в 1,5 раза выше по сравнению со 2-й и 3-й группами, в которых аналогичные показатели имели примерно одинаковые значения (33,3 % и 34,5 % соответственно; r -фактора $< 0,001$). У новорожденных 4-й группы кистозная ПВЛ отмечена в 5 (7,1 %) случаях, что подчеркивает необходимость учитывать риски развития ПВЛ при рождении не только у детей до 28 нед., но и при сроках поздней недоношенности. Наличие длительной ПВГЭ в неонатальном периоде в 2,41 раза ($RR = 2,41$, 95 % ДИ (1,83;3,19)); p Кохрейна — Мантель — Хаэнцеля $< 0,001$) повышает риски нарушений в нейроразвитии в раннем возрасте по сравнению со случаями без ПВГЭ.

Заключение. Признаки повреждения белого вещества по результатам нейросонографии в неонатальном периоде выявлены почти у каждого третьего недоношенного (27,8 %). Повреждение белого вещества влияет на исходы нейроразвития, что обосновывает раннюю медицинскую абилитацию, направленную на снижение случаев нарушений в развитии.

Ключевые слова: перивентрикулярная лейкомаляция, белое вещество мозга, недоношенные, развитие, ранний возраст.

Objective. To evaluate the patterns of periventricular leukomalacia (PVL) in premature infants with different gestational ages and compare with developmental outcomes in early childhood.

Materials and methods. A retrospective-prospective study included 212 premature babies born between 26 and 37 weeks of gestation. Four groups were formed depending on the gestational age at birth: up to 28 weeks ($n = 36$); 28—31 weeks ($n = 51$); 32—33 weeks ($n = 55$); 34—36 weeks ($n = 70$). The indices of PVL and long-term periventricular hyperechogenicity (PVHE) in the neonatal period were compared with the outcomes of neurodevelopment.

Results. PVL was significantly more common in prematurity up to 28 weeks — in 50.0 % (18 cases), which is 1.5 times higher compared to the groups of 28—31 weeks and 32—33 weeks, in which similar indicators had approximately the same values (33.3 % and 34.5 %; Fisher's $p < 0.001$). cPVL was noted in 7.1 % (5 cases) in newborns with late prematurity (34—36 weeks), which emphasizes the need to consider the risks of developing PVL at birth not only in children under 28 weeks, but also in terms close to full-term. The presence of prolonged PVGE in the neonatal period increases the risk of neurodevelopmental disorders in early life by 2.41 times ($RR = 2.41$, 95 % CI (1.83;3.19)); Cochrane — Mantel — Haenszel's $p < 0.001$) compared to cases without PVHE.

Conclusion. *Signs of white matter damage based on neurosonography in the neonatal period were detected in almost every third premature infant (27.8 %). White matter damage affects neurodevelopmental outcomes, which justifies early medical habilitation aimed at reducing the incidence of developmental disorders.*

Key words: *periventricular leukomalacia, white matter, prematurity, development, early childhood.*

HEALTHCARE. 2025; 2: 16—23

WHITE MATTER DAMAGE AND NEURODEVELOPMENT IN PREMATURE INFANTS AGED 2 YEARS

I. Zhauniaronak, V. Smychek, L. Shalkevich, O. Shalkevich

Недоношенность вызывает серьезную озабоченность в политике здравоохранения в странах как с низким, так и с высоким уровнем дохода [1]. Термин «недоношенность» по отношению к детям применяется во всех случаях рождения с гестацией менее 37 нед., затрагивает 9—11 % случаев всех новорожденных во всем мире, являясь второй по частоте причиной смерти детей в возрасте до 5 лет [2]. Среди недоношенных детей порядка 16 % рождаются очень недоношенными (срок при рождении — менее 32 нед.), это дети с самым высоким риском неонатальных заболеваний и долгосрочных нарушений нейроразвития, включая стойкие двигательные нарушения, такие как церебральный паралич, нарушения речевого и нейропсихологического развития, расстройства поведения [2]. По данным Организации Объединенных Наций, в период с 2010 по 2020 г. в мире родились недоношенными 152 млн детей, при этом в 2020 г. — 13,4 млн, из них около 1 млн умерли вследствие осложнений [3].

Одной из частых форм поражения головного мозга при недоношенности является перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), которая в качестве основных факторов имеет многофакторный патогенез, включающий гипоксически-ишемический генез и поражения вследствие внутриутробных инфекций [4; 5]. Основной клеточной мишенью в развитии ПВЛ является олигодендроглиальная клетка-предшественник, из которой должна формироваться олигодендроглия, также итогом повреждения олигодендроглиальной клетки-предшественника является хроническое нарушение процессов миелинизации [6; 7]. ПВЛ и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) тесно связаны между собой; фактором, повышающим формирование ПВЛ, является ВЖК, при котором локально изменяются ткани за счет увеличения концентрации железа в поврежденных кровоизлиянием участках мозга [6].

На сегодняшний день для диагностики ПВЛ наиболее часто используют нейросонографический метод нейровизуализации (НСГ). Точность данного метода в диагностике кистозной ПВЛ высокая — диагностируется в 86—89 % случаев [8]. Формирование кистозной ПВЛ проходит через несколько стадий, которые условно выделяют во времени с возможностью их верификации при проведении НСГ. В первые недели отмечается значительное повышение эхогенности в перивентрикулярных зонах, кисты не визуализируются, этот период относят к ранней (докистозной) стадии ПВЛ [9]. С момента появления мелких кист в перивентрикулярных областях, которые заметны преимущественно после 20-го дня, начинается стадия кистозной дегенерации, при этом визуальное количество кист может увеличиваться в течение короткого времени [8; 9]. В последующем мелкие

перивентрикулярные кисты могут спадаться, в ряде случаев сливаться с желудочковой системой и перестают определяться по НСГ и при обычной магнитно-резонансной томографии (МРТ), представляя собой позднюю (нейросонографически бессимптомную) стадию ПВЛ. В основе нейросонографической картины и перечисленных этапов лежит динамический процесс ПВЛ с формированием мелких очагов некроза, резорбции поврежденных участков и формирования очага глиоза или кисты.

Выделяют три нейropатологических варианта ПВЛ: кистозный — с макроскопическим фокальным некрозом и трансформирующимся в течение нескольких недель в кисты (более 1 мм); некистозный — с мелкими очагами некроза (менее 1 мм) с последующей трансформацией в глиальные очаги; диффузное повреждение белого вещества в виде астроглиоза без очагового некроза и нейронально-аксональное повреждение, которые относят к некистозным формам повреждения белого вещества мозга [10].

По результатам МРТ головного мозга к основным показателям, которые характеризуют диффузные аномалии белого вещества, относят: отсутствие кистозных изменений в белом веществе (или размер кист не должен превышать 1 мм); изменение сигнала от белого вещества, задней ножки внутренней капсулы или радиальной лучистости с задержкой миелинизации; истончение мозолистого тела; расширение боковых желудочков и/или потеря белого вещества; также может наблюдаться двустороннее и симметричное уменьшение объема мозжечка за счет двусторонней перекрестной транссинаптической дегенерации [7].

Среди вариантов повреждения белого вещества головного мозга у недоношенных детей лидируют некистозные поражения (79 %) [11—13]. Клинические симптомы и неврологические нарушения при ПВЛ в период новорожденности полиморфны и неспецифичны, в последующем клиническая картина ПВЛ напрямую зависит от распространенности кистозной дегенерации, зоны поражения белого вещества.

Перивентрикулярная лейкомаляция долгое время считалась нейropатологическим субстратом только двигательных нарушений в виде детского церебрального паралича у выживших недоношенных детей. Развитие когнитивных нарушений у этих детей считалось не столь значимым, поскольку олигодендроциты не определяют когнитивный дефицит, однако согласно данным работы С. R. Pierson и соавт. при исследовании глубоко недоношенных новорожденных (с весом при рождении менее 1500 г) у 20—50 % в последующем были нарушения познавательных функций и обучения, тогда как детский церебральный паралич встречался только у 10 % из них [14]. Результаты работ по изучению роли МРТ головного мозга недоношенных детей в определении вероятности возникновения последующего когнитивного дефицита не однозначны [15]. Учитывая, что субвентрикулярная зона содержит самый большой пул делящихся нейрональных предшественников или стволовых клеток в головном мозге [5; 6; 10; 11], предполагаем, что даже минимальное повреждение перивентрикулярной зоны в неонатальном периоде у недоношенных детей необходимо рассматривать не только как значимый фактор в прогнозе первого года жизни, но и как фактор риска отсроченных отдаленных последствий, клинически проявляющих себя на более позднем этапе нейроразвития (в 2—3 года).

Цель исследования — оценить частоту ПВЛ у недоношенных детей с разным сроком гестации и сопоставить с исходами развития в раннем возрасте.

Исследование выполнено на клинической базе кафедры детской неврологии в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (с проведением исследо-

вания в педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных, педиатрическом отделении для детей раннего возраста с перинатальным поражением нервной системы, с врожденной и наследственной патологией, педиатрическом отделении для новорожденных детей с перинатальным поражением нервной системы, с врожденной и наследственной патологией), в УЗ «Минский городской центр медицинский реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями», а также в Республиканском центре детской неврологии, действующем на функциональной основе.

Материал и методы

Выполнено ретроспективно-проспективное исследование. В исследование взято 238 недоношенных детей, рожденных на сроке от 26 до 37 нед. гестации. При посещении каждые 3 мес. оценивали моторное развитие, постуральный тонус и неврологические функции детей, такие как рефлексы, мышечный тонус, устанавливали наличие неврологических нарушений. Возраст 2 года определен конечной точкой исследования, в которой выполнены количественный и качественный анализы неврологических нарушений. Также в возрасте 2 лет проводили оценку речевого развития даже при отсутствии отклонений от нормы в двигательном развитии. Критерий включения в исследование — срок гестации при рождении от 22 до 37 нед. Критерии исключения: врожденные пороки развития головного мозга или нервной системы, наследственные нервно-мышечные заболевания и наследственные болезни обмена веществ. При выявлении и подтверждении указанных диагнозов детей исключали из исследования вне зависимости от длительности их наблюдения и достижения финальной точки исследования. В нашем случае произошло исключение 26 (10,9 %) пациентов, в том числе по причине несоответствия дизайна исследования, отсутствия контрольных визитов на осмотр. Таким образом, в исследование включено 212 недоношенных новорожденных, данные были статистически обработаны. Сформированы четыре группы в зависимости от срока гестации при рождении: 1-я группа — до 28 нед. ($n = 36$); 2-я группа — 28—31 нед. ($n = 51$); 3-я группа — 32—33 нед. ($n = 55$); 4-я группа — 34—36 нед. ($n = 70$).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием системы R, которая была разработана на статистическом факультете Оклендского университета, доступна под лицензией GNU GPL и распространяется в виде исходных кодов и приложений.

Статистической обработке подвергли количественные и качественные показатели. Качественные параметры были представлены в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений. Количественные показатели при сравнении значений в двух группах, имеющих Гауссово распределение, оценивали с помощью двустороннего теста Стьюдента. При сравнении количественных показателей в трех группах и более использовали дисперсионный анализ. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2 , применяли двусторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде множества таблиц сопряженности 2×2 , применяли тест Кохрейна — Мантеля — Ханцеля. При сравнении

значений количественных признаков, не имеющих нормального распределения, в двух группах использовали двусторонний тест Уилкоксона — Манна — Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывали наличие или отсутствие повторяющихся значений. Для сравнения трех групп и более использовали тест Краскела — Уоллиса с последующим *post hoc* анализом. При принятии решения о равенстве групп (при отсутствии различий) в качестве порогового значения определяли $p = 0,05$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведена оценка частоты кистозной ПВЛ (кПВЛ) в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных по результатам выполненной нейросонографии (табл. 1).

Среди всех 212 недоношенных детей ПВЛ по результатам УЗИ головного мозга в неонатальном периоде выявлена почти у каждого третьего (27,8 %). Данный факт необходимо учитывать, поскольку повреждение белого вещества носит стойкий характер, с клиническими проявлениями нарушений в развитии спустя месяцы, отсрочено, что обосновывает разработку превентивных методов лечения и медицинской абилитации, направленных на снижение случаев формирования ПВЛ. При динамическом НСГ-исследовании в возрасте 4—5 мес. у детей с ПВЛ в неонатальном периоде в 32,2 % (19/59) нейросонографических симптомов кистозной ПВЛ уже не было, но в этих случаях отмечались неспецифические изменения в виде минимального расширения боковых желудочков, что указывает на возможность слияния мелких перивентрикулярных кист со стенкой бокового желудочка.

Установлено, что ПВЛ достоверно чаще встречалась в 1-й группе — 18 (50,0 %) случаев, что в 1,5 раза выше по сравнению со 2-й и 3-й группами, в которых аналогичные показатели имели примерно одинаковые значения (33,3 % и 34,5 % соответственно; $p_{\text{Фишера}} < 0,001$). У новорожденных 4-й группы ПВЛ отмечена в 5 (7,1 %) случаях, что подчеркивает необходимость учитывать риски развития ПВЛ при рождении не только у детей до 28 нед., но и при поздней недоношенности.

Помимо случаев кПВЛ для энцефалопатии недоношенных новорожденных признаком поражения белого вещества у недоношенных детей является повышенная перивентрикулярная гиперэхогенность (ПВГЭ) на УЗИ. Диффузная ПВГЭ является нейровизуализирующим коррелятом диффузного нейропатологического компонента ПВЛ или перинатальной телэнцефальной лейкоэнцефалопатии. L. S. de Vries и соавт. разработали классификацию, описывающую УЗИ-спектр повреждения белого вещества и ПВЛ: 1 — стадия переходных перивентрикулярных плотностей (более 7 дней); 2 — локализованные кисты помимо на-

Таблица 1

Частота кистозной перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных новорожденных с разным сроком гестации по результатам нейросонографии

ПВЛ	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Всего
Есть	18 (50,0 %)	17 (33,3 %)	19 (34,5 %)	5 (7,1 %)	59 (27,8 %)
Нет	18 (50,0 %)	34 (66,7 %)	36 (65,5 %)	65 (92,9 %)	153 (72,2 %)
Всего	36 (100 %)	51 (100 %)	55 (100 %)	70 (100 %)	212 (100 %)

ружного угла бокового желудочка; 3 — обширные кисты лобно-теменного и затылочного перивентрикулярного белого вещества (кПВЛ); 4 — обширные кисты в подкорковом белом веществе (кистозная подкорковая лейкомаляция) [10; 16]. Длительность сохранения ПВГЭ более 7 дней как коррелирует легкого повреждения белого вещества у недоношенных детей, некоторые исследователи подвергают сомнению и предлагают рассматривать более длительные сроки ее сохранения (более 10 дней). Нами была проанализирована частота длительной ПВГЭ (14 дней и более) без последующего перехода в кПВЛ по результатам УЗИ головного мозга у недоношенных новорожденных детей (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Частота исходов с нарушением и без нарушения в нейроразвитии у недоношенных детей в возрасте 2 лет

ПБВ	Всего (n = 212)	Без нарушения в нейроразвитии (n = 71)	С нарушением в нейроразвитии (n = 141)
ПВГЭ	112 (100 %)	29 (25,9 %)	83 (74,1 %)
ПВЛ	59 (100 %)	1 (1,7 %)	58 (98,3 %)
Нет	41 (100 %)	41 (100 %)	0 (0 %)

Примечание: ПБВ — повреждение белого вещества головного мозга.

В общей когорте недоношенных детей (n = 212) в неонатальном периоде в 112 (52,8 %) случаях обнаружено длительное сохранение ПВГЭ без дальнейшей структурной трансформации в кПВЛ. При таком подходе в оценке частоты повреждения белого вещества головного мозга совместно со случаями кПВЛ (27,8 %) общий показатель изменений со стороны белого вещества достигает 72,1 % (153 случая). Наличие длительной ПВГЭ в неонатальном периоде в 2,41 раза (RR = 2,41, 95 % ДИ (1,83; 3,19); $p_{\text{Кохрейна — Мантель — Ханцеля}} < 0,001$) повышает риски нарушений в нейроразвитии в раннем возрасте по сравнению со случаями без ПВГЭ, при которых в 100 % случаев (n = 41) недоношенные дети не имели отклонений в развитии в возрасте 2 лет.

При сопоставлении изменений со стороны белого вещества в неонатальном периоде и неврологическими исходами в возрасте 2 лет выявлено, что среди недоношенных детей с ПВГЭ более 10—14 дней в 74,1 % (83/112) случаев имели место неврологические нарушения и лишь в 25,9 % — неврологический статус, психоречевое развитие соответствовали возрасту. Среди детей с верифицированной кПВЛ в неонатальном периоде в 98,3 % (58/59) случаев в возрасте 2 лет недоношенные дети имели разнообразные отклонения в нейроразвитии со стороны двигательной или локомоторной функции или со стороны психоречевого, психологического развития. При отсутствии структурных изменений со стороны головного мозга и повреждения белого вещества в 100 % случаев отмечали нейроразвитие, соответствующее возрасту 2 лет.

Сравнение частоты по результатам НСГ длительной ПВГЭ и кПВЛ у недоношенных детей с разным сроком гестации представлено в табл. 3.

Сравнение ПВГЭ не выявило значимых различий между четырьмя группами с разным сроком гестации, в которых показатель ПВГЭ составил 50,0 %, 43,1 %, 60,0 %, 55,7 % соответственно.

Таким образом, повреждение белого вещества легкой степени отмечается более чем у половины новорожденных (52,8 %), при этом даже в 4-й группе (с поздней недоношенностью) ПВГЭ выявлена в 55,7 % случаев, кПВЛ — в 7,1 %, что подчеркивает

Таблица 3

Частота длительной перивентрикулярной гиперэхогенности и кистозной перивентрикулярной лейкомаляции по результатам нейросонографии в группах недоношенных детей

Группа	ПВГЭ менее 2 нед.	ПВГЭ более 2 нед.	кПВЛ	Всего
1-я	0 (0,0 %)	18 (50,0 %)	18 (50,0 %)	36 (100,0 %)
2-я	12 (23,5 %)	22 (43,1 %)	17 (33,3 %)	51 (100,0 %)
3-я	3 (5,5 %)	33 (60,0 %)	19 (34,5 %)	55 (100,0 %)
4-я	26 (37,1 %)	39 (55,7 %)	5 (7,1 %)	70 (100,0 %)
Всего	41 (19,3 %)	112 (52,8 %)	59 (27,8 %)	212 (100,0 %)

необходимость активной медицинской реабилитации не только у недоношенных с малыми сроками гестации, но и у поздних недоношенных детей, которых часто относят к «почти» доношенным, особенно при отсутствии четких клинических признаков неврологических нарушений в первые месяцы жизни, что может снижать настороженность и искажать прогнозы в отношении последующего нейроразвития в раннем возрасте.

Литература

1. Born too soon : The global action report on preterm birth / World Health Organisation. — Geneva, Switzerland. — 2012. — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241503433> (дата обращения: 20.01.2025).
2. Purisch, S. E. Epidemiology of preterm birth / S. E. Purisch, C. Gyamfi-Bannerman // *Seminars in Perinatology*. — 2017. — Vol. 41, № 7. — P. 387—391.
3. За последние 10 лет в мире родились недоношенными 152 млн детей / Организация Объединенных Наций. — 2023. — URL: <https://news.un.org/ru/story/2023/05/1440847> (дата обращения: 20.01.2025).
4. Clinical characteristics and long-term neurodevelopmental outcomes of leukomalacia in preterm infants and term infants : a cohort study / Juan Song, Yuyang Yue, Huiqing Sun [et al.] // *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. — 2023. — Vol. 15, № 1. — P. 24.
5. Жевнеронок, И. В. Современные представления о механизмах формирования перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных новорожденных / И. В. Жевнеронок, Л. В. Шалькевич, А. В. Лунь // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. — 2020. — Т. 10, № 3. — С. 350—356.
6. Volpe, J. J. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant / J. J. Volpe // *The Journal of Pediatric Research*. — 2001. — Vol. 50, № 5. — P. 553—562.
7. Clinical neuroimaging in the preterm infant: diagnosis and prognosis / M. Hinojosa-Rodriguez, T. Harmony, C. Carrillo-Prado [et al.] // *NeuroImage: Clinical*. — 2017. — Vol. 16. — P. 355—368.
8. Митьков, В. В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике / В. В. Митьков, М. В. Медведев. — Изд. 3-е., перераб. и доп. — М. : Видар, 2019. — 756 с.
9. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований / Ю. К. Быкова, Е. А. Филиппова, К. В. Ватолин [и др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2016. — № 3. — С. 28—38.
10. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification / T. Agut, A. Alarcon, F. Cabañas [et al.] // *The Journal of Pediatric Research*. — 2020. — Vol. 87, suppl. 1. — P. 37—49.
11. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant / J. J. Volpe, H. C. Kinney, F. E. Jensen, P. A. Rosenberg // *International Journal of Developmental Neuroscience*. — 2011. — Vol. 29. — P. 423—440.

12. *Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children* / I. C. van Haastert, F. Groenendaal, C. S. P. M. Uiterwaal [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. — 2011. — Vol. 159, № 1. — P. 86—91.
13. *High-field diffusion tensor imaging characterization of cerebral white matter injury in lipopolysaccharide-exposed fetal sheep* / Y. van de Looij, G. A. Lodygensky, J. Dean [et al.] // *The Journal of Pediatric Research*. — 2012. — Vol. 72, № 3. — P. 285—292.
14. *Gray matter injury associated with periventricular leukomalacia in the premature infant* / C. R. Pierson, R. D. Folkerth, S. S. Billiards [et al.] // *Acta Neuropathologica*. — 2007. — Vol. 114. — P. 619—631.
15. *Early Conventional MRI for Prediction of Neurodevelopmental Impairment in Extremely-Low-Birth-Weight Infants* / L. A. Slaughter, E. Bonfante-Mejia, S. R. Hintz [et al.] // *Neonatology*. — 2016. — Vol. 110, № 1. — P. 47—54.
16. *De Vries, L. S. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound* / L. S. de Vries, P. Eken, L. M. Dubowitz // *Behavioural Brain Research*. — 1992. — Vol. 49. — P. 1—6.

Контактная информация:

Жевнеронок Ирина Владимировна — к. м. н., доцент, зав. 2-й кафедрой детских болезней БГМУ, главный внештатный специалист по наследственным нервно-мышечным заболеваниям у детей Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск. Сл. тел. + 375 17 374-89-30.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. В. Ж.
Сбор информации и обработка материала: И. В. Ж.
Выполнение нейросонографических исследований: О. В. Ш.
Написание текста: И. В. Ж.
Редактирование: В. Б. С., Л. В. Ш.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 27.01.2025
Принята к печати 28.01.2025

Актуальные вопросы анестезиологического обеспечения в амбулаторных условиях

С. С. Грачев, В. В. Римащевский

Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь

Представлен обновленный анализ литературных и нормативно-правовых источников по организации анестезиологической помощи в амбулаторных условиях. Авторы обращают внимание на повышение безопасности пациента при анестезиологическом обеспечении эндоскопических исследований в амбулаторных условиях, а также подчеркивают экономическую целесообразность проведения диагностических манипуляций и малых вмешательств под общей анестезией в амбулаторных условиях.

Заключение. Требуется изменение подхода в объеме диагностических исследований и отборе пациентов перед процедурной седацией перед эндоскопическими исследованиями.

Ключевые слова: анестезиологическая помощь, амбулаторные условия, малые оперативные и эндоскопические вмешательства, организация здравоохранения, нормативные акты, безопасность пациента.

In the presenting article literature data and juridical aspects are discussed. The authors are putting attention to the patient's safety during anesthesia in outpatient care. In the same time economy expediency of diagnostic manipulations and small surgical interventions under general anesthesia in outpatient care are emphasized.

Conclusion. Changes in approach are required in the scope of diagnostic examinations and patient selection before procedural sedation for endoscopic procedures.

Key words: ambulatory anesthesia, outpatient care, small surgical interventions, healthcare institution, regulations, patient's safety.

HEALTHCARE. 2025; 2: 24—36

CURRENT ISSUES OF ANESTHESIOLOGICAL CARE IN OUTPATIENT CONDITIONS

S. Gratchev, V. Rymasheuski

В постпандемический период в связи со стабилизацией эпидемиологической ситуации по-прежнему в организации медицинской помощи Республики Беларусь пристальное внимание уделяется использованию стационарзамещающих технологий. Это связано как с внедрением новых методов оказания помощи пациенту, так и со снижением стоимости лечения и диагностики. По сравнению с предыдущей публикацией авторы отмечают определенные изменения в лечебно-диагностических подходах к ведению данных пациентов, а также в нормативной базе по анестезиологическому обеспечению. По мнению П. Ф. Уайта и соавт., «амбулаторная хирургия создает преимущества для пациентов, организаторов здравоохранения и даже стационаров» [1—3]. Пациенты получают возможность раньше вернуться домой, в семейное окружение, снизить

риск госпитальной инфекции и послеоперационных осложнений. Кроме того, в настоящее время выполнение многих диагностических и лечебных процедур не требует госпитализации в стационар [1; 2]. Операционные, диагностические кабинеты и палаты пробуждения используются с большей эффективностью, что снижает затраты пациентов на лечение [1; 3]. Организация анестезиологической помощи в амбулаторных условиях должна предусматривать не только обеспечение анестезиологического пособия при оперативных вмешательствах и манипуляциях, но и возможность оказания при необходимости реанимационной помощи всем пациентам, находящимся в данном учреждении здравоохранения.

За рубежом официальный статус амбулаторной анестезии в качестве отдельной медицинской «субспециальности» был закреплен созданием Американского общества амбулаторной анестезиологии (Society for Ambulatory Anesthesia, SAMBA) в 1984 г. и последующей разработкой соответствующих клинических рекомендаций и программ последипломной подготовки под эгидой Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA) [1; 4–6]. Также были разработаны контрольные карты, включающие проверку учреждения на готовность оказания подобной помощи (требования к помещениям, наличие палат посленаркозного пробуждения, резервных источников энергоснабжения и т. д.), наличие и доступность соответствующего оборудования, возможность обязательного мониторингования витальных функций у пациентов, разработку алгоритмов действий в возникших неотложных состояниях, а также на общую подготовку медицинского персонала и лицензирование их деятельности. Во многих странах Европы и Северной Америки на протяжении последних десятилетий отмечается значительный рост количества амбулаторных хирургических центров и плановых оперативных вмешательств, выполняемых под анестезией в амбулаторных условиях. Так, в странах Северной Америки, подавляющее большинство анестезий (около 80 %) амбулаторные, и их число продолжает расти [4].

В Республике Беларусь анализ работы медицинских организаций негосударственной формы собственности показал целесообразность «хирургии одного дня» и введения в штатное расписание должности врача — анестезиолога-реаниматолога. Таким образом, в связи с увеличением количества вмешательств, болезненных манипуляций и методов исследования (прежде всего эндоскопических), производимых амбулаторно, методы амбулаторной анестезии и периоперационного ведения данных пациентов требуют не только дальнейшего развития и широкого внедрения, но и комплексного концептуального подхода в республике для повышения их безопасности и эффективности.

Цель исследования — проанализировать литературные данные, а также введенные изменения до 2024 г. в нормативные правовые документы Республики Беларусь по вопросам организации анестезиологической помощи населению в амбулаторных условиях в аспекте качества анестезиологической помощи пациентам.

Анализ мировой медицинской практики указывает на то, что концепция ускоренного восстановления после операции (enhanced recovery after surgery) или быстрого ведения хирургического пациента (fast track surgery) была введена в клиническую практику более 10 лет назад и привела к укорочению сроков госпитализации после оперативного вмешательства во многих областях хирургии. Доказано, что такой подход имеет ряд

преимуществ, включая снижение частоты осложнений и летальных исходов, уменьшение длительности пребывания в стационаре [7].

Рассмотрим преимущества амбулаторной анестезии [5; 8; 9].

1. *Безопасность.* Данный тезис обеспечивается наличием современной наркозной и мониторной аппаратуры, доступностью ее для врача-анестезиолога и возможностью выбора препаратов с коротким периодом полувыведения (современных ингаляционных и неингаляционных анестетиков), а также наличием квалифицированного персонала. В то же время, несмотря на высокие стандарты оказания квалифицированной анестезиолого-реанимационной помощи, остается большая вероятность наличия редких и серьезных осложнений, которые могут возникать как в стационарных, так и в амбулаторных условиях и которых нельзя избежать полностью.

2. *Высокое качество амбулаторной помощи.* Прежде всего обеспечивается за счет низкого риска развития госпитальной инфекции ввиду небольшой по длительности госпитализации. Меньшая длительность пребывания в медицинском учреждении снижает частоту развития обратимых когнитивных нарушений (как у детей, так и у лиц пожилого возраста). У пациента уменьшается объем транспортировки и контактов с персоналом, пациенты меньше пребывают на постельном режиме и раньше попадают домой в привычную для них обстановку.

3. *Экономичность амбулаторной помощи.* Заключается в уменьшении расходов, связанных с пребыванием в стационаре, сестринским уходом, необходимостью выполнения рутинных анализов, привлечением большего количества медицинского персонала. Кроме того, снижение затрат связано с широким использованием минимальной инвазивной техники (особенно при проведении эндоскопических скрининговых исследований под общей анестезией), большим оборотом пациентов, сокращением листа ожиданий, уменьшением до минимума необходимых лекарственных средств в послеоперационном периоде, а также с более ранней послеоперационной активностью.

Амбулаторная помощь комфортна для пациентов и персонала. Как правило, проведение амбулаторных операций, манипуляций и обследований целесообразно планировать в удобное для пациента и персонала время вне зависимости от доступности госпитальных коек с соблюдением принципа ротации персонала между разными отделениями.

Следует отметить, что для адекватного и безопасного оказания анестезиологической помощи в амбулаторных условиях требуется определенный подбор пациентов по многим критериям, а также соблюдение ряда условий, обеспечивающих безопасность пациента во время анестезии.

Предоперационное обследование пациентов разнится, по мнению многих авторов, однако основные параметры сходны [10; 11]. Оно включает субъективное и объективное клиническое обследование пациента, функциональные и лабораторные исследования (общие анализы крови и мочи, глюкоза в крови, биохимические показатели, рентгенография органов грудной клетки и ЭКГ в возрасте старше 40 лет, коагулограмма, группа крови и резус-фактор в зависимости от объема и травматичности предстоящего оперативного вмешательства) [12]. В 2023 г. стандарты оказания помощи и обследований пациента перед амбулаторной анестезией были зафиксированы в протоколах анестезиологического обеспечения пациента [13]. В то же время остается не до конца

решенным вопрос обследования пациента перед эндоскопическими исследованиями под общей анестезией.

При работе в учреждениях государственной формы собственности в Республике Беларусь целесообразны, на наш взгляд, два варианта организации амбулаторной хирургической, а значит, и анестезиологической помощи [4; 7]:

1) отделения амбулаторной помощи при многопрофильном стационаре (day case surgery), с отдельным входом, персоналом и потоком пациентов, которые не пересекаются в ходе лечебного процесса с другими госпитализированными пациентами;

2) анестезиологические подразделения в самостоятельных амбулаторных учреждениях и медицинских центрах (диагностические центры, дневные стационары поликлиник).

Предварительная оценка пациента дает необходимую информацию о его состоянии, что, в свою очередь, способствует увеличению общего качества медицинского обслуживания пациентов. Отбор пациентов для амбулаторного вмешательства или диагностического исследования осуществляется на основе различных критериев [4; 9; 14].

Социальные критерии:

- сопровождение пациента и наблюдение в течение суток;
- правильное выполнение пациентом указания врача;
- наличие телефонной связи;
- доступность врача общей практики и/или участковой медсестры;
- возможность достаточно быстрого возвращения в медицинское учреждение.

Медицинские критерии:

- состояние здоровья или сопутствующие заболевания вне обострения, под контролем;
- симптомы основного заболевания стабильные;
- пациент правильно оценивает свое состояние (разумно мыслит);
- операция не может вызвать обострения сопутствующего заболевания [11].

Большинство российских авторов согласны с тем, что скрининговое обследование предполагает дифференцированное выполнение лабораторных тестов и их оценку в совокупности с результатами анамнеза и физикального осмотра, что позволяет выявить все существующие проблемы пациента и назначить необходимое ему дополнительное обследование. Очевидно, что подобный подход экономически обоснован [15].

Немаловажным для амбулаторного пациента является уточнение времени воздержания от пищи. Длительное воздержание от пищи увеличивает потребность в инфузионной терапии и тем самым повышает риск осложнений и затраты [12; 16]. Общества амбулаторных анестезиологов США призывают к более либеральному отношению к проблеме предоперационного голодания, рекомендуют разрешать прием чистых жидкостей за 2 ч, легкий завтрак за 6 ч, а прием более тяжелой пищи за 8 ч до анестезии в «хирургии одного дня». Сходные рекомендации приведены в тексте постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 57 (далее — постановление № 57) (глава 3, п. 32): прием твердой пищи прекращается за 6 ч, прозрачных жидкостей — за 2 ч, лекарственных препаратов — за 2 ч до вмешательства с 50 мл воды [13].

Важным аспектом проведения анестезии в амбулаторных условиях является наличие показаний. Готовность пациента к операции, выполняемой под тем или

иным видом анестезии в амбулаторных условиях, оценивается на основе общего состояния здоровья с учетом соотношения возможных рисков и преимуществ ранней выписки домой. Оценка предоперационного состояния в Республике Беларусь и за рубежом проводится с помощью шкалы Американского общества анестезиологов, что также отражено в постановлении № 57 (глава 1) [13]. Как правило, амбулаторным вмешательствам и, соответственно, анестезии подвергаются лица I и II классов по шкале ASA. В отношении пациентов III класса ведутся дискуссии, каждый раз вопрос должен решаться индивидуально [16; 17]. Пациенты III и IV классов должны получить дополнительную оценку с учетом других показателей на предмет пригодности для амбулаторной помощи, поскольку стабильный пациент III класса и даже иногда пациент IV класса могут лечиться в амбулаторных условиях. Очевидно, что в каждом конкретном случае решение индивидуально после тщательного обследования [17—19].

Таким образом, возникает необходимость разработки и модификации опросников (анкет) для предварительного сбора информации о состоянии пациента, в том числе в электронной форме или в форме мобильных приложений (например, на основе приложения 1 к постановлению № 57) [13]. Кроме того, на отбор пациентов в значительной степени влияют отдаленность от стационара и доступность других специалистов, поскольку при нахождении амбулаторного подразделения внутри стационара делает решение данных вопросов более доступным, чем в отдаленных от стационара амбулаторных подразделениях. Данная проблема при проведении эндоскопических исследований под общей анестезией успешно решается при организации районных эндоскопических центров в многопрофильных стационарах (в г. Минске это, например, центры на базе УЗ «6-я ГКБ» и «11-я ГКБ»). Пациенты III и IV классов по шкале ASA могут быть успешно госпитализированы на 1 сут. для комплексной оценки их состояния, принятия концептуального решения о методе анестезии и успешного эндоскопического исследования с выпиской на домашний режим.

По мнению большинства отечественных и зарубежных авторов, при организации медицинской помощи нельзя не учитывать противопоказания к проведению анестезии в амбулаторных условиях. К общим противопоказаниям относятся [4; 10]:

- потенциально угрожающие жизни хронические заболевания (декомпенсированный сахарный диабет, нестабильная стенокардия, персистирующая форма бронхиальной астмы);
- тяжелое ожирение в сочетании с симптоматической сердечно-сосудистой или респираторной патологией;
- пациенты, получающие постоянную терапию препаратами активными в отношении центральной нервной системы, а также наркозависимые;
- отсутствие ответственных лиц, способных обеспечить надлежащий уход и наблюдение за пациентами в домашних условиях в 1-е сут. после анестезии и оперативного лечения.

Как абсолютные противопоказания с позиции анестезиолога стоит принять следующие [1; 4; 14; 20; 21]:

- трудные дыхательные пути, заболевания дыхательных путей, легких, синдром обструктивного апноэ сна;

— заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, аритмии, сердечная недостаточность, вмешательства на коронарных артериях давностью до 6 мес.);

— избыточная масса тела (ожирение) — индекс массы тела ≥ 30 кг/м²;

— пожилой возраст — риск смерти в течение 7 сут. после операции у пациентов старше 65 лет составляет 41 на 100 000 случаев, повторной госпитализации — 2,53 %;

— сахарный диабет в стадии клинико-метаболической декомпенсации (однако при условии хорошего контроля уровня глюкозы и уровня натощак менее 10 ммоль/л пациенты могут проходить эндоскопические обследования под общей анестезией в амбулаторных условиях) [14].

Современные средства для анестезии полностью способны обеспечить безопасность пациента в амбулаторных условиях, возможно использование методик как местной, так и общей анестезии, в том числе и с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). В последнем случае целесообразно обеспечить круглосуточное наблюдение за пациентом в послеоперационном периоде даже в стационаре одного дня (что с успехом применяется в ряде медицинских организаций негосударственной формы собственности г. Минска).

В целом основные принципы периоперационного ведения пациента в амбулаторных условиях следующие (сходны с задачами при стационарном лечении):

- анксиолизис, седация, амнезия;
- анальгезия;
- устранение вагусных эффектов;
- предупреждение послеоперационной тошноты и рвоты [14].

Подробное описание методик анестезиологического обеспечения зависит от объема и зоны оперативного вмешательства, возраста пациента, сопутствующей патологии и требует обсуждения в отдельной публикации. В то же время в амбулаторной анестезиологической практике уместно и допустимо применение таких анальгетиков, как фентанил, ремифентанил, промедол, и гипнотиков (неингаляционных анестетиков), как тиопентал натрия, пропофол, этомидат. Необходимо наличие атарактиков с коротким периодом полувыведения (мидазолам, а также недавно активно введенный в клиническую практику анестезиолога дексмедетомедин). С академической точки зрения возможно обсуждение применения местных анестетиков для интратекального или эпидурального введения (лидокаин, левобупивокаин), однако данные методы анестезии и препараты не рекомендуются в амбулаторных условиях в Республике Беларусь (постановление № 57, глава 4) [13]. При проведении общей анестезии с ИВЛ показано использование мышечных релаксантов (атракурий, рокуроний) и ингаляционных анестетиков [21]. В последнем случае, а также при использовании регионарных методов анестезии показано безусловное наблюдение пациента в режиме круглосуточного поста врача и медицинской сестры для оказания экстренной и неотложной медицинской помощи (что успешно применяется в ряде медицинских учреждений г. Минска). Также, безусловно, улучшит качество оказания помощи применение разнообразного арсенала нестероидных противовоспалительных препаратов с учетом показаний и противопоказаний, например декскетопрофена. Как известно, отдельная глава постановления посвящена профилактике послеоперационных тошноты и рвоты (например, применение препаратов группы ондансетрона) [13].

При проведении анестезии необходимо обеспечить соблюдение следующих условий:

- операция не может вызвать обострения сопутствующего заболевания;
- операция связана с минимальной кровопотерей;
- не требуется специализированного послеоперационного ухода;
- низкий предполагаемый риск послеоперационных осложнений;
- послеоперационное обезболивание возможно в домашних условиях (пероральные анальгетики);
- возможность сопровождения пациента и наблюдения в течение 1 сут.;
- правильное выполнение пациентом указаний врача;
- доступность врача;
- возможность достаточно быстрого возвращения в медицинское учреждение при необходимости [1; 11].

Таким образом, возможность реализации принципов периоперационного ведения пациента в амбулаторных условиях должна осуществляться на основании решения организационных и правовых вопросов, связанных с ресурсным обеспечением (кадры, набор и оснащение помещений, лекарственные средства и др.).

По мнению большинства авторов, интраоперационный мониторинг в амбулаторной анестезиологии не должен отличаться от стандарта, принятого в Республике Беларусь и ряде зарубежных стран и должен включать: нахождение анестезиолога-реаниматолога и медицинской сестры-анестезиста рядом с пациентом; постоянное наличие работоспособного, протестированного и проверенного оборудования для мониторинга (неинвазивное артериальное давление (АД), электрокардиограмма, пульсоксиметрия, капнография, термометрия, концентрация кислорода и вдыхаемых газов), наркозно-дыхательной аппаратуры с модулями тревог, медицинских аспираторов, инфузионных насосов. Требуется наличие в доступе запасных систем (например, запасные источники кислорода, мешки для ручной вентиляции, дефибриллятор, дополнительные ларингоскоп и фиброоптическое устройство, ларингеальная маска). Рабочее место анестезиолога всегда должно содержать лекарственные средства для проведения анестезии, в том числе регионарных видов, профилактики и интенсивной терапии развившихся осложнений, проведения реанимации. Для своевременного оказания экстренной и неотложной помощи пациентам в амбулаторных условиях необходимо регулярно проводить обучение и тренинги для участников лечебного процесса, а также обеспечить наличие квалифицированного персонала рядом с пациентом [13; 15; 17].

Очевидно, что основные требования к анестезиологическому обеспечению операций в стационаре распространяются и на работу врача — анестезиолога-реаниматолога в амбулаторно-поликлинических условиях. В непосредственной близости к операционной (диагностическому кабинету в случае анестезии при диагностических исследованиях) выделяется отдельное помещение на 2—3 койки (послеоперационный блок, палата пробуждения), оно обеспечивается оборудованием для интенсивного наблюдения, проведения ИВЛ, оксигенотерапии, инфузионной терапии, которая может потребоваться при развитии осложнений.

Одним из важных показателей для амбулаторной хирургии является время восстановления после анестезии. Как правило, критериями для выписки пациента из амбулаторного учреждения после анестезии являются [4; 13]:

- правильная ориентация в собственной личности, месте, времени;
- стабильность АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания в течение 30—60 мин;
- способность пить и самообслуживаться;
- отсутствие сильной боли и кровотечения [1; 13; 19].

До начала 2020-х гг. в нашей республике не было рекомендовано широкое использование шкал восстановления после анестезии. Однако в 2023 г. данная задача была решена в составе протоколов анестезиологического обеспечения (постановление № 57, глава 4 и приложение 15). Для объективной оценки этого критерия ASA рекомендует использовать модифицированную шкалу Aldrete. С помощью этой шкалы оцениваются в баллах основные витальные функции: сознание, дыхание, кровообращение и моторная функция [13]. Альтернативой модифицированной шкале Aldrete предложена FAST-TRACK-шкала. Пациенты, набравшие по данной шкале 12 баллов и более, могут быть переведены из операционной без необходимости наблюдения в палате пробуждения [6; 8; 9].

По-прежнему важным и актуальным, на наш взгляд, является наличие плана перевода пациента, получившего анестезиологическую помощь в амбулаторных условиях, в стационар при возникновении необходимости. Пациентов, состояние которых характеризуется как нестабильное, требующих наблюдения за функциями сердечно-сосудистой, дыхательной систем, с такими легочными проблемами, как обострение обструктивных заболеваний бронхов, следует переводить в стационар для последующей госпитализации [10]. Транспортировка пациента осуществляется на машине скорой медицинской помощи в сопровождении врача — анестезиолога-реаниматолога и медицинской сестры-анестезиста совместно с бригадой интенсивной терапии. При транспортировке пациента возможны значительные изменения АД и ЧСС [22; 23]. Таким образом, каждое учреждение, в котором оказывают медицинскую помощь в амбулаторных условиях, включая проведение вмешательств, диагностических исследований под общей или местной анестезией, должно предусмотреть при возникновении осложнений у пациента (или при ухудшении его состояния) организационные мероприятия, обеспечивающие возможность его перевода в стационар, в том числе договор с клиническим учреждением о переводе. На сегодняшний день такая тактика оказания помощи практикуется и успешно применяется в ряде медицинских организаций негосударственной формы собственности.

Немаловажным аспектом развития и организации анестезиологической службы в амбулаторных условиях являются правовые вопросы. В Республике Беларусь разработана и за последние 4 года модифицирована нормативно-правовая база по оказанию анестезиологической помощи как в стационарных, так и в амбулаторных условиях (организация деятельности, штатные нормативы, оформление медицинской документации, оценка готовности рабочего места врача — анестезиолога-реаниматолога).

Актуально постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 03.12.2012 № 186 «Об утверждении примерных штатных нормативов медицинских и других работников областных, центральных, центральных городских, центральных районных, городских, районных и участковых больниц» (далее — постановление № 186) [24].

Также основополагающим документом по организации службы является приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.05.2012 № 483 «Об утверждении инструкции о порядке организации деятельности анестезиолого-реанимационной службы» (далее — приказ № 483) [25].

Отредактировано и получило дополнения постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.05.2013 № 40 «Об утверждении Инструкции о порядке организации оказания медицинской помощи пациентам с некоторыми хирургическими заболеваниями» (далее — постановление № 40) в разделе медицинской техники и оборудования, необходимых для проведения анестезии в амбулаторных условиях [26].

В 2022 г. был утвержден приказ Министерства здравоохранения № 842 «Об изменении приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 марта 2014 г. № 254 «Об утверждении протоколов по службе анестезиологии и реаниматологии» (далее — приказ № 842), который внес ясность в оформление медицинской документации в отделении анестезиологии и реанимации [23].

Актуальным является постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.07.2013 № 60 «Об установлении формы журнала оценки готовности рабочего места врача — анестезиолога-реаниматолога» (далее — постановление № 60) [27].

Одним из важнейших нормативно-правовых документов в анестезиологии и реаниматологии за период 2019—2024 гг. является, на наш взгляд, постановление № 57. Данный документ содержит базовые разделы по предоперационному обследованию пациента, осмотру анестезиологом, премедикации, основным методам проведения анестезии, анестезии в амбулаторных условиях (включая рекомендуемые лекарственные препараты), послеоперационному ведению пациентов [13].

Основным регламентирующим документом организации деятельности анестезиолого-реанимационной службы в Республике Беларусь является приказ № 483, в соответствии с которым «отделение анестезиологии и реанимации создается в организациях здравоохранения (включая поликлиники, имеющие дневные стационары, травматологические пункты, в том числе стоматологические поликлиники, оказывающие хирургическую помощь, женские консультации) при наличии в штатном расписании трех и более должностей врачей — анестезиологов-реаниматологов» (глава 2, п. 7.2) [25]. Указанная норма также регулирует вопросы организации анестезиологической помощи в учреждениях здравоохранения, оказывающих амбулаторную помощь. Таким образом, диагностические центры и межрайонные диагностические (в том числе и эндоскопические) центры на базе стационаров попадают под данную норму правового регулирования. Вопросы планирования должностей врачей — анестезиологов-реаниматологов регламентируются постановлением № 186, в соответствии с которым количество штатных должностей врачей — анестезиологов-реаниматологов зависит от объема хирургической помощи (количества хирургических вмешательств) в стационаре [24]. В то же время если диагностические исследования проводятся в подразделении по оказанию амбулаторной помощи в течение всего рабочего дня (то есть более 4 ч в день), то расчет ставок врачей — анестезиологов-реаниматологов также должен регулироваться указанным нормативным актом. Однако вопросы штатных нормативов в амбулаторной анестезиологии остаются до конца неурегулированными.

Юридически не отменено постановление № 40, в разделах которого определен перечень оперативных вмешательств, выполняемых в стационарных и амбулаторных условиях [26]. В то же время раздел «Перечень медицинской техники и изделий меди-

цинского назначения, необходимых для оказания медицинской помощи пациентам с хирургическими заболеваниями для выполнения хирургических вмешательств и манипуляций в условиях общей анестезии» подробно изложен в постановлении № 57 (приложение 14) [13]. В данном документе предусмотрены организация и оснащенность рабочего места врача — анестезиолога-реаниматолога — необходимый и очень важный момент обеспечения безопасности пациента при оперативных вмешательствах, диагностических процедурах и манипуляциях. В настоящее время актуальная медицинская документация (в частности, протокол осмотра врачом — анестезиологом-реаниматологом с информированным согласием пациента на анестезию, протокол анестезии с картой анестезии) врача — анестезиолога-реаниматолога регламентируется приказом № 842 [23; 28]. Этот же приказ устранил существовавшую ранее неопределенность с проведением и документированием анестезии у пациентов, подвергающихся вмешательствам (хирургическим и диагностическим) под общей анестезией с сохраненным спонтанным дыханием длительностью до 60 мин, в том числе в амбулаторных условиях (приложение 2 — протокол внутривенной анестезии (седации, анальгезии) с сохранением спонтанного дыхания длительностью до 60 минут) [23].

По-прежнему за последние 10 лет важным документом, обеспечивающим безопасность пациента во время любой анестезии, является постановление № 60. В Инструкции о порядке заполнения журнала оценки готовности рабочего места врача — анестезиолога-реаниматолога определено наличие данного документа в каждой организации здравоохранения, оказывающей медицинскую помощь пациентам с применением анестезии (п. 1), описана процедура оформления журнала при медицинских манипуляциях, выявлении неисправностей медицинской техники, отсутствии изделий медицинского назначения и лекарственных средств, информирование ответственных (административных) лиц с их подписью о результатах оценки [27].

В то же время остается нерешенным ряд вопросов, касающихся кадровой обеспеченности врачами — анестезиологами-реаниматологами, введения штатной должности врача — анестезиолога-реаниматолога в учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. В постановлении № 186 содержится лишь информация о количестве должностей врачей — анестезиологов-реаниматологов в стационарах, однако не содержится таковая о должностях в амбулаторных условиях (за исключением травмапунктов) [24].

Авторы полагают, что в сложившейся ситуации требуется разработка нормативных правовых актов, касающихся вопросов формирования штатных должностей врачей — анестезиологов-реаниматологов в учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, корректировки утверждения формы медицинской документации и др.

Выводы

1. С учетом развития и постоянного совершенствования и внедрения стационарзамещающих технологий как в г. Минске, так и в Республике Беларусь в целом требуется повышение эффективности оказания анестезиологической помощи в амбулаторных условиях, основанной на решении организационных и правовых вопросов.

2. Требуется обсуждения и коррекции вопрос об объеме обследования пациента перед эндоскопическими исследованиями под общей анестезией, в том числе в амбулаторных условиях.

3. Необходимо разработать и модифицировать опросники (анкеты) для предварительного сбора информации о состоянии пациента, в том числе в электронной форме или в форме мобильных приложений. Требуется новый концептуальный подход по ведению пациентов III и IV классов по шкале ASA при проведении эндоскопических исследований под общей анестезией.

4. Необходима разработка нового дифференцированного подхода к ведению анестезии у пациентов при эндоскопических исследованиях, в том числе в амбулаторных условиях.

Литература

1. Грачев, С. С. Организация анестезиологической помощи в амбулаторных условиях / С. С. Грачев, И. Н. Мороз, В. П. Заневский // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2020. — № 1 (102). — С. 30—35.
2. Уайт, П. Ф. Амбулаторная анестезия: новые препараты и методы / П. Ф. Уайт // Освежающий курс лекций № 7 / под ред. Э. В. Недашковского. — Архангельск, 2002. — С. 75—80.
3. Уайт, П. Ф. Современное анестезиологическое обеспечение в амбулаторной хирургии / П. Ф. Уайт // Освежающий курс лекций № 8 / под ред. Э. В. Недашковского. — Архангельск, 2003. — С. 162—173.
4. Амбулаторная анестезия : учеб.- метод. пособие / Г. В. Илюкевич, В. Э. Олецкий, В. В. Румашевский, М. П. Майтак. — Минск : БелМАПО, 2021. — 53 с.
5. Smith, I. Ambulatory (Outpatient) Anesthesia / I. Smith, M. A. Skues, B. K. Philip // Miller's Anesthesia : in 2 vol. / ed-in-chief A. Michael [et al.]. — London, 2019. — Vol. 2. — P. 2251—2283.
6. Handbook of Ambulatory Anesthesia / eds.: R. S. Twersky, B. K. Philip. — 2nd ed. — Berlin : Springer Science + Business Media, LLC, 2008. — 484 p.
7. Амбулаторная анестезиология — состояние вопроса / Г. В. Собетова, Н. С. Давыдова, Ю. А. Давыдова, В. С. Еремин // Уральский медицинский журнал. — 2014. — № 6. — С. 46—52.
8. Crenshaw, J. T. Preoperative fasting: old habits die hard: Research and published guidelines no longer support the routine use of NPO after midnight, but the practice persist / J. T. Crenshaw, E. H. Winslow // American Journal of Nursing. — 2002. — Vol. 102, № 5. — P. 36—44.
9. Raeder, J. Clinical ambulatory anesthesia / J. Raeder. — Cambridge : Cambridge Univ. Press, 2010. — 185 p.
10. Капур, П. Требования к отделениям посленаркозного наблюдения / П. Капур // Освежающий курс лекций № 8 / под ред. Э. В. Недашковского. — Архангельск, 2003. — С. 70—77.
11. Смит, И. Отбор больных для амбулаторных вмешательств / И. Смит // Освежающий курс лекций № 9 / под ред. Э. В. Недашковского. — Архангельск, 2004. — С. 95—105.
12. Послеоперационная боль : руководство / Б. Г. Ковино, Р. Н. Джеймисон, Т. Р. Вейдбонкор [и др.] ; под ред. Ф. М. Ферранте. — М. : Медицина, 1998. — 619 с.
13. Об утверждении клинического протокола : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 апреля 2023 г. № 57 // ЭТАЛОН online : информ.-поисковая система. — URL: https://etalonline.by/document/?regnum=w22340087p&q_id=1767586 (дата обращения: 09.01.2025).

14. *Regional anesthesia for children undergoing orthopedic ambulatory surgeries in the United States, 1996—2006* / C. Kuo [et al.] // *Journal of Hospital for Special Surgery*. — 2012. — Vol. 8, Iss. 2. — P. 133—136.

15. Недашковский, Э. В. Особенности современной организации анестезиологической помощи и проведения анестезиологических пособий в условиях дневного хирургического стационара / Э. В. Недашковский, Э. А. Левичев // *Экология человека*. — 2005. — № 8. — С. 49—54.

16. *Основы анестезиологии и реаниматологии : учебник для мед. вузов* / под ред. Ю. С. Полушина. — 3-е изд., доп. и испр. — СПб. : Эко-Вектор, 2023. — 649 с.

17. Морган, Д. Э. *Клиническая анестезиология : пер с англ.* / Д. Э. Морган, М. С. Михаил. — М. : Бином, 2003. — Кн. 3. — 304 с.

18. Исаков, А. В. *Анестезиологическое обеспечение в амбулаторной хирургии у детей раннего возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20* / Исаков Александр Владимирович ; Рос. нац. исследоват. мед. ун-т им. Н. И. Пирогова. — М., 2013. — 114 л.

19. *Современные критерии отбора пациентов для успешной совместной работы хирургического и анестезиологического звена в условиях центра амбулаторной хирургии, травматологии-ортопедии* / И. В. Крестьяшин, Д. Ю. Выборнов, В. М. Крестьяшин [и др.] // *Детская хирургия*. — 2015. — № 3. — С. 40—43.

20. *Анестезия в стационаре одного дня* / И. Ф. Острейков, В. Л. Ершов, В. В. Миленин [и др.] // *Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии*. — 2000. — № 1. — С. 55—63.

21. *Ингаляционная анестезия галогенсодержащими анестетиками у детей* / И. Ф. Острейков, С. А. Пивоваров, Б. Д. Бабаев, М. В. Шишков // *Анестезиология и реаниматология*. — 2002. — № 1. — С. 4—6.

22. Гагарин, А. В. *Авиационная транспортировка больных в критическом состоянии* / А. В. Гагарин, В. М. Будянский // *II съезд Межрегиональной ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада : сб. докл. и тез., Архангельск, 25—27 июня 2003 г.* — Архангельск, 2003. — С. 236—237.

23. *Об изменении приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 марта 2014 г. № 254* // ЭТАЛОН online : информ.-поисковая система. — URL: https://etalonline.by/document/?regnum=u622e1284&q_id= (дата обращения: 09.01.2025).

24. *Об утверждении примерных штатных нормативов медицинских и других работников областных, центральных, центральных городских, центральных районных, городских, районных и участковых больниц : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 3 декабря 2012 г. № 186* // ЭТАЛОН online : информ.-поисковая система. — URL: http://etalonline.by/search/?search_str= (дата обращения: 09.01.2025).

25. *Об утверждении инструкции о порядке организации деятельности анестезиолого-реанимационной службы : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 мая 2012 г. № 483* // ЭТАЛОН online : информ.-поисковая система. — URL: http://etalonline.by/search/?search_str= (дата обращения: 09.01.2025).

26. *Об оказании медицинской помощи пациентам с заболеваниями, требующими хирургического вмешательства : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 мая 2013 г. № 40* // ЭТАЛОН online : информ.-поисковая система. — URL: http://etalonline.by/search/?search_str= (дата обращения: 09.01.2025).

27. *Об установлении формы журнала оценки готовности рабочего места врача анестезиолога-реаниматолога и об утверждении Инструкции о порядке заполнения журнала оценки готовности рабочего места врача анестезиолога-реаниматолога : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 июля 2013 г. № 60* // ЭТАЛОН online : информ.-поисковая система. — URL: http://etalonline.by/search/?search_str= (дата обращения: 09.01.2025).

28. Об утверждении протоколов по службе анестезиологии и реаниматологии : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 марта 2014 г. № 254 // ЭТАЛОН online : информ.-поисковая система. — URL: http://etalonline.by/search/?search_str= (дата обращения: 09.01.2025).

Контактная информация:

Грачев Сергей Сергеевич — к. м. н., доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом повышения квалификации и переподготовки.
Белорусский государственный медицинский университет.
Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 287-00-83.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. С. Г., В. В. Р.
Сбор информации и обработка материала: С. С. Г.
Написание текста: С. С. Г.
Редактирование: С. С. Г., В. В. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 17.01.2025
Принята к печати 24.01.2025



Анафилаксия и беременность

¹И. В. Василевский, ²А. П. Рубан

¹Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь

²Институт биофизики и клеточной инженерии
НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Приводится комплексный анализ проблемы анафилаксии у беременных женщин на основании современных данных литературы. Подчеркивается, что это одна из сложных проблем в практике акушеров-гинекологов, анестезиологов, аллергологов и специалистов других клинических профилей.

Анафилаксия — непредсказуемая системная реакция гиперчувствительности, которая требует особого внимания, когда манифестирует у беременных женщин, поскольку подразумевает потенциальный риск летального исхода как для матери, так и для плода или новорожденного, и может привести к осложнениям у новорожденных, связанным с аноксией мозга и энцефалопатией.

Анафилаксия во время беременности, родов и родоразрешения может быть катастрофической для матери, являясь одной из причин материнской смертности. Детально рассмотрены вопросы иммунопатологии, диагностики, определены фенотипы женщин с риском возникновения анафилаксии; указаны подходы к оптимизации профилактики и лечения анафилаксии у беременных женщин. Представленная информация имеет большое практическое значение для практикующих врачей.

Ключевые слова: анафилаксия, беременность, иммунопатология, диагностика, фенотипы беременных с риском анафилаксии, профилактика, лечение, практикующие врачи.

Based on modern literature data, a comprehensive analysis of the problem of anaphylaxis in pregnant women is provided. It is emphasized that this is one of the complex problems in the practice of obstetricians and gynecologists, anesthesiologists, allergists and specialists in other clinical profiles.

Anaphylaxis is an unpredictable systemic hypersensitivity reaction that requires special attention when manifested in pregnant women, since it implies a potential risk of death for both the mother and the fetus or newborn and can lead to complications in newborns associated with cerebral anoxia and encephalopathy.

Anaphylaxis during pregnancy, labor and delivery can be catastrophic for the mother, being one of the causes of maternal mortality. The issues of immunopathology and diagnostics are considered in detail, the phenotypes of women with a risk of anaphylaxis are determined; approaches to optimizing the prevention and treatment of anaphylaxis in pregnant women are indicated. The information presented is of great practical importance for practicing physicians.

Key words: anaphylaxis, pregnancy, immunopathology, diagnostics, phenotypes of pregnant women with a risk of anaphylaxis, prevention, treatment, practicing physicians.

HEALTHCARE. 2025; 2: 37—52
ANAPHYLAXIS AND PREGNANCY
I. Vasilevski, A. Ruban

Число аллергических заболеваний в мире растет практически в геометрической прогрессии [1]. Анафилаксия — непредсказуемая системная реакция гиперчувствительности, которая представляет высокий риск заболеваемости и смертности матери и плода при возникновении во время беременности [2]. Е. В. Передкова и соавт. указывают, что в настоящее время свыше 20 % беременных имеют аллергическую патологию [3]. Анафилаксия — это генерализованная реакция гиперчувствительности с острым началом после воздействия (от нескольких минут до нескольких часов) провоцирующего фактора [4; 5]. Анафилаксия может возникнуть в любой момент жизненного цикла и требует особого внимания, когда манифестирует у беременных женщин, поскольку подразумевает потенциальный риск летального исхода как для матери, так и для плода или новорожденного, и может привести к осложнениям у новорожденных, связанным с аноксией мозга и энцефалопатией [6]. Анафилаксия во время беременности, родов и родоразрешения может быть катастрофической для матери. По мнению S J. McCall и соавт., анафилаксия во время беременности является одной из причин материнской смертности [7].

Анафилаксия характеризуется опасными для жизни нарушениями со стороны дыхательных путей и/или системы кровообращения, часто с изменениями кожи или слизистых оболочек. Преимущественно анафилаксия возникает, когда аллергены запускают каскад реакций, опосредованный иммуноглобулином E (IgE), вызывая активацию тучных клеток, что приводит к анафилактической реакции [8; 9]. Кроме того, тяжелые гипотензивные реакции могут возникать через неопосредованные IgE механизмы, однако эти реакции встречаются реже [10; 11]. Данных о частоте анафилаксии во время беременности в мировой литературе очень мало. Частота анафилаксии во время беременности оценивается в 1,5—3,8 случая на 100 000 рожениц в зависимости от изучаемой популяции, при этом уровень смертности у женщин с анафилаксией во время беременности составляет 5 % [4; 6]. Антибиотики являются наиболее распространенным триггером [12]. Нет доказательств того, что анафилаксия возникает у плода, но анафилаксия матери может привести к развитию патологических состояний плода, если нарушены перфузия матки и оксигенация матери. Так, существует значительный риск неврологических повреждений плода/новорожденного или смерти даже при благоприятном исходе для матери [13].

Во время беременности материнская иммунная система претерпевает различные изменения. Подавление ответов Т-клеток или изменение клеточно-опосредованного иммунитета приводит к более высокому риску аномального иммунного ответа у беременных женщин. Беременность характеризуется иммунными сдвигами, способствующими толерантности матери и плода, при этом иммунный ответ матери изменяется с воспалительного паттерна цитокинов Th1 на паттерн Th2 [14]. С точки зрения акушерского подхода также важно отметить, что в матке и плаценте присутствует большое количество тучных клеток. При послеродовом исследовании плаценты выявляют массивную дегрануляцию тучных клеток и выраженную вазоконстрикцию пупочных артерий. Гистамин вызывает сокращение сосудов, активируя рецепторы H1, и вторичное расслабление артерий хорионической пластинки плаценты. Поскольку пупочные сосуды не иннервируются, контроль потока зависит от вазоактивных медиаторов, высвобождаемых либо локально, либо из кровообращения [15]. Более того, тучные клетки проявляют повышенную активность при по-

вторных выкидышах, создавая провоспалительную среду, что предполагает новую роль в иммунопатологии.

Иммунологический механизм, опосредованный IgE, включает процесс сенсibilизации с активацией клеток Th2 триггерами с индукцией специфической продукции IgE. Эти молекулы IgE связываются с рецепторами FcεRI на тучных клетках и/или базофилах. Аллергические анафилактические реакции запускаются, когда аллергены попадают в кровоток и активируют сенсibilизированные IgE внесосудистые тучные клетки, вызывая системный немедленный выброс предварительно синтезированных провоспалительных медиаторов. Это определяет сложный внутриклеточный сигнальный каскад, который приводит к дегрануляции и немедленному высвобождению преформированных медиаторов, таких как гистамин и триптаза, карбоксипептидаза A и протеоглики [16]. Активируется каскад фосфолипазы A2, циклооксигеназы, липоксигеназы и фактора активации тромбоцитов (PAF) с последующим высвобождением воспалительных цитокинов и хемокинов. Тирозинкиназа Брутона является важной киназой для передачи сигналов через высокоаффинный рецептор FcεRI на поверхности тучных клеток и базофилов; активированный каскад сигналов вызывает высвобождение многочисленных аллергических медиаторов, включая гистамин, простагландины, лейкотриены и цитокины, ответственные за появление признаков и симптомов анафилаксии [17].

Иммунологический сдвиг Th2 во время беременности, подобно аллергическим реакциям, вызывает увеличение продукции специфических цитокинов IL-4, IL-5, IL-6 и IL-13, которые способствуют расширению В-клеток и переключению класса антител. Во время беременности повышается содержание общего сывороточного IgE и IL-4, цитокина, который стимулирует дальнейшее увеличение уровня IgE. Система «мать — плод» отвечает за иммунологическую защиту и аллерген-опосредованные ответы. Иммунные ответы на ранних сроках беременности отличаются от таковых на средних и поздних сроках беременности. Что еще более важно для практических врачей, это факт, согласно которому клеточный иммунологический дисбаланс децидуальной иммунной системы с преобладанием Т-клеток и дендритных клеток связан с рецидивирующими спонтанными абортami, преэклампсией, преждевременными родами, задержкой внутриутробного развития и инфекцией [18]. Более высокие уровни гистамина и IL-4 были зарегистрированы в сыворотке пациентов с тяжелой анафилаксией, что указывает на то, что эти молекулы могут быть вовлечены в характеристику фенотипа тяжелого течения заболевания. IL-4 усиливает эндотелиальную дисфункцию, вызванную IgE и гистамином, экстравазацию жидкости и тяжесть анафилаксии [19].

Большинство случаев анафилаксии у людей опосредованы IgE. Однако появляется все больше публикаций, подтверждающих прямую стимуляцию дегрануляции тучных клеток, включая активацию связанного с Mas рецептора, связанного с G-белком MRGPRX2, участие IgG и комплемента и другие не-IgE-опосредованные механизмы анафилаксии для определенных триггеров [19; 20]. Хотя периваскулярные макрофаги способны к медленному трансэндотелиальному отбору проб после воздействия антигенов, переносимых кровью, они быстро адсорбируются ламеллиподиями CD301b⁺ периваскулярных дендритных клеток, которые проникают через эндотелиальную стенку в сосуды. Такие клетки спонтанно сбрасывают связанные с антигеном микровезикулы (генерируемые вакуолярным белком VPS4) в соседние тучные клетки, несущие IgE, в периваскулярной

области, последние энергично дегранулируют и вызывают анафилаксию [21]. Во время беременности резко возрастают концентрации эстрогена и прогестерона, которые считаются иммуномодулирующими гормонами. Прогестерон способствует активизации Th2 за счет ингибирования Th1, продукции цитокинов, индукции Th2 и IL-10. Плацента защищает плод от анафилактических реакций матери, так как не пропускает антитела IgE высокой молекулярной массы. Кроме того, высокая активность диаминооксидазы (ДАО) децидуальной оболочки плаценты катализирует оксидное дезаминирование гистамина и других аминов, высвобождающихся в процессе анафилаксии [22].

С позиций клинико-диагностического подхода имеется настоятельная необходимость выявления пациентов с потенциальными фенотипами (клиническими вариантами), которые подвержены риску развития анафилаксии и которым максимально должно быть оказано внимание в плане проведения профилактических мер различными специалистами [23]. А. А. Simionescu и соавт. указывают, что анафилактические реакции во время беременности могут варьировать от субъективных кожных симптомов до анафилаксии и летального анафилактического шока [24]. Исходы для плода и матери непредсказуемы. При анализе литературы по клиническим случаям анафилаксии у беременных указанные авторы сообщают, что из 47 наблюдаемых пациенток 36,2 % были в возрасте 31—35 лет, а в 74,5 % случаев анафилаксия возникла в основном во время кесарева сечения. Точная диагностика с действительными и надежными показателями исхода была зарегистрирована в 71,7 % случаев. У наблюдаемых женщин с анафилаксией, у которых удалось выявить причинно-значимые аллергены, последние были представлены следующим образом. Выявлено 22 аллергена: антибиотики (пенициллины и цефалоспорины), анестетики (суксаметоний, мепивакаин), латекс, окситоцин, сахарозное железо, ламинария, мизопростол, резина из катетера Фолея, оральный фитоменадион, ранитидин, ромашка, укусы муравья. В своем сообщении авторы констатируют 2 случая материнской смерти, связанные с латексом и внутривенным введением комплексных препаратов железа с сахарозой, а у 6 новорожденных развились неврологические нарушения, возникшие в связи с применением антибиотиков у рожениц [24]. Было зарегистрировано 11 случаев анафилаксии с развитием молниеносного сердечно-сосудистого шока и 3 случая остановки сердца у матери. Были обратимы 2 случая после наружного массажа сердца и электрокардиостимуляции. Зарегистрированы две материнские смерти из-за анафилаксии, одна из них была связана с латексом, что привело к синдрому внутрисосудистого свертывания, а вторая произошла после введения железосодержащего комплекса с сахарозой.

Клиника анафилаксии может быть недооценена акушерами-гинекологами, поскольку нет последовательно очевидных признаков и симптомов, указывающих на стабилизацию состояния или ухудшение статуса, способного привести к фатальному исходу. Тяжелые формы анафилаксии во время беременности и родов трудно отличить от угрожаемой гипотензии из-за эпидуральной анестезии, кардиопульмонального дистресса, эмболии амниотической жидкостью или отслойки плаценты. Симптомы анафилактического шока могут также включать едва заметные признаки, характерные для беременности, такие как боль в пояснице, зуд вульвы и влагалища, дистресс плода или преждевременные роды [25]. Имеются указания на то, что болезненные сокращения матки могут быть формой анафилактического шока как у беременных, так и у небеременных женщин, но это проявление врачами не часто ассоциируется с анафилаксией [26]. В течение первого триместра беременности наи-

более частые причины анафилаксии те же, что и у небеременных женщин (пища, лекарства) [8]. Однако во втором и третьем триместрах антибиотики, в частности бета-лактамы, являются наиболее частой причиной анафилаксии. Они используются для профилактики инфекции во время кесарева сечения и для лечения стрептококковых инфекций [27]. Европейское многоцентровое исследование анафилактического шока у 63 беременных женщин в 2012—2015 гг. выявило большую долю анафилаксии во время кесарева сечения и после введения антибиотиков и анестетиков [6; 7], что соответствует распределению случаев, описанных в литературе. В частности, две трети анафилактических реакций во время беременности были связаны с кесаревым сечением. У тех, кому было сделано кесарево сечение, риск анафилактической реакции был почти в четыре раза выше, чем у тех, кому его не делали (коэффициент риска — 3,8; 95 % ДИ (3,1—4,8)) [22]. Таким образом, кесарево сечение и положительный аллергологический анамнез позволяют идентифицировать фенотип женщин с большим риском развития анафилаксии.

Многоплодная беременность также может рассматриваться как фактор риска анафилаксии. При четком установлении этих кофакторов можно идентифицировать фенотип с риском анафилаксии во время беременности, представленный беременной женщиной во втором или третьем триместре с анамнезом многоплодной беременности/кесарева сечения, ранее имевшей место анафилаксии и/или аллергической реакции на лекарства без обследования на аллергию, с дополнительными факторами риска аллергии на натуральный каучуковый латекс и с показаниями к повторному кесареву сечению. Если анафилаксия произошла во время родов, извлечение плода должно быть проведено как можно скорее [28].

Дефицит железа является распространенным явлением во время беременности и может увеличить риск послеродового кровотечения и послеродового сепсиса. Руководства рекомендуют пероральную терапию железом из-за возможности развития анафилактических реакций на парентеральные формы железа; осторожная же внутривенная терапия железом показана при абсолютном несоблюдении или непереносимости пероральной терапии железом, доказанной мальабсорбции или когда требуется быстрое повышение содержания гемоглобина [29]. Описаны случаи анафилаксии, связанной с внутривенной терапией железом, закончившихся материнской смертью [24].

Диагностика анафилаксии во время беременности аналогична таковой у небеременных пациенток и основывается на тщательном анамнезе и физическом обследовании. Она подразумевает в первую очередь клинические критерии и действительна даже если результаты лабораторных тестов находятся в пределах нормы, например уровни сывороточной β -триптазы [27]. Положительные результаты кожных проб или повышенные уровни сывороточных специфических IgE к потенциальным провоцирующим аллергенам подтверждают сенсibilизацию, но не подтверждают диагноз анафилаксии, поскольку среди населения в целом распространена бессимптомная субклиническая сенсibilизация к ряду аллергенов.

Необходимы целенаправленные действия и маркеры принятия решений для дальнейшей оценки этой группы высокого риска на основе многоцентрового реального клинического опыта. Для определения риска анафилаксии у беременных необходимо использовать клинические критерии, предложенные в рекомендациях Всемирной организации по аллергии (WAO) и Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID) [4; 30; 31].

Критерии WAO (2020)

Анафилаксия весьма вероятна, когда имеет место любой из следующих двух критериев.

1. Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с поражением кожи, слизистых оболочек или и того и другого (например, генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отек губ, языка и язычка) и по крайней мере одно из следующих проявлений:

- нарушение дыхания (например, одышка, хрипы — бронхоспазм, стридор, снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ), гипоксемия);
- снижение артериального давления (АД) или сопутствующие симптомы дисфункции конечных органов (например, гипотония (коллапс), обморок, недержание мочи);
- тяжелые желудочно-кишечные симптомы (например, сильная спазматическая боль в животе, повторяющаяся рвота), особенно после воздействия непищевых аллергенов.

2. Острое начало гипотонии или бронхоспазма или поражение гортани после воздействия известного или весьма вероятного для данного пациента аллергена (от нескольких минут до нескольких часов), даже при отсутствии типичных кожных проявлений, исключая симптомы со стороны нижних дыхательных путей, вызванные распространенными ингаляционными аллергенами или пищевыми аллергенами, которые, как считается, вызывают «ингаляционную» реакцию при отсутствии приема внутрь.

Критерии NIAID (2006)

Анафилаксия весьма вероятна, если имеет место хотя бы один из следующих трех критериев.

1. Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с поражением кожи, слизистых оболочек или и того и другого (например, генерализованная крапивница, зуд или покраснение и отек губ, языка и язычка) и по крайней мере одно из следующих проявлений:

- нарушение дыхания (например, одышка, хрипы — бронхоспазм, стридор, снижение ПСВ и гипоксемия);
- снижение АД или сопутствующие симптомы дисфункции органов-мишеней (например, гипотония/коллапс, обмороки и недержание мочи).

2. Два или более из следующих симптомов, которые возникают быстро после воздействия вероятного для данного пациента аллергена (от нескольких минут до нескольких часов):

- поражение кожи и слизистых оболочек (например, генерализованная крапивница, зуд, покраснение и опухание губ, языка и язычка);
- нарушение дыхания (например, одышка, хрипы — бронхоспазм, стридор, снижение ПСВ и гипоксемия);
- снижение АД или сопутствующие симптомы (например, гипотония/коллапс, обмороки и недержание мочи);
- постоянные желудочно-кишечные симптомы (например, схваткообразные боли в животе, рвота).

3. Снижение АД после воздействия известного для данного пациента аллергена (от нескольких минут до нескольких часов):

- младенцы и дети: низкое систолическое АД (в зависимости от возраста) или снижение систолического АД более чем на 30 %;

— взрослые: систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или снижение более чем на 30 % от исходного уровня у данного человека.

Нет убедительных доказательств того, что анафилаксия возникает у плода, поскольку специфические материнские антитела IgE не передаются через плаценту [32]. Тем не менее развивающаяся центральная нервная система плода страдает преимущественно за счет системных процессов, происходящих в материнском организме [33]. Как сообщается в литературе, материнская гиповолемия, гипоксия, гипоперфузия матки, вазоконстрикция пупочных сосудов и периферическая вазодилатация плода, вызванные гистамином, могут привести к нарушению фетальной регуляции мозгового кровотока и вызвать серьезные неврологические повреждения [27]. Литературные источники указывают на то, что величина и продолжительность материнской гипотензии определяют степень повреждения, в то время как зрелость плода, возможно, влияет на зону повреждения нервной системы. Первичными участками, пораженными у доношенных новорожденных, часто являются базальные ганглии и таламус. Напротив, у недоношенных детей тяжелая гипотония приводит к инфаркту глубокого серого вещества, ствола мозга и мозжечка [33]. Еще одной проблемой, влияющей на ведение и исход, является двухфазная реакция анафилаксии, которая может возникнуть у 20 % пациенток в первые 72 ч [27]. По этой причине непрерывный мониторинг плода в течение 24—72 ч после анафилаксии у матери имеет решающее значение для выявления ранних признаков дистресса плода.

Клинические признаки анафилаксии должны быть подтверждены лабораторными тестами во время их проявлений, определением биомаркеров, включая изучение уровней триптазы в сыворотке крови, выявление IgE-специфических аллергенов или положительного теста активации базофилов (Basophil Activation Test — BAT), кожных прик-тестов или оценку общего IgE через некоторое время после клинической манифестации [24]. Биомаркеры — это индикаторы биологических или патогенных процессов или реакций на воздействие либо вмешательство, которые обладают свойствами, позволяющими проводить их объективные измерения в биологических образцах [34]. Идеальный биомаркер для анафилаксии пока не обнаружен, но он должен быть высокоспецифичным, чувствительным, предиктивным, с хорошей стабильностью *in vivo* и *in vitro*, быстрым и простым для оценки, неинвазивным и недорогим [35; 36]. Определение уровня триптазы в сыворотке крови не полностью удовлетворяет целям дифференциальной диагностики, так как нормальный общий уровень триптазы не может быть использован для опровержения диагноза анафилаксии во время беременности. У некоторых пациентов с анафилаксией, например с пищевой анафилаксией или с нормотензией, повышения сывороточной триптазы обычно не происходит. Триптаза является наиболее распространенным ферментом тучных клеток. Зрелая β -триптаза хранится в гранулах тучных клеток и высвобождается при активации при анафилаксии, тогда как α - и β -протриптазы конститутивно секретируются тучными клетками. Общая триптаза состоит из незрелой мономерной изоформы (постоянно, но слабо высвобождаемой в сыворотку тучными клетками) и гетеротетрамерной зрелой изоформы (внезапно и быстро высвобождаемой при дегрануляции тучных клеток). Повышенные базовые уровни общей триптазы редко обнаруживаются при следующих заболеваниях: острый миелоидный лейкоз, миелодиспластические синдромы, миелоидные варианты гиперэозинофильного синдрома, особенно те, которые связаны с мутацией тромбоцитарного рецептора фактора роста α (FIP1L1-PDGFR α), гаплонедостаточность GATA-2, тяжелая почечная недостаточность, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе [2].

Другими кандидатами на роль биомаркеров являются связанные с тучными клетками и базофилами липидные и воспалительные цитокины (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Биомаркеры анафилаксии при беременности (адаптировано по [37])

Биомаркеры	Роль в диагностике	Предикция серьезности	Риск анафилаксии
Триптаза как подтвержденный биомаркер активации тучных клеток	Да	Да	Да
Другие кандидаты в биомаркеры, связанные с тучными клетками/базофилами: — гистамин — химаза — карбоксипептидаза А3	Да Да Да	Да Нет Нет	Нет Неизвестно Неизвестно
Другие потенциальные биомаркеры липидного происхождения: — PAF — простагландин PGD2 — лейкотриен LTE4	Нет Нет Нет	Да Да Да	Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Другие потенциальные биомаркеры — провоспалительные цитокины: — IL-6 — IL-10	Да Нет	Да Да	Неизвестно Неизвестно

П р и м е ч а н и е: «Да» — роль известна; «Нет» — роль не продемонстрирована; «Неизвестно» — на данный момент информация отсутствует.

Во время острой анафилаксии уровень триптазы в сыворотке крови повышается с 15 мин до 3 ч или даже дольше после появления симптомов; ее уровень достигает пика между 1 и 2 ч после появления симптомов, но примерно у 35—40 % пациентов острофазовый уровень остается менее 11,4 мкг/л [38]. Требуется определение базового уровня триптазы для расчета коэффициента его повышения по специальной формуле. Существует не так много сообщений о случаях анафилаксии во время беременности, в которых были проведены измерения сывороточной триптазы или других биомаркеров. Повышенные уровни триптазы также были зарегистрированы при эмболии амниотической жидкостью (ЭАЖ) [39]. ЭАЖ является важной причиной острого сердечно-сосудистого коллапса во время беременности и может быть клинически трудно отличима от анафилаксии. Предлагаемые критерии синдрома ЭАЖ включают один или несколько клинических признаков внезапного сердечно-сосудистого коллапса, респираторного дистресса или диссеминированного внутрисосудистого свертывания во время беременности и отсутствие других медицинских объяснений клинического течения. Подводя итог, можно сказать, что общая сывороточная триптаза по-прежнему остается лучшим современным биомаркером для подтверждения диагноза анафилаксии, повышенные уровни также были зарегистрированы при ЭАЖ, и существует необходимость в дальнейшей оценке других биомаркеров при этих опасных для жизни состояниях [38; 40].

Гистамин является классическим биомаркером активации тучных клеток и базофилов. При анафилаксии плазменный гистамин достигает пика в течение 5—10 мин после появления симптомов и снижается до исходного уровня в течение 30 мин вследствие быстрого метаболизма ДАО и N-метилтрансферазой. Важными недостатками этого биомаркера яв-

ляются его короткий период полураспада (менее 15 мин, приблизительно 2—3 мин) и плохая стабильность *ex vivo*, образцы сыворотки необходимо быстро замораживать. N-метилгистамин, стабильный конечный продукт гистамина, легче поддающийся количественному определению, можно измерить в моче с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), его уровни сильно коррелируют с гистамином в плазме крови. При неосложненной беременности баланс между гистамином и его деградацией ферментом ДАО, по-видимому, имеет решающее значение. Активность ДАО, в основном вырабатываемой плацентой, увеличивается во время нормальной беременности до 1000 раз и предотвращает избыточный доступ гистамина в кровь плода. Поэтому гистамин в плазме крови матери обычно не увеличивается в случае анафилаксии. ДАО также присутствует в амниотической жидкости. При неосложненной беременности концентрация ДАО повышается в сыворотке крови новорожденного при рождении и не снижается в течение 1 нед. Единственные данные о концентрации гистамина в плазме крови у нормального новорожденного связаны с пуповинной кровью, и по результатам определения она составила 1,8 нг/мл [15].

Химаза и карбоксипептидаза А3 наряду с триптазой являются предварительно сформированными медиаторами анафилаксии, высвобождаемыми активированными тучными клетками. Химаза представляет собой сериновую протеазу из их секреторных гранул, потенциально стабильную в сыворотке, с потенциалом в качестве биомаркера анафилаксии, ее концентрация остается высокой по крайней мере в течение 24 ч после начала реакции. Уровни химазы при анафилаксии не коррелируют с уровнями триптазы тучных клеток, но коррелируют с уровнями карбоксипептидазы и дипептидилпептидазы-1 (DPP1). DPP1, также известная как катепсин С, экспрессируется многочисленными типами клеток, включая как тучные клетки, так и базофилы. Карбоксипептидаза А3, обнаруживаемая в сыворотке крови и слюне, также имеет более длительный период полураспада, чем триптаза, что является потенциальным преимуществом, если время взятия пробы составляет более 2 ч от начала симптомов и в случаях, когда уровень триптазы тучных клеток не повышен. Уровни карбоксипептидазы А3 были повышены (более 14 нг/мл) в сыворотке крови у пациентов с клиническим диагнозом анафилаксии в сравнении со здоровыми индивидуумами. Тем не менее использование сывороточной химазы и карбоксипептидазы А3 в качестве биомаркеров анафилаксии в реальной врачебной практике является проблематичным [38].

Фактор активации тромбоцитов (PAF) является мощным медиатором, полученным из фосфолипидов, участвующим в агрегации тромбоцитов и секретируемым тучными клетками, моноцитами и тканевыми макрофагами. В нескольких отчетах при анафилаксии у человека оценивались концентрации PAF или фермента, ответственного за его быструю деградацию, ацетилгидролазы тромбоцитарного активирующего фактора (PAF-AH), и было обнаружено повышение уровня циркулирующего PAF с активностью PAF-AH, обратно коррелирующей с тяжестью реакции. На наш взгляд, использование данного биомаркера анафилаксии может быть перспективным, поскольку он отвечает за способность стенки сосудов пропотевать плазму/плазморрагии и приводить к развитию крапивницы/ангиоотеков [41].

В идеале диагноз нарушения активации тучных клеток должен быть поставлен до беременности, и все врачи, наблюдающие за подобными женщинами, должны знать, как быстро распознать и лечить анафилактические проявления и проводить лечение. Следует заметить, что широкое распространение в Европе лабораторных измерений сывороточной триптазы произошло только в начале 2000-х гг. Аналогично синдром активации тучных

клеток (MCAS) не был практически широко признан и не определялся до 2010 г. Упомянутые выше факторы риска представлены в ограниченных источниках литературы, свидетельствуя о недостаточном применении их для определения фенотипа беременной женщины с угрозой развития анафилаксии.

А. А. Simionescu и соавт., подводя итоги анализа литературных данных по возможным биомаркерам анафилаксии при беременности, представили следующие потенциальные биомаркеры анафилаксии в акушерстве, полезные в условиях оказания неотложной помощи (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Кандидатные биомаркеры с потенциальной применимостью в диагностике анафилаксии в акушерской практике (адаптировано по [2])

Кандидатный биомаркер	Метод обнаружения	Комментарии
Гистамин сыворотки/плазмы крови	ИФА	Короткий период полураспада
Сывороточная/слюнная карбоксипептидаза А3	ИФА	Период полураспада дольше, чем у триптазы
Сывороточный хемокиновый лиганд CCL2	ИФА — «сэндвич»	Гликозилирование влияет на период полураспада
Сывороточный IL-6	ИФА — «сэндвич»	Воспалительный цитокин

Диагностика лекарственной аллергии является важнейшим практическим условием в реальной врачебной обстановке. В целом беременность считается относительным противопоказанием для проведения аллергических тестов [42]. Показание ограничивается случаями, в которых использование медикамента абсолютно необходимо без каких-либо альтернатив [43]. Это случай предполагаемой аллергии на местные анестетики [28]. Чтобы минимизировать риски как для матери, так и для плода, следует провести аллергологическое обследование на ранних сроках беременности. Рекомендуется регулярное наблюдение во время периодических дородовых визитов с конкретным вопросом о любых замеченных признаках реакции на латекс во время осмотра или при случайных контактах, поскольку второй по частоте причиной анафилаксии во время беременности является натуральный каучуковый латекс, вероятно, из-за частого контакта беременных женщин с латексными перчатками во время гинекологических и/или акушерских процедур. Аллергия на латекс упоминается как реальный фактор риска анафилаксии во время беременности. Клинические реакции аллергии на латекс обычно возникают менее чем через 1 ч после контакта [28].

Во время спонтанных родов наиболее частыми триггерами анафилаксии являются анестетики. Вторую позицию как причинно-значимые аллергены занимают антибиотики [6]. Местные анестетики используют во время спонтанных родов для уменьшения боли у матери в качестве основных компонентов эпидуральной/спинальной анестезии [44]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что частота подтвержденной аллергии, вызванной местными анестетиками, составляет около 1 % [45]. Во время кесарева сечения под местной анестезией частота причинных факторов анафилаксии относительно равномерно распределена между антибиотиками и натуральным латексом. При кесаревом сечении под общим наркозом основными причинно-значимыми аллергенами являются миорелаксанты [22].

Лечение анафилактического шока начинается с быстрого прекращения введения лекарственного препарата, вызвавшего его, использования эпинефрина, воздействия на пациента для предотвращения гипоксии путем введения 100 % кислорода, респираторной поддержки, управления гипотензией путем введения большого объема жидкостей, а также кортикостероидов [46; 47]. При этом рекомендовано расположить беременную женщину в положении лежа на левом боку, чтобы способствовать притоку крови к сердцу и плоду [48]. Данные литературы свидетельствуют о том, что неблагоприятный исход анафилаксии в общей популяции связан с поздним введением эпинефрина. Тем не менее следует указать, что эпинефрин, вводимый внутримышечно в качестве антигипотензивного средства при гипотензии у матерей после спинальной анестезии, является спорным выбором в схеме лечения в случаях анафилактического шока во время беременности [49]. С позиций клинической фармакологии это мощный симпатомиметик, который влияет как на альфа-, так и на бета-адренорецепторы. Положительные инотропные и хронотропные эффекты вызывают повышение артериального давления, но и вызывают неблагоприятные побочные проявления. У женщин наиболее распространенными побочными эффектами являются аритмии, инфаркт миокарда и внутричерепное кровоизлияние [50]. При этом констатированы также неблагоприятные эффекты для плода, вызванные в основном сужением сосудов матки, что предрасполагает плод к гипоксии. Неблагоприятные эффекты, вызванные использованием эпинефрина для лечения анафилактического шока у беременных женщин, впервые были зарегистрированы, по данным литературы, в 1984 г. У новорожденного затем наблюдались тяжелые неврологические расстройства, что продемонстрировало риск катехоламинов для плода. На основании этих результатов в качестве замены эпинефрина во время беременности предлагался эфедрин из-за его преобладающего бета-адренергического эффекта, приводящего к более слабой маточной вазоконстрикции. Однако использование эпинефрина в реальной врачебной практике остается препаратом первой линии из-за его более сильного эффекта, с более быстрым разрешением материнской артериальной гипотензии, что в конечном итоге приводит к улучшению маточно-плацентарного кровообращения [51].

Любой агент, который может вызвать анафилаксию в небеременном состоянии, может потенциально вызвать ее у восприимчивых беременных женщин. В течение первого, второго и третьего триместров потенциальные триггеры аналогичны таковым у небеременных женщин. Во время родов анафилаксия обычно вызывается ятрогенными вмешательствами, такими как окситоцин, или, что более распространено, противомикробным препаратом, таким как пенициллин или цефалоспорины, который вводят матери для профилактики неонатальной гемолитической стрептококковой инфекции группы В [48].

Септический шок, тромботические события и коагулопатии, вызванные такими состояниями, как эмболия амниотической жидкостью и отслойка плаценты, могут проявляться аналогично анафилаксии через сердечно-сосудистые нарушения и остановку сердца [22]. S. J. McCall и соавт. в своем исследовании выявили три фактора, которые увеличивали вероятность анафилаксии во время беременности: 1) кесарево сечение (скорректированное ОШ — 4,19; 95 % ДИ (3,28—5,35)) по сравнению с родами без кесарева сечения; 2) положительный аллергологический анамнез (ОШ — 4,05; 95 % ДИ (2,64—6,23)) по сравнению с лицами, у которых отсутствовали в анамнезе аллергические реакции; 3) принадлежность к темнокожим этническим группам (ОШ — 1,57; 95 % ДИ (1,15—2,15)) в сравнении с другими расами [22].

Повышенный индекс резистентности пупочных и мозговых артерий (RI) является еще одним показателем неблагоприятного исхода. Длительная асфиксия с последующим развитием кровоизлияния или диффузного отека мозга вызывает потерю прямого диастолического потока, что приводит к увеличению RI [52]. Наличие глиоза и селективного нейронального некроза, описанных при патологическом неонатальном обследовании, позволяет оценить дату травмы (10—15 дней после гипоксического повреждения). Повреждения центральной нервной системы были вторичными по отношению к описанному тяжелому эпизоду материнской анафилаксии. Существуют разногласия относительно наилучшего времени и способа родоразрешения после анафилаксии во время беременности. Ввиду неадекватной реанимации матери немедленное кесарево сечение может обеспечить лучший исход для новорожденного [47]. Постоянная бдительность, достаточные знания и высокая степень настороженности имеют важное значение для быстрой диагностики и лечения. Весьма желателен консенсус относительно лечения анафилаксии во время беременности. С. Р. Chao и соавт. констатируют, что стабилизация состояния матери в отделении неотложной помощи с помощью жидкостей, антигистаминных препаратов и кортикостероидов без эпинефрина является недостаточной для предотвращения повреждения мозга плода и окончательного разрешения исходов анафилактической реакции у беременных женщин [52].

Собственное наблюдение

На приеме у аллерголога — женщина 28 лет.

Жалобы: был эпизод анафилаксии на сроке беременности 38 нед. на цефалоспорин, предположительно цефотаксим. Анамнез заболевания: со слов пациентки на 38-й нед. беременности по поводу гестационного пиелонефрита был введен внутривенно цефалоспорин (предположительно цефотаксим); имели место тотальная крапивница, отек лица и шеи, падение артериального давления до 50/30 мм рт. ст., нарушение дыхания (затруднен вдох), сильные боли в животе, рвота, понос, потеря сознания. В качестве терапии двукратно вводили эпинефрин, однократно — преднизолон. Экстренно проведено кесарево сечение; родильница провела в отделении реанимации 3 дня. Ребенок родился с гипоксическим поражением головного мозга, длительно находился на втором этапе выхаживания. В настоящее время ребенок наблюдается у невролога по поводу наличия последствий перинатальной энцефалопатии. В представленном эпикризе из клиники диагноз звучит как «аллергическая реакция по типу отека Квинке», применяемые лекарственные средства не обозначены. Медикаментозной аллергии ранее не было, хронические аллергические заболевания и острые аллергические реакции ранее отрицает.

Данные объективного обследования на момент консультации: без особенностей.

Заключение аллерголога: лекарственная гиперчувствительность на цефалоспорин (предположительно цефотаксим) от 28.06.2024 в виде острой анафилактической реакции 5-й степени тяжести (анафилактический шок — кардиоваскулярные, кожно-слизистые, неврологические, респираторные, гастроинтестинальные симптомы). Нозологическая форма по МКБ: T88.6 Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное лекарственное средство.

Рекомендовано: провести БАТ на цефалоспориновую группу, левофлоксацин и амоксициллин. Уточнить в клинике, какой именно антибактериальный препарат вводился. После выяснения — запрет на применение данного препарата пожизненно. При положительном тесте аналогично запрет на применение данных лекарственных препаратов. При

необходимости антибактериальной терапии наиболее безопасные антибактериальные препараты — макролиды, возможно также применение фторхинолонов. При развитии нежелательной реакции на другие лекарственные препараты оценить симптоматику со стороны различных органов и систем, измерить АД и частоту сердечных сокращений. Препарат выбора для купирования возможной повторной реакции — эпинефрин. При развитии выраженной аллергической реакции — вызов бригады скорой медицинской помощи. Вне доступа бригады — иметь при себе лекарственные средства: эпинефрин, оптимально EpiPen (вводить в наружно-латеральную область середины бедра 0,5 мл, при необходимости повторить через 5—10 мин), преднизолон (внутримышечно 90 мг 2 раза в день 2—3 дня), хлоропирамин (внутримышечно 2 мл 2 раза в день 2—3 дня). Приобрести дозированный аэрозольный ингалятор с сальбутамолом. При развитии отека гортани — ингаляция будесонида 2,0/доза, повторить через 10 мин до 3 раз. Выписан рецепт на эпинефрин.

Выполнен БАТ: результат — положительный на цефтриаксон и цефуроксин.

Анализируя представленный клинический случай, следует указать на тот факт, что при развитии анафилаксии, особенно если потребовалось пребывание беременной женщины в отделении реанимации, диагноз должен быть правильно обозначен в эпикризе, чтобы в дальнейшем к пациентке могли быть применены персонализированные профилактические меры и соответствующее аллергообследование. В нашем случае женщина сама обратилась к аллергологу, чтобы выяснить причину произошедшего и уточнить диагноз.

В заключение приведенной обзорной информации следует подчеркнуть, что анафилаксия — редкое состояние во время беременности. Чаще всего триггерами являются лекарственные препараты. Анафилаксия у беременной женщины может привести к значительной заболеваемости плода и даже к смертности, если нарушены перфузия матки и оксигенация матери. Значительный риск неврологических повреждений или смерти новорожденного может возникнуть даже при благоприятном клиническом исходе у матери [53]. Анафилаксия во время беременности, по данным литературы, может быть причиной материнской смертности [7]. Оказывая помощь при анафилаксии, следует помнить, что речь идет о спасении жизни двух пациентов — матери и плода. Критическим фактором является скорость оказания медицинской помощи. Помощь беременной женщине при анафилаксии оказывают в соответствии с клиническими рекомендациями по анафилаксии и анафилактическому шоку, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь [54], с учетом основополагающих принципов клинической фармакологии [55].

Литература

1. Гуцин, И. С. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия : монография / И. С. Гуцин, О. М. Курбачева. — М. : Фармарус Принт Медиа, 2010. — 227 с.
2. Simionescu, A. A. State-of-the-Art on Biomarkers for Anaphylaxis in Ob-stetrics / A. A. Simionescu, A. M. A. Stanescu, F.-D. Popescu // *Life (Basel)*. — 2021. — Vol. 11, № 9. — P. 870.
3. Передкова, Е. В. Влияние беременности на течение аллергических заболеваний / Е. В. Передкова, О. В. Себекина // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т. 15, № 37. — С. 18—26.

4. World Organization Anaphylaxis Guidance 2020 / V. Cardona, I. J. Ansotegui, M. Ebisawa [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. — 2020. — Vol. 13. — DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
5. Anaphylaxis // *The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. — URL: <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/anaphylaxis> (date of access: 11.04.2021).
6. The incidence, characteristics, management and outcomes of anaphylaxis in pregnancy : a population-based descriptive study / S. J. McCall, K. J. Bunch, P. Brocklehurst [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. — 2018. — Vol. 125, № 8. — P. 965—971.
7. Anaphylaxis in pregnancy: a population-based multinational European study / S. J. McCall, M.-P. Bonnet, O. Ayas [et al.] // *Anaesthesia*. — 2020. — Vol. 75. — P. 1469—1475.
8. Simons, F. E. R. Anaphylaxis during pregnancy / F. E. R. Simons, M. Schatz // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2012. — Vol. 130. — P. 597—606.
9. Анафилактический шок / Н. И. Ильина, И. Б. Заболотских, Н. Г. Астафьева [и др.] // *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. — 2024. — № 2. — С. 7—20.
10. Василевский, И. В. Синдром активации тучных клеток: возможности фармакотерапии / И. В. Василевский // *Здравоохранение. Healthcare*. — 2023. — № 12. — С. 24—35.
11. Non-IgE-mediated food hypersensitivity / L. Connors, A. O'Keefe, L. Rosenfield [et al.] // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. — 2018. — Vol. 14. — P. 56.
12. Sengupta, A. Antibiotic prophylaxis in cesarean section causing anaphylaxis and intrauterine fetal death / A. Sengupta, J. K. Kohli // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. — 2008. — Vol. 34. — P. 252—254.
13. Schatz, M. Anaphylaxis in pregnant and breastfeeding women / M. Schatz, E. Simons, M. Dombrowski ; D. S. Basow, ed. — UpToDate Waltham, MA, USA, 2012.
14. Yang, F. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface / F. Yang, Q. Zheng, L. Jin // *Frontiers in Immunology*. — 2019. — Vol. 10. — DOI: 10.3389/fimmu.2019.02317. eCollection 2019.
15. Sleth, J. Anaphylaxis in late pregnancy: Plasma concentrations of histamine, tryptase and IgE in the neonate / J. Sleth // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. — 2018. — Vol. 36. — P. 138—139.
16. Galli, S. J. IgE and mast cells in allergic disease / S. J. Galli, M. Tsai // *Nature Medicine*. — 2012. — Vol. 18. — P. 693—704.
17. Dispenza, M. C. The Use of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors to Treat Allergic Disorders / M. C. Dispenza // *Current Treatment Options in Allergy*. — 2021. — Vol. 1. — P. 1—13.
18. Pregnancy, but not the allergic status, influences spontaneous and induced interleukin-16 (IL-16), IL-6, IL-10 and IL-12 responses / P. Amoudruz, J. T. Minang, Y. Sundstrom [et al.] // *Immunology*. — 2006. — Vol. 119. — P. 18—26.
19. Tomar, S. Recent advances in mechanisms of food allergy and anaphylaxis / S. Tomar, S. P. Hogan // *F1000Research*. — 2020. — Vol. 9. — P. 863.
20. Василевский, И. В. Идиопатическая анафилаксия / И. В. Василевский, А. П. Рубан // *Медицинские новости*. — 2024. — № 11. — С. 16—20.
21. Perivascular dendritic cells elicit anaphylaxis by relaying allergens to mast cells via microvesicles / H. W. Choi, J. Suwanpradid, H. Kim [et al.] // *Science*. — 2018. — Vol. 362. — DOI: 10.1126/science.aao0666.
22. McCall, S. J. Anaphylaxis in Pregnancy in the United States: Risk Factors and Temporal Trends Using National Routinely Collected Data / S. J. McCall, J. J. Kurinczuk, M. Knight // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2019. — Vol. 7, № 8. — P. 2606—2612.
23. Василевский, И. В. Эндотип-ориентированный подход при аллергических заболеваниях — современная методология прецизионной медицины / И. В. Василевский // *Здравоохранение. Healthcare*. — 2023. — № 11. — С. 29—42.
24. Simionescu, A. A. Severe Anaphylaxis in Pregnancy : a Systematic Review of Clinical Presentation to Determine Outcomes / A. A. Simionescu, B. M. Danciu, A. M. A. Stanescu // *Journal of Personalized Medicine*. — 2021. — Vol. 11, № 11. — P. 1060.
25. Maternal anaphylaxis and fetal brain damage after intrapartum chemo-prophylaxis / A. Berardi, K. Rossi, F. Cavalleri [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. — 2004. — Vol. 32. — P. 375—377.
26. Beta-2 Agonists May be Superior to Epinephrine to Relieve Severe Anaphylactic Uterine Contractions / K. D'Astous-Gauthier, F. Graham, L. Paradis [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. — 2021. — Vol. 9. — P. 1232—1241.

27. *Anaphylaxis and Pregnancy : A Systematic Review and Call for Public Health Actions* / S. Carra, M. Schatz, P.-M. Mertes [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. — 2021. — Vol. 9, № 12. — P. 4270—4278.
28. *Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice* / P. M. Mertes, J. M. Malinovsky, L. Jouffroy [et al.] // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. — 2011. — Vol. 21, № 6. — P. 442—453.
29. *BSH Committee UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy* / S. Pavord, J. Daru, N. Prasanna [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2020. — Vol. 188. — P. 819—830.
30. *Second symposium on the definition and management to fanaphylaxis: summary report* / H. A. Sampson, A. Munoz-Furlong, R. L. Campbell [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2006. — Vol. 117, № 2. — P. 391—397.
31. *Anaphylaxis : a 2023 practice parameter update* / D. B. K. Golden, J. Wang, S. Waserman [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. — 2024. — Vol. 132, № 2. — P. 124—176.
32. *Markandu, T. Anaphylaxis in Pregnancy* / T. Markandu, K. E. Karunakaran // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2020. — Vol. 10, № 5. — P. 698—707.
33. *MacGinnitie, A. In utero anaphylaxis* / A. MacGinnitie // *Medical Hypotheses*. — 2011. — Vol. 76. — P. 70—72.
34. *Anaphylaxis* / M. B. Bilo, G. Roberts, M. Worm [et al.] // *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. — 2021. — Vol. 53, № 1. — P. 4—17.
35. Рубан, А. П. Анафилаксия в практике педиатра, фокус на диагностику / А. П. Рубан // *Рецепт*. — 2022. — Т. 25, № 5. — P. 702—711.
36. Есакова, Н. В. Биомаркеры анафилаксии / Н. В. Есакова, А. А. Лебеденко, А. Н. Пампура // *Медицинский вестник Юга России*. — 2022. — Т. 13, № 3. — P. 137—147.
37. *Cunill, A. S. Phenotypes, endotypes and biomarkers in anaphylaxis: Current insights* / A. S. Cunill, M. Guilarte, Vic. Cardona // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. — 2018. — Vol. 18. — P. 370—376.
38. *Biomarkers in Human Anaphylaxis : a Critical Appraisal of Current Evidence and Perspectives* / S. C. Beck, T. Wilding, R. J. Buka, [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2019. — Vol. 10. — P. 494.
39. *Farrar, S. C. Serum tryptase analysis in a woman with amniotic fluid embolism : a case report* / C. Farrar, R. B. Gherman // *Journal of Reproductive Medicine*. — 2001. — Vol. 46, № 10. — P. 926—928.
40. *Passia, E. Using Baseline and Peak Serum Tryptase Levels to Diagnose Anaphylaxis : a review* / E. Passia, P. Jandus // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. — 2020. — Vol. 58. — P. 366—376.
41. Фактор активации тромбоцитов и его фермент ацетилгидролаза как потенциальные биомаркеры острых аллергических реакций у детей / И. А. Дремук, А. П. Рубан, Е. В. Шамова [и др.] // *Биохимия и молекулярная биология*. — 2024. — Vol. 1, № 4. — Приложение. — С. 27.
42. *The skin prick test — European standards* / L. Heinzerling, A. Mari, K.-C. Bergmann [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. — 2013. — Vol. 3. — P. 3.
43. Клинико-anamнестический анализ пациентов с диагнозом анафилаксии, получавших стационарное лечение в медицинских учреждениях города Москвы / Е. А. Никитина, М. С. Лебедкина, О. А. Мухина [и др.] // *Российский аллергологический журнал*. — 2024. — Т. 21, № 1. — С. 82—97.
44. *Silva, M. Epidural analgesia for labor: Current techniques* / M. Silva, S. H. Halpern // *Local and Regional Anesthesia*. — 2010. — Vol. 3. — P. 143—153.
45. *IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective* / M. V. Bhole, A. L. Manson, S. L. Seneviratne, S. A. Misbah // *British Journal of Anaesthesia*. — 2012. — Vol. 108. — P. 903—911.
46. Астафьева, Н. Г. Анафилаксия / Н. Г. Астафьева, Н. М. Ненашева // *Респираторная медицина*. — 2017. — Т. 3. — С. 439—460.
47. *Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature* / K. Chaudhuri, J. Gonzales, C. A. Jesurun, M. T. Ambat [et al.] // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. — 2008. — Vol. 17. — P. 350—357.
48. *World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis* / F. E. R. Simons, L. R. F. Ardusso, M. B. Bilo [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. — 2011. — Vol. 4. — P. 13—37.
49. *Cooper, D. Fetal and Maternal Effects of Phenylephrine and Ephedrine during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery* / D. Cooper, M. Carpenter // *Anesthesiology*. — 2002. — Vol. 97. — P. 1582—1590.

50. Anchor, J. *Appropriate use of epinephrine in anaphylaxis* / J. Anchor, R. A. Settipane // *American Journal of Emergency Medicine*. — 2004. — Vol. 22. — P. 488—490.
51. *The use of a continuous infusion of epinephrine for anaphylactic shock during labor* / A. F. Gei, L. D. Pacheco, J. W. Vanhook, G. D. V. Hankins // *Obstetrics & Gynecology*. — 2003. — Vol. 102. — P. 1332—1335.
52. Chao, C. P. *Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings* / C. P. Chao, C. G. Zaleski, A. C. Patton // *Radiographics*. — 2006. — Vol. 26, suppl. 1. — P. 159—172.
53. *Anaphylaxis in pregnancy: a rare cause of neonatal mortality* / A. Berenguer, A. Couto, V. Brites, R. Fernandes // *BMJ Case Reports*. — 2013. — DOI: 10.1136/bcr-2012-007055.
54. *Оказание медицинской помощи пациентам в критических для жизни состояниях : клин. протокол : утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 23.08.2021 № 99* // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. — Минск, 2021. — 41 с.
55. Василевский, И. В. *Применение антиаллергических лекарственных средств во время беременности* / И. В. Василевский // *Здравоохранение. Healthcare*. — 2018. — № 7. — С. 15—25.

Контактная информация:

Василевский Игорь Вениаминович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 282-91-32.

Участие авторов:

Сбор информации и обработка материала: И. В. В., А. П. Р.

Написание статьи: И. В. В., А. П. Р.

Редактирование: И. В. В.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 09.01.2025

Принята к печати 13.01.2025

Апробация алгоритма расчета индивидуализированных накопленных доз внешнего облучения лиц, проживающих на радиоактивно загрязненной территории

Д. Б. Куликович, Н. Г. Власова, Б. К. Кузнецов,
Ю. В. Висенберг, Д. В. Кракодеева

Гомельский государственный медицинский университет,
Гомель, Беларусь

На основе данных индивидуального дозиметрического контроля лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), разработан алгоритм оценки индивидуализированных накопленных с момента аварии доз внешнего облучения.

Создано программное обеспечение, позволяющее реконструировать индивидуализированные дозы внешнего облучения лиц, проживающих на загрязненной территории, при отсутствии/недостатке данных индивидуального дозиметрического контроля, учитывая их социально обусловленное поведение: миграцию, профессиональную занятость, пол и возраст.

Результаты исследования использованы для наполнения данными об индивидуализированных за каждый год послеаварийного периода дозах внешнего облучения, полученных лицами, включенными в Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате катастрофы на ЧАЭС и других радиационных аварий.

Рассчитанные таким образом индивидуализированные накопленные дозы внешнего облучения наряду с индивидуализированными накопленными дозами внутреннего облучения будут использованы для проведения радиационно-эпидемиологических исследований развития радиационно-индуцированных заболеваний лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС.

Ключевые слова: индивидуальный дозиметрический контроль, индивидуализированная доза внешнего облучения, накопленная доза облучения, информативные фактор-признаки, регрессионная модель.

Based on data from individual dosimetric control of residents living in contaminated areas with radionuclides as a result of the Chernobyl accident, an algorithm has been developed for assessing individualized external exposure doses accumulated since the accident.

Software has been created that makes it possible to reconstruct individual external exposure doses of persons living in a contaminated area in the absence/insufficient data of individual dosimetric control, taking into account their socially conditioned behavior: migration, occupation, gender and age.

The results of the research were used to fill in individualized accumulated external exposure doses for each year of the post-accident period received by persons included in the State Register of Persons Exposed to Radiation as a result of the Chernobyl accident and other radiation accidents.

The individualized external exposure accumulated doses calculated in this way, along with the individualized accumulated doses of internal exposure, will be used to conduct radiation-epidemiological researches of the development of radiation-induced diseases of persons exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident.

Key words: individual dosimetric control, individualized external exposure dose, accumulated dose, regression model, informative factor-sign.

HEALTHCARE. 2025; 2: 53—60

APPROBATION OF AN ALGORITHM FOR CALCULATING INDIVIDUALIZED CUMULATIVE EXPOSURE DOSES TO PERSONS LIVING IN A CONTAMINATED TERRITORY WITH RADIONUCLIDES

D. Kulikovich, N. Vlasova, B. Kuznetsov, Yu. Visenberg, D. Krakodeeva

Оценка эффектов радиационного воздействия на здоровье человека и популяции в целом после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) не может быть получена без знания индивидуальных доз облучения, поскольку наличие или отсутствие эффектов может быть доказано на основе проведенных радиационно-эпидемиологических исследований развития радиационно-индуцированных заболеваний [1].

Точная оценка доз внешнего облучения может быть получена путем проведения индивидуального дозиметрического контроля (ИДК), однако достаточно сложно собрать эти данные за весь послеаварийный период после чернобыльской аварии [2—4]. В связи с этим реконструкцию индивидуализированных доз облучения осуществляли по соответствующим методикам, так как в большинстве своем они не соответствуют задаче индивидуализации доз, и, как следствие, ошибки оцениваемых параметров достигают 300 % и более [5—6].

Разработан и верифицирован более прогрессивный методический подход реконструкции индивидуализированных накопленных доз внешнего облучения лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории, который учитывает не только прямой фактор дозоформирования, но и социально демографические особенности индивида, поскольку ведущим фактором дозоформирования являются непосредственно сам индивид и его социально обусловленное поведение [7—10].

Используя методический подход расчета индивидуализированных доз внешнего облучения жителей населенных пунктов (НП), расположенных на радиоактивно загрязненной территории, разработан алгоритм прогноза индивидуализированных накопленных доз внешнего облучения лиц, проживающих в загрязненных НП после аварии на ЧАЭС [9].

Разработка алгоритма и соответствующего программного обеспечения обусловлена необходимостью наполнения данными о дозах внешнего облучения субъектов, включенных в Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате катастрофы на ЧАЭС и других радиационных аварий (далее — Госрегистр), созданного в Республике Беларусь в 1993 г., поскольку данных, содержащихся в дозиметрической части Госрегистра, недостаточно для оценки индивидуальных накопленных с момента аварии доз внешнего облучения, необходимых для проведения радиационно-эпидемиологических исследований по установлению зависимости «доза — эффект» и оценки радиационных рисков [2]. С другой стороны, применяемый в настоящее время в Республике Беларусь метод реконструкции доз в части доз внешнего облучения нуждается в пересмотре, поскольку не учитывает профессиональной занятости, которая непосредственно является ключевым фактором в дозоформировании наряду с гендерно-возрастными особенностями индивида [11—13].

Исследование проводится в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить метод оценки и прогноза индивидуализированных накопленных доз облучения лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС и проживающих на радиоактивно загрязненной территории» Государственной программы по преодолению последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС на 2021—2025 годы (государственная регистрация № 20240256 от 06.03.2024).

Цель исследования — провести апробацию алгоритма расчета индивидуализированных накопленных доз внешнего облучения лиц, проживающих на радиоактивно за-

грязненной территории, тем самым восполнить недостающую часть об индивидуальных дозах внешнего облучения субъектов, включенных в Госрегистр.

Материал и методы

При разработке метода реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения лиц, проживающих на радиоактивно загрязненной территории в результате аварии на ЧАЭС [9], были использованы данные индивидуального дозиметрического контроля жителей Гомельской области, полученные метрологически аттестованной методикой проведения ИДК (База данных индивидуального дозиметрического контроля жителей Гомельской области Беларуси, рег. свидетельство № 5871404082 от 10.06.2014; База данных плотности загрязнения территории населенных пунктов Республики Беларусь радионуклидами цезия, стронция и плутония по состоянию на 1986 год, рег. свидетельство № 58709000639 от 20.05.2009) [14].

Верификацию разработанного метода проводили по данным, не вошедшим в обучающую выборку, сформированную по представительности профессиональной занятости и гендерно-возрастных особенностей индивидов (для лиц молодого и среднего возраста), проживающих в НП Могилевской области (База данных накопленных эффективных доз облучения жителей населенных пунктов Республики Беларусь, рег. свидетельство № 5870900638 от 21.05.2009), реконструированные дозы имели сильную корреляционную связь с данными ИДК, а ошибка оценки не превысила 11 % [10; 15].

Статистическую обработку данных при разработке и верификации метода проводили методами прикладной статистики с использованием программ MS Excel, MS Access и программного пакета для статистического анализа Statistica 12.0 (StatSoft, США) [9; 16].

Для апробации алгоритма расчета индивидуализированных накопленных доз внешнего облучения лиц, проживающих на радиоактивно загрязненной территории, были использованы исходные личные данные из Госрегистра, места пребывания на территории, загрязненной радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС, о которых имеется информация о профессиональной занятости (более 40 000 человек), содержащейся в Базе данных СИЧ-измерений жителей Республики Беларусь за период 1987—2008 гг. (рег. свидетельство № 5870900637 от 20.05.2009), базах данных СИЧ-измерений жителей Гомельской области Республики Беларусь за периоды 2009—2010 и 2014 гг. (рег. свидетельства № 5761711515, 5761711516, 5761711517 от 12.04.2017), базах данных СИЧ-измерений жителей Гомельской области Республики Беларусь за периоды 2011—2013 гг. (рег. свидетельства № 5761711247, 5761711248, 5761711249 от 23.02.2017).

Индивидуализированную дозу внешнего облучения за каждый послеаварийный год оценивали с использованием разработанного программного обеспечения.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований, учитывая статистически обоснованное социально обусловленное поведение индивида и особенности формирования индивидуальной дозы внешнего облучения, был разработан алгоритм расчета индивидуализированных доз внешнего облучения лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории в результате аварии на ЧАЭС [9—10].

Алгоритм расчета индивидуализированных доз внешнего облучения

1. Для лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории (также лиц, включенных в Госрегистр), собирали персонифицированную информацию об индивидуе за весь послеаварийный период до момента выполнения расчета:

- год рождения;
- гендерная принадлежность;
- место проживания: область, район, НП, тип НП (если с момента аварии менялось место проживания или были длительные служебные командировки, то учитывали всю информацию о миграции индивида);
- профессиональная занятость (принадлежность к соответствующей группе профессиональной занятости, объединенной по типу занятости, на момент аварии и за весь послеаварийный период).

2. На основе полученной информации об индивидуе выполняли реконструкцию индивидуализированной дозы внешнего облучения за каждый послеаварийный год.

3. Оценили индивидуальную накопленную дозу внешнего облучения за весь оцениваемый период, суммировав дозы, как имеющиеся в базе данных, так и индивидуализированные дозы внешнего облучения.

Для автоматизации реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения было специально разработано соответствующее программное обеспечение rDose (свидетельство о добровольной регистрации и депонировании объекта авторского права № 1811-КП от 12.11.2024).

Программа rDose разработана в среде программирования Microsoft Visual Studio 2022. Написание программного кода осуществляли объектно-ориентированным языком программирования C#. Для адекватной работы программы необходимо наличие операционной системы Windows 2010 и выше и MS Access 2016 и выше.

В программу интегрирована основная база данных, которая содержит персонифицированную информацию об индивидах, проживающих на загрязненной радионуклидами территории (с возможностью добавления новых лиц), в отдельные справочники организованы НП по всем областям Республики Беларусь с данными о плотностях загрязнения этих НП по цезию-137 (^{137}Cs) с момента чернобыльской аварии до 2056 г., включен справочник по типам и группам профессиональной занятости индивида.

Основные экранные формы программы rDose представлены на рис. 1—2. Основная форма программного обеспечения, предназначенная для реконструкции индивидуализированной дозы внешнего облучения индивида условно поделена на три части:

- 1) персональные данные об индивидуе: уникальный идентификатор, фамилия, имя, отчество, год рождения и гендерная принадлежность;
- 2) информация о месте жительства и миграции индивида за весь послеаварийный период (если таковая была);
- 3) учет профессиональной занятости индивида.

По заполнению всех данных можно выполнить реконструкцию индивидуализированной/индивидуализированной накопленной дозы внешнего облучения за период, который был указан в третьем блоке, и занести данные об индивидуе в базу данных (рис. 2).

гDose

Реконструкция индивидуальных доз Прогноз БД реконстр. доз для Гос. регистра

Персональные данные

ID: Фамилия: Имя: Отчество: Пол: Год рождения:

Место жительства: Менялась? ☐ Да ☒ Нет

Область: Район: Н.П.: Тип Н.П.: С: По:

Проф. занятость: Менялась? ☐ Да ☒ Нет

С: По: ТЗ: Код ТЗ: ГПЗ:

С: По: ТЗ: Код ТЗ: ГПЗ:

С: По: ТЗ: Код ТЗ: ГПЗ:

С: По: ТЗ: Код ТЗ: ГПЗ:

Рассчитать ☒ Накопленная доза мЗв. ☐ Индив. за каждый год Добавить человека в БД Очистить поля

Рис. 1. Экранная форма для реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения

гDose

Реконструкция индивидуальных доз Прогноз БД реконстр. доз для Гос. регистра

Поиск

ID

	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
4.894	3.524	3.654	1.861	1.929	2.001	1.861	0.51	0.506	0.501	0.913	0.933	0.458	0.45	0.591	0.582	0.572	0.563	0.554	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3.244	2.336	2.422	1.234	1.279	1.326	1.375	0.395	0.409	0.424	0.81	0.84	0.434	0.45	0.622	0.645	0.623	0.617	0.611	
0	2.103	2.181	1.111	1.152	1.194	1.238	0.355	0.369	0.382	0.73	0.756	0.391	0.405	0.56	0.581	0.602	0.625	0.646	
1.738	1.197	0.269	0.267	0.265	0.262	0.26	0.158	0.155	0.153	0.166	0.164	0.081	0.079	0.104	0.102	0.1	0.099	0.097	
2.272	1.565	0.352	0.349	0.346	0.343	0.34	0.337	0.334	0.332	0.364	0.361	0.179	0.177	0.234	0.155	0.152	0.15	0.147	
4.391	3.162	3.278	1.67	1.731	1.795	1.861	1.93	2.001	1.058	1.097	1.073	0.53	0.525	0.693	0.686	0.68	0.674	0.667	
7.187	4.944	4.897	2.383	2.36	2.338	2.316	2.294	2.272	1.147	1.136	1.126	0.556	0.551	0.727	0.72	0.713	0.707	0.7	
0	2.34	2.426	1.236	1.281	1.328	1.377	1.428	1.481	0.783	0.812	0.842	0.435	0.451	0.623	0.646	0.67	0.695	0.656	
1.475	1.015	0.228	0.226	0.224	0.221	0.219	0.217	0.215	0.213	0.234	0.231	0.08	0.079	0.103	0.101	0.1	0.098	0.096	
8.144	5.602	5.549	2.7	2.674	2.649	2.624	2.599	2.575	1.3	1.288	1.276	0.63	0.624	0.824	0.816	0.808	0.801	0.793	
7.274	5.003	4.956	2.411	2.389	2.366	2.344	2.321	2.299	1.161	1.15	1.139	0.562	0.557	0.736	0.729	0.722	0.715	0.708	
3.873	2.789	2.892	1.473	1.527	1.583	1.642	1.702	1.765	0.933	0.967	1.003	0.518	0.537	0.693	0.686	0.68	0.673	0.667	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.173	0.179	0.093	0.096	0.133	0.138	0.143	0.148	0.152	
0	2.348	2.435	1.24	1.286	1.333	1.382	1.433	1.486	0.785	0.814	0.844	0.436	0.453	0.626	0.649	0.673	0.697	0.656	

Рис. 2. Фрагмент экранной формы интегрированной базы данных, содержащей информацию об индивидуализированных дозах внешнего облучения

В интегрированной базе данных дополнительно организован поиск информации по ID или фамилии индивида (на рис. 2 с целью защиты конфиденциальных данных скрыты столбцы с персональными данными индивидов).

Используя разработанное программное обеспечение были реконструированы индивидуализированные годовые и индивидуализированные накопленные дозы внешнего облучения для ряда лиц, включенных в Госрегистр с 1986 по 2023 г., также для них был выполнен прогноз до 2036 и 2056 гг., согласно разработанному алгоритму по схеме, представленной на рис. 3.

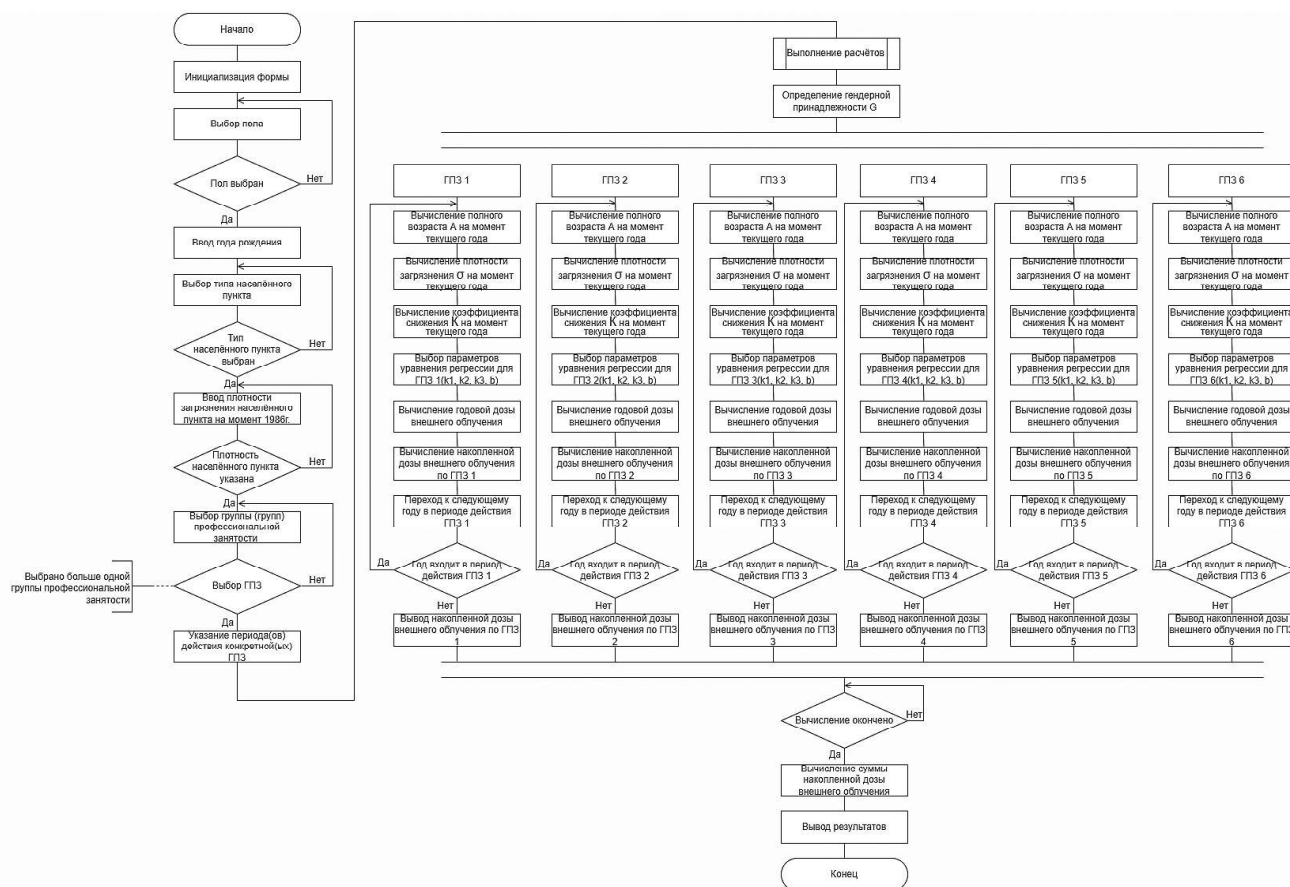


Рис. 3. Блок-схема работы программы rDose

Фрагмент индивидуализированных доз внешнего облучения для каждого субъекта, состоящего на учете в Госрегистре, рассчитанных на период начиная с момента постановки субъекта на учет в Госрегистр до 2023 г., приведен в таблице. Незаполненные ячейки означают, что за конкретный год субъект не состоял на учете или выбыл (был снят с учета или умер) из Госрегистра. Также по реконструированным значениям индивидуализированных годовых доз внешнего облучения были рассчитаны индивидуализированные накопленные дозы внешнего облучения с момента аварии до 2023, 2036 и 2056 гг. (таблица).

Рассчитанные таким образом (при отсутствии или недостатке данных ИДК) индивидуализированные накопленные дозы внешнего облучения наряду с индивидуализированными накопленными дозами внутреннего облучения будут использоваться для проведения радиационно-эпидемиологических исследований развития радиационно-индуцированных заболеваний лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС.

Выводы

1. Разработанные алгоритм и программное обеспечение будут использованы для реконструкции индивидуализированных годовых и индивидуализированных накопленных доз внешнего облучения лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами

Индивидуализированные дозы внешнего облучения некоторых субъектов, включенных в Госрегистр, за каждый год

ID	Индивидуализированные дозы внешнего облучения, мЗв										
	Накопленные за период, годы*								Накопленные за послеварийный период, годы		
	1986— 1990	1991— 1995	1996— 2000	2001— 2005	2006— 2010	2011— 2015	2016— 2020	2021— 2023	1986— 2023	1986— 2036	1986— 2056
1	9,890	5,816	2,011	1,563	0,911	—	—	—	20,191	20,191	20,191
2	—	—	—	—	0,588	0,613	0,489	0,179	1,869	1,869	1,869
3	6,558	4,386	1,899	1,718	1,051	0,879	0,562	0,264	17,317	18,345	19,394
4	4,152	3,949	1,709	1,612	0,923	0,764	0,485	0,227	13,821	14,697	15,587
5	3,484	1,775	0,594	0,455	0,267	0,212	0,054	—	6,841	6,841	6,841
6	5,276	2,688	0,899	0,691	0,402	—	—	—	9,956	9,956	9,956
7	8,875	5,935	2,354	1,866	1,122	0,928	0,590	0,276	21,946	23,009	24,025
8	13,530	7,131	2,463	1,958	1,177	0,957	0,556	0,253	28,025	28,954	29,493
9	4,618	4,393	1,901	1,839	1,106	0,914	0,581	0,272	15,624	16,673	17,766
10	3,454	1,760	0,589	0,452	0,262	0,210	0,129	0,059	6,915	7,042	7,042
11	15,331	8,080	2,789	2,217	1,334	0,955	0,566	0,258	31,530	32,479	32,602
12	13,694	7,216	2,492	1,981	1,192	0,920	0,558	0,254	28,307	29,243	29,639
13	7,828	5,235	2,235	1,880	1,168	0,935	0,575	0,262	20,118	21,082	22,089
14	—	—	0,674	0,678	0,514	0,334	0,132	0,020	2,352	2,352	2,352
15	4,634	4,408	1,908	1,847	1,113	0,921	—	—	14,831	14,831	14,831
16	7,936	3,084	1,180	0,909	0,528	0,419	0,257	0,119	14,432	14,870	15,329
17	—	—	0,940	1,271	0,966	0,976	0,725	0,451	5,329	7,846	14,114
18	—	—	1,621	2,194	1,666	1,687	0,956	—	8,124	8,124	8,124
19	14,701	7,748	2,676	2,126	1,279	1,056	0,407	—	29,993	29,993	29,993
20	—	—	—	—	0,398	1,028	0,818	0,468	2,712	5,165	11,673
21	—	—	—	—	1,110	1,148	0,913	0,497	3,668	6,393	13,657
22	13,082	6,976	2,408	1,913	1,151	0,952	0,605	0,282	27,369	28,370	29,364

*В связи с тем что невозможно визуализировать весь послеварийный период, данные об индивидуализированных дозах внешнего облучения лиц представлены в виде накопленных индивидуализированных доз в 5-летнем интервале.

территории, за каждый послеварийный год при условии наличия информации о миграции (местах проживания и/или нахождения их в тот или иной период времени) и профессиональной занятости индивида.

2. Реконструированные в ходе исследования индивидуализированные накопленные за послеварийный период дозы внешнего облучения будут внесены в дозиметрический блок базы данных Госрегистра.

Литература

1. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes : Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group "Health". — Geneva : WHO Press, 2006. — 182 p.
2. Методический подход оценки индивидуализированных доз внешнего облучения лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС / А. Н. Матарас, Л. Н. Эвентова, Ю. В. Висенберг, Н. Г. Власова // Проблемы здоровья и экологии. — 2014. — Т. 40, № 2. — С. 91—96.

3. Muller, H. *Ecosys-87: a dynamic model for assessing radiological consequences of nuclear accidents* / H. Muller, G. Prohl // *Health Physics*. — 1993. — Vol. 63, № 3. — P. 232—252.
4. Куликович, Д. Б. *Статистический анализ факторов, оказывающих влияние на формирование дозы внешнего облучения* / Д. Б. Куликович, Н. Г. Власова // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2022. — Т. 19, № 3. — С. 99—105.
5. *Working papers of the TC project RER/9/074 "Radiation monitoring of public exposure in the remote period after the accident at the Chernobyl nuclear power plant"*. — Vienna : International Atomic Energy Agency, 2007. — 59 p.
6. *Effective doses due to external irradiation from the Chernobyl accident for different population groups of Ukraine* / I. Likhtariov, L. Kovgan, D. Novak [et al.] // *Health Physics*. — 1996. — Vol. 70, № 1. — P. 87—98.
7. *Distribution of doses received in rural areas affected by the Chernobyl accident. JSP-2 task 5 : Report NRPB-R277* / A. M. Skryabin, M. N. Savkin, C. A. Robinson [et al.] ; National Radiological Protection Board. — UK : Chilton, 1995. — 52 p.
8. *Optimization of health protection of the public following a major nuclear accident: interaction between radiation protection and social and psychological factors* / P. T. Allen, G. V. Archangelskaya, S. T. Belyaev [et al.] // *Health Physics*. — 1996. — Vol. 71, № 5. — P. 763—765.
9. *Метод реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории вследствие аварии на ЧАЭС* / Д. Б. Куликович, Н. Г. Власова, Ю. В. Висенберг, Б. К. Кузнецов // *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. — 2024. — № 1. — С. 46—57.
10. *Верификация метода реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения лиц, проживающих на радиоактивно загрязненной территории* / Д. Б. Куликович, Н. Г. Власова, Ю. В. Висенберг, Б. К. Кузнецов // *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. — 2024. — № 3. — С. 59—68.
11. *Метод реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения включенных в Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий : инструкция по применению : утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 12.12.14 № 096-0914* // ЭТАЛОН online : информ.-поисковая система. — URL: http://etalonline.by/search/?search_str= (дата обращения: 26.11.2024).
12. Golikov, V. Yu. *External Exposure of the population living in areas of Russia contaminated due to the Chernobyl accident* / Yu. V. Golikov, M. I. Balonov, P. Jacob // *Radiation and Environmental Biophysics*. — 2002. — Vol. 41. — P. 185—193.
13. *Dose assessment in population living on contaminated territories at the remote period after the Chernobyl accident* // *Book of Synopses : IAEA International conference on global emergency preparedness and response, Austria, 19—23 oct. 2015* / N. Vlasova, A. Rozhko, Yu. Visenberg, E. Drozd. — Vienna, 2015. — P. 250—255.
14. *Методика выполнения измерений индивидуальных доз с помощью термолюминесцентного дозиметрического комплекта на основе детекторов Al_2O_3 для решения задач прикладного ИДК : метод. рекомендации*. — М. : ИБФ МЗ СССР, 1991. — 28 с.
15. Козлова, О. А. *Теоретические основания определения возрастных границ и возрастной структуры населения в контексте демографического старения* / О. А. Козлова, О. О. Секички-Павленко // *AlterEconomics*. — 2022. — Т. 19, № 3. — С. 442—463.
16. Мاستицкий, С. Э. *Статистический анализ и визуализация данных с помощью R* / С. Э. Мастецкий, В. К. Шитиков. — М. : ДМК Пресс, 2015. — 496 с.

Контактная информация:

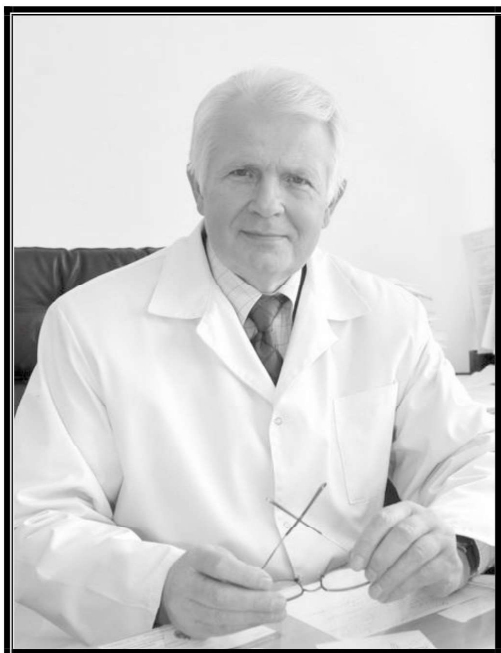
Куликович Дмитрий Борисович — старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики.
Гомельский государственный медицинский университет.
Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель.
Сл. тел. +375 232 35-97-76.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. Б. К., Н. Г. В.
Сбор информации и обработка материала: Д. Б. К., Н. Г. В., Б. К. К., Ю. В. В.
Разработка программы: Д. Б. К., Д. В. К., Н. Г. В.
Написание текста: Д. Б. К., К. Д. В.
Редактирование: Д. Б. К., Н. Г. В., Б. К. К., Ю. В. В.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 29.11.2024
Принята к печати 24.12.2024



Памяти академика Леонида Петровича Титова (1946—2025)

10 января 2025 г. ушел из жизни выдающийся ученый и талантливый педагог в области микробиологии и иммунологии академик Национальной академии наук Беларуси, заслуженный деятель науки Беларуси, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, академик Российской академии медицинских наук и Российской академии медико-технических наук, доктор медицинских наук, профессор Леонид Петрович Титов.

Леонид Петрович родился 3 октября 1946 г. в Горечком районе Могилевской области. В 1975 г. с отличием окончил Минский государственный медицинский институт (МГМИ) и поступил в аспирантуру при кафедре микробиологии. Под руководством заслуженного деятеля высшей школы, профессора А. П. Красильникова в 1978 г. защитил кандидатскую диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности «микробиология» на тему «Изучение гуморальных факторов естественного иммунитета у больных первично хроническими инфекциями дыхательных путей». С 1979 по 1985 г. работал ассистентом на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии МГМИ.

В 1986 г. был избран доцентом кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, в 1988 г. стал заведующим кафедрой. В 1986 г. в целях оценки влияния факторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) на иммунную систему детского организма в центральной научно-исследовательской лаборатории МГМИ организовал научно-исследовательскую лабораторию «Иммунология детского возраста». В 1991 г. защитил докторскую диссертацию на соискание степени доктора медицинских наук по специальности «клиническая иммунология и аллергология» на тему «Физиологические и патологические закономерности функционирования системы комплемента» в Киевском государственном медицинском институте им. А. А. Богомольца. В 1992 г. было присвоено ученое звание профессора.

В марте 1995 г. назначен директором Белорусского ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (БелНИИЭМ). В этот период деятельности в полной мере проявились качества Л. П. Титова как ученого и организатора науки. Была осуществлена структурная реорганизация института, определены приоритетные направления развития.

В 1996 г. Л. П. Титов обосновал стратегию развития нового для того времени научного направления — медицинской биотехнологии на основе достижений молекулярной биологии и геномики микроорганизмов. Под его руководством институт впервые стал головной организацией-исполнителем государственных программ/подпрограмм по научным направлениям, связанным с научно-методическим и технологическим обеспечением контроля актуальных инфекций в Республике Беларусь.

Произошла интенсификация микробиологических и иммунологических исследований. Стали использоваться новые технологии для разработки и производства иммунобиологических и молекулярно-биологических препаратов нового поколения. Расширилась область исследований, связанных с изучением проблем внутрибольничных инфекций и устойчивости микроорганизмов к лекарственным и дезинфицирующим препаратам, совершенствовалась научно-производственная деятельность с использованием собственных разработок, современных технологий.

Все это позволило возглавить и координировать работу института как головного научного центра в области инфекционной патологии в рамках научно-технических программ «Инфекционные заболевания» (1996—1997 и 1998—2000), «Инфекции и медицинские биотехнологии» (2001—2005), «Инфекционные заболевания и микробиологические биотехнологии» (2006—2010).

В результате реализации программ были получены приоритетные научные данные, создано более 40 новых диагностических и иммунобиологических препаратов, питательных сред и другой импортозамещающей и валютосберегающей продукции, которая была внедрена в практику здравоохранения. В свою очередь, это стимулировало развитие отечественных вирусологии, микробиологии, иммунологии, эпидемиологии и, соответственно, инфектологии в целом. Выдвижение на первое место научных проблем, имеющих национальное и международное значение, обеспечило возможность отечественной микробиологической науки подниматься по шкале накопления новых фундаментальных знаний, методической вооруженности и практической востребованности для страны.

С 2005 по 2009 г. прошли перестройка всей материально-технической базы учреждения и переезд на новые производственные мощности: под руководством Л. П. Титова построен современный лабораторный корпус, соответствующий максимальному классу биологической безопасности (P3—P4) и международным стандартам GLP и GMP.

В структуре института Л. П. Титов организовал совет по защите диссертаций по эпидемиологии и вирусологии, национальные центры по диагностике гриппа, полиомиелита, дифтерии, развил сотрудничество с центрами Всемирной организации здравоохранения.

В 1997 г. в БелНИИЭМ создал лабораторию клинической и экспериментальной микробиологии, с 1997 по 2009 г. являлся ее научным руководителем, с 2009 по 2023 г. — заведующим лабораторией. С сентября 2024 г. по январь 2025 г. работал в должности главного научного сотрудника.

В 2000 г. избран членом-корреспондентом Национальной академии наук Беларуси (НАН Беларуси). За достижения в области медицинской иммунологии в этом же году удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь». В 2003 г. избран академиком Российской академии медико-технических наук; присуждена Государственная премия в области науки и техники за цикл научных работ «Новые технологии профилактической и экологической медицины» (в соавторстве с академиком В. И. Вотяковым, профессорами Н. А. Скепьяном и С. В. Федоровичем). В 2004 г. избран иностранным членом Российской академии медицинских наук (сейчас — РАН). 17 декабря 2021 г. избран академиком НАН Беларуси.

Награжден почетными грамотами НАН Беларуси и Министерства здравоохранения, знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», медалью «За доблестный труд» (1971), благодарностью Президента Республики Беларусь (2015), орденом Почета (2017).

Научные интересы Леонида Петровича охватывали приоритетные направления микробиологии и иммунологии, такие как молекулярная биология, геномика и молекулярная эпидемиология условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, клеточно-молекулярных механизмов естественного противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета, разработка методов и препаратов для диагностики и профилактики инфекционных и иммунопатологических заболеваний.

Под руководством Л. П. Титова разработан специальный раздел по изучению функции иммунной системы для Государственной программы по ликвидации медицинских последствий аварии на ЧАЭС. Получены новые приоритетные данные о влиянии ионизирующего излучения на основные компоненты иммунной системы детей в ранний и отдаленный периоды после аварии на ЧАЭС (1986—1991).

Леониду Петровичу принадлежит инициатива создания иммунологической службы практического здравоохранения (1990—1992). Более 15 лет он являлся главным иммунологом Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

В 2012 г. под руководством Л. П. Титова создана национальная система мониторинга резистентности бактерий к антибактериальным препаратам, объединяющая 120 медучреждений страны. Наблюдение за доминирующими условно-патогенными бактериями и уровнем резистентности к антибиотикам выявило основные тренды: расширение спектра выделяемых от пациентов видов бактерий, уровни резистентности, тенденции к снижению процента резистентных форм в отношении ряда групп антибиотиков и рост к новым препаратам, установлены молекулярно-генетические механизмы резистентности.

По инициативе Л. П. Титова в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии были созданы Республиканский референс-центр мониторинга резистентности к антибиотикам, антисептикам и дезинфектантам клинически значимых микроорганизмов и референс-лаборатория по диагностике инвазивных бактериальных заболеваний, цель которых — эпидемиологический надзор и микробиологический мониторинг резистентности к антибиотикам клинически значимых микроорганизмов и совершенствование системы лабораторной диагностики случаев инвазивных бактериальных заболеваний.

Под научным руководством Л. П. Титова впервые в стране выполнены углубленные молекулярно-генетические исследования по облигатно-анаэробным бактериям — *Clostridium difficile* и *Bacteroides*; впервые разработаны методы диагностики, изучены генетические механизмы резистентности и молекулярная эпидемиология MDR и XDR вариантов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в Беларуси и Иране; впервые создана система молекулярно-генетического мониторинга, установлена серо- и генотипическая характеристика возбудителей инвазивных бактериальных заболеваний — *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*. Мультилокусным и полногеномным секвенированием/типированием впервые установлены закономерности, генетическое разнообразие (серотипы, сиквент-типы, клональные комплексы), механизмы резистентности и территориальное распределение актуальных для страны возбудителей бактериальных инфекций.

В сферу научных интересов Л. П. Титова входили исследования по клинической иммунологии: механизмы естественной устойчивости и антигенной неспецифической иммунореактивности как наиболее важная и уникальная форма защиты организма, индивидуальная иммунореактивность организма на бактериальные антигены и митогены, которые позволяют существенно повысить эффективность диагностики инфекционных заболеваний (СПИД, гепатиты В и С, туберкулез, клещевой энцефалит, хламидиоз, трихинеллез и др.).

Благодаря работам Л. П. Титова впервые стало развиваться актуальное направление фундаментальной и клинической иммунологии — фенотипическая характеристика дендритных клеток у пациентов с вирусными гепатитами и туберкулезом легких, модуляция функциональных свойств моноцитарных дендритных клеток. Выполненные исследования послужили базой для создания эффективных лечебных вакцин на основе аутологических моноцитарных дендритных клеток, праймированных смесью иммунодоминантных пептидов, с целью иммунотерапии пациентов с раком молочной железы и с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. Проведены исследования действия противогриппозных вакцин на иммунный статус (продукция вирус-специфических антител, Т-клеток памяти, цитокинов), исследования по оценке иммунобиологических

свойств пробиотических микроорганизмов (лактобацилл и бифидобактерий), исследования по оценке экспрессии генов иммунной системы при различных заболеваниях.

Леонид Петрович внес неоценимый вклад в подготовку научных работников высшей квалификации в стране и за рубежом. Создал научную школу микробиологов и иммунологов (11 докторов и 40 кандидатов наук). Под его руководством в Беларуси организовано более 20 международных научно-практических конференций и семинаров по иммунологии и микробиологии.

Л. П. Титов имел высокий международный научный авторитет, обширные связи с научными центрами и обществами. В 2010 г. избран почетным членом общества микробиологов Ирана, в 2015 г. — членом европейского общества клинической микробиологии. Являлся редактором международного журнала Health (США/Китай), членом редакционных советов изданий: Biomedical and Biotechnology Research Journal и International Journal of Mycobacteriology (Иран); «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии», «Проблемы вирусологии», «Иммунология» (Россия), а также отечественных журналов «Здравоохранение. Healthcare», «Известия НАН Беларуси. Серия медицинских наук». Многократно его приглашали в качестве докладчика и сопредседателя секционных заседаний международных конгрессов.

Л. П. Титов — автор и соавтор более 30 инструкций, более 30 патентов и авторских свидетельств на изобретения, более 1300 научных работ в отечественной и зарубежной печати. Как ученый внес неоценимый вклад в развитие медицинской науки и образования Республики Беларусь. Его отличали подлинная интеллигентность и высокий профессионализм.

Уход Леонида Петровича — невосполнимая утрата не только для семьи и близких, но и для всей научной и педагогической общественности нашей страны и мира. Светлая память о Леониде Петровиче навсегда сохранится в сердцах его учеников и коллег.

Коллектив Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья выражает глубокие соболезнования родным и близким Леонида Петровича Титова.



Адрес редакционно-издательского сектора:
ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск
Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48
E-mail: zdrav1924@gmail.com

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.rnpcmt.by
Учреждение не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.
При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:
для организаций — 749122,
для индивидуальных подписчиков — 74912

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 562 от 09.09.2016, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Заведующая сектором Д. А. Черная
Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь
Прием статей, информация, реклама Т. П. Вронская
Верстка Д. А. Черная

Подписано в печать 10.02.2025. Тираж 873 экз. Зак. 103.
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.