



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№ 10(931)/2024

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974)



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

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)

Главный редактор Алексей Александрович ЩЕРБИНСКИЙ

**Редакционная коллегия:**

РИМАСHEВСКИЙ В. В. (председатель редакционной коллегии)

БЮХЛЕР М. В. (ГЕРМАНИЯ)  
ВАСИЛЕВСКИЙ И. В.  
ВЕКСНЕР С. (США)  
ВОЛотовский И. Д.  
ВОРОБЕЙ А. В.  
ГУРЕВИЧ Г. Л.  
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.  
СОРОКА Н. Ф.  
ТИТОВ Л. П.  
ЧУЧАЛИН А. Г. (РОССИЯ)  
ХОДЖАЕВ А. В.

Отв. секретарь  
Е. М. БИЛЬДЮК

**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.



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924.

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
OF THE REPUBLIC OF BELARUS  
FOUNDATION

№ 10(931)/2024

Journal awarded  
of the Diploma  
of the Supreme Council  
of The BSSR (1974)



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

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.  
GUREVICH G. L.  
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.  
SOROKA N. F.  
TITOV L. P.  
CHUCHALIN A. G. (Russia)  
KHAJAYEU A. V.

**Executive Secretary**  
A. M. BILDZIUK

**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.

## Содержание

### Клиническая медицина

**Макаревич М. Н., Колядич Ж. В., Евмененко А. А., Ядевич И. В.** Алгоритм предоперационного планирования и метод эндоскопического эндоназального хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями околоносовых пазух и полости носа.....4

**Кротков К. О., Валентюкевич В. Н., Якубцевич Р. Э.** Исследование параметров инвазивной гемодинамики на фоне применения экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии в интраоперационном периоде при проведении коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.....14

**Уселенок Г. О., Кирпиченко А. А., Марцинкевич А. Ф., Мартынова Е. В., Мужиченко В. А.** Влияние алкогольной зависимости на скорость реакции и выбор алкоголя в тесте имплицитных ассоциаций.....20

### Лекции и обзоры

**Чиж М. В.** Профилактика обострений подагры в начале уратснижающей терапии у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....29

**Козарезова А. М., Климович Н. Н., Крастелева И. М., Берестень С. А., Печкурова О. Н.** Современные подходы к профилактике и лечению анемии недоношенных (обзор литературы).....37

### Медицинская аккредитация

**Войтеховская А. А., Федорако А. Т.** Проблемы оказания экстренной медицинской помощи в организациях здравоохранения: опыт медицинской аккредитации.....47

### Обмен опытом

**Орлова И. В., Лаптев А. Н., Зозуля П. И., Белая В. Н.** Ограниченная гнойная деструкция легких: этиология, варианты клинического течения, лечение.....55

### Оригинальные исследования

**Орловский Ю. Н., Гаин Ю. М., Владимирская Т. Э., Юрага Т. М., Чернов О. Н.** Патогенетические особенности формирования стриктур билиодигестивных анастомозов при их моделировании в экспериментальных условиях.....69

### Медицина Беларуси в лицах

**Ермалинская-Ковешникова Т. А.** К 95-летию со дня рождения Александра Федоровича Ермалинского, доктора медицинских наук, профессора (1929—1991).....78

## Contents

3

### Clinical medicine

**Makarevich M. N., Kaliadzhich Zh. V., Evmenenko A. A., Yadzevich I. V.** Algorithm of preoperative planning and method of endoscopic endonasal surgical treatment of patients with malignant tumours of the paranasal sinuses and nasal cavity

**Kratkou K. O., Valentyukevich V. N., Yakubtsevich R. E.** Study of invasive hemodynamics during the use of extracorporeal autohemomagnetotherapy in the intraoperative period during coronary artery bypass grafting under artificial circulation

**Usialionak G. O., Kirpichenka A. A., Martsinkevich A. F., Martynava A. V., Muzhychenka U. A.** The effect of alcohol dependence on reaction speed and alcohol choice in the implicit association test

### Lectures and reviews

**Chyzh M. V.** Prevention of gout flares at the start of urate-lowering therapy in patients with cardiovascular disease

**Kozarezova A. M., Klimkovich N. N., Krastsialiova I. M., Berestsen S. A., Pechkurova O. N.** Modern approaches to prevention and treatment of anemia of prematurity (literature review)

### Medical accreditation

**Voytekhovskaya A. A., Fedorako A. T.** Problems of providing emergency medical assistance in healthcare organizations: experience of medical accreditation

### Exchange of experience

**Orlova I. V., Laptev A. N., Zozulya P. I., Belaja V. N.** Limited purulent destruction of the lungs: clinical course options, treatment

### Original research

**Arlouski Y. N., Gain Y. M., Vladimirskaya T. E., Yuraga T. M., Chernov O. N.** Pathogenetic features of formation of strictures of biliodigestive anastomoses during their in experimental modeling

### Belarusian medicine in person

**Ermalinskaya-Koveshnikova T. A.** To the 95th anniversary of the birth Alexander Fedorovitch Ermalinsky, doctor of medical sciences, professor (1929—1991)



М. Н. МАКАРЕВИЧ, Ж. В. КОЛЯДИЧ, А. А. ЕВМЕНЕНКО, И. В. ЯДЕВИЧ

## АЛГОРИТМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ПЛАНИРОВАНИЯ И МЕТОД ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЭНДОНАЗАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ И ПОЛОСТИ НОСА

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Снизить количество осложнений и травматичность оперативного вмешательства при лечении злокачественных опухолей околоносовых пазух и полости носа путем внедрения алгоритма предоперационного планирования и метода эндоскопического эндоназального хирургического лечения с улучшением функциональных и эстетических результатов при сохранении онкологической эффективности.

**Материал и методы.** Разработанный алгоритм предоперационного планирования, основанный на комплексной оценке анатомических структур черепа с использованием мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, состоит из 8 этапов и позволяет индивидуализировать хирургические доступы к околоносовым пазухам и полости носа в зависимости от распространенности опухоли. По разработанному методу эндоскопического эндоназального хирургического лечения, последовательно описывающему технологию выполнения вмешательства и состоящему из 17 этапов, операции проведены 44 пациентам со злокачественными опухолями околоносовых пазух и полости носа.

**Результаты.** Применение предложенного алгоритма предоперационного планирования и метода хирургического лечения позволило минимизировать количество интра- и послеоперационных осложнений и обеспечить радикальное выполнение хирургического вмешательства у 100 % пролеченных пациентов.

**Заключение.** Разработанный алгоритм предоперационного планирования и метод эндоскопического эндоназального хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями околоносовых пазух и полости носа доказали свою эффективность. Они позволили повысить качество хирургических вмешательств, минимизировать риски осложнений и улучшить функциональные и эстетические результаты у пациентов, страдающих злокачественными опухолями околоносовых пазух и полости носа.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли околоносовых пазух и полости носа, предоперационное планирование, эндоскопическое хирургическое лечение.

**Objective.** To reduce the number of complications and traumatic surgical intervention in the treatment of malignant tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity by introducing the algorithm of preoperative planning and the method of endoscopic endonasal surgical treatment, with improved functional and aesthetic results while maintaining oncological efficacy.

**Materials and methods.** The developed algorithm of preoperative planning, based on a comprehensive assessment of the anatomical structures of the skull using multispiral computed tomography and magnetic resonance imaging, consists of 8 stages and allows individualising surgical access to the paranasal sinuses and nasal cavity depending on the extent of the tumor. Endoscopic surgical treatment according to this technique, which includes 17 stages, was applied in 44 patients with malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses.

**Results.** Application of the proposed algorithm of preoperative planning and method of surgical treatment allowed minimising the number of intra- and postoperative complications and ensuring radical surgical intervention in 100 % of treated patients.

**Conclusions.** The developed algorithm of preoperative planning and the method of endoscopic endonasal surgical treatment of patients with malignant tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity proved to be effective. They allowed to improve the quality of surgical interventions, minimise the risks of complications and improve functional and aesthetic results in patients suffering from malignant tumours of the paranasal sinuses and nasal cavity.

**Key words:** malignant tumors of paranasal sinuses and nasal cavity, preoperative planning, endoscopic surgical treatment.

HEALTHCARE. 2024; 10: 4—13

**ALGORITHM OF PREOPERATIVE PLANNING AND METHOD OF ENDOSCOPIC ENDONASAL SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT TUMOURS OF THE PARANASAL SINUSES AND NASAL CAVITY****M. N. Makarevich, Zh. V. Kaliadzich, A. A. Evmenenko, I. V. Yadzevich**

Хирургия околоносовых пазух (ОНП) и полости носа (ПН) занимает область, находящуюся на стыке оториноларингологии, онкологии, нейрохирургии и офтальмологии. Подходы к опухолям смежных локализаций выполняются различными доступами, затрагивая как структуры, традиционно относящиеся к болезням уха, горла и носа, так и внутримозговые структуры, и структуры органа зрения [1].

Существующие на сегодняшний день функциональные подходы к хирургическому лечению опухолей данной локализации являются результатом сложных эволюционных процессов, происходивших в развитии методик внутриносовой хирургии с экстраназальным доступом, и подходов, основанных на эндоскопическом исследовании носа и ОНП. В доступных источниках литературы большая часть публикаций в области хирургии ОНП и ПН касается хирургического лечения воспалительных заболеваний этих анатомических областей [2—10], и лишь относительно небольшой объем публикаций фокусируется на лечении злокачественных опухолей, что связано как с их относительно низкой распространенностью, так и с ограниченным числом медицинских центров, осуществляющих хирургические вмешательства в данной анатомической области, что связано с необходимостью наличия не только высококвалифицированного медицинского персонала, но и специально оборудованных помещений и специализированной медицинской техники и инструментов.

Таким образом, на современном этапе применения эндоназальной хирургии в плоскости лечения злокачественных новообразований существует необходимость разработки методов, которые позволят повысить радикальность хирургического вмеша-

тельства для уменьшения количества рецидивов заболевания и увеличения выживаемости, а также снизить травматичность и последствия хирургического лечения.

**Материал и методы**

Разработанный алгоритм предоперационного планирования включает в себя комплексную оценку анатомических вариантов расположения ключевых структур черепа по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Этот алгоритм, состоящий из 8 этапов, позволил индивидуализировать оперативные доступы к структурам ОНП и ПН и применить различные приемы при оперативных вмешательствах в зависимости от распространенности опухоли.

По разработанному методу 44 пациента со злокачественными новообразованиями ПН и ОНП получили эндоскопическое хирургическое лечение. Метод состоит из 17 этапов, последовательно описывающих технологию выполнения вмешательства.

**Результаты и обсуждение**

Авторами разработан и внедрен алгоритм оценки анатомических вариантов расположения ключевых структур черепа для описания и определения основных проблемных областей в предоперационном планировании хирургического вмешательства у пациентов со злокачественными опухолями ОНП и ПН по данным МСКТ лицевого черепа с внутривенным болюсным контрастным усилением. Для оценки мягкотканых образований применяли МРТ как дополнительный метод обследования с целью определения распространенности опухолевого процесса на твердую мозговую оболочку и ткань мозга.



Применение алгоритма предоперационного планирования хирургического лечения позволило судить о распространенности опухолевого процесса, расположении критически важных анатомических структур, об анатомических областях высокого риска с целью интерпретации анатомии операционного поля для выбора индивидуальной комбинации хирургических приемов и способов лечения, а также для снижения риска интраоперационного повреждения критически важных структур. В свою очередь, применение метода хирургического лечения позволило минимизировать количество интра- и послеоперационных осложнений и обеспечить радикальное выполнение хирургического вмешательства у 100 % пролеченных пациентов исследуемой группы.

Алгоритм предоперационного планирования эндоскопического эндоназального хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями ОНП и ПН состоит из 8 этапов.

1. Оценка анатомии основания черепа, а именно его уровня и симметричности в области переднего отдела решетчатого лабиринта, расположения

ситовидной пластинки, строения обонятельной ямки: глубины в зависимости от высоты латеральных пластинок (ламелл) и угла их наклона (рис. 1). С увеличением глубины обонятельной ямки высота латеральной ламеллы увеличивается, что в большей степени подвергает ее интраоперационному повреждению и травматизации твердой мозговой оболочки и головного мозга.

Асимметрия высоты и угла наклона может увеличить операционный риск, и ее важно исключить или отметить при предоперационной оценке многосрезовой компьютерной томографии.

2. Оценка расположения и целостности медиальной и нижней стенок орбиты, а именно наличие участков пролабирования содержимого орбиты в ОНП или ПН, распространение патологического процесса из ОНП или ПН в орбиту (рис. 2).

Оценка данных критериев необходима для предотвращения интраоперационного повреждения структур орбиты.

3. Оценка строения и формы верхнечелюстных пазух, а именно объем верхнечелюстных пазух, наличие клеток Галлера, уровень прохождения инфраорбитального

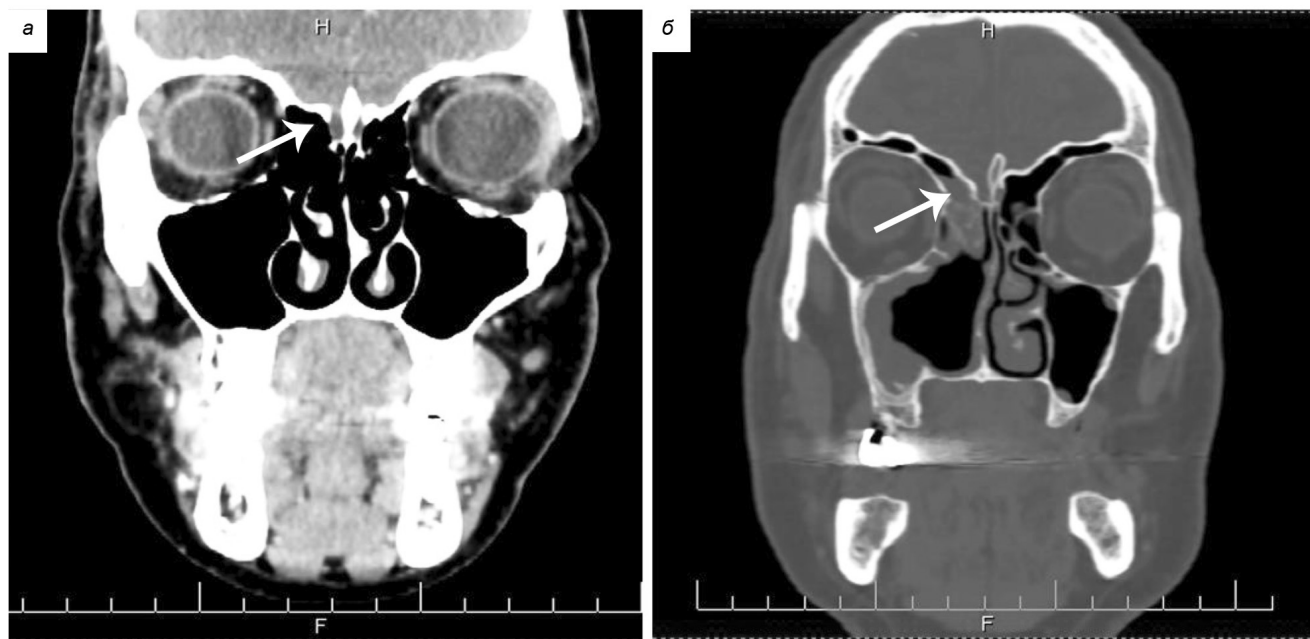


Рис. 1. Оценка анатомии основания черепа: а — симметричное основание черепа; б — асимметричное основание черепа

нерва, уровень дна верхнечелюстной пазухи относительно дна полости носа, наличие дефектов и деформаций ее стенок, гипоплазии/ателектаза с латерализацией крючковидного отростка, средней носовой раковины (рис. 3).

Оценка данных параметров позволяет минимизировать риск осложнений (поврежде-

ние структур орбиты, подвисочной ямки, формирование синоорального соустья).

4. Оценка анатомических особенностей сфеноэтмоидальных клеток (клеток Оноди) (см. рис. 3).

При наличии клеток Оноди они должны быть удалены полностью. При их удалении возможно нарушение целостности

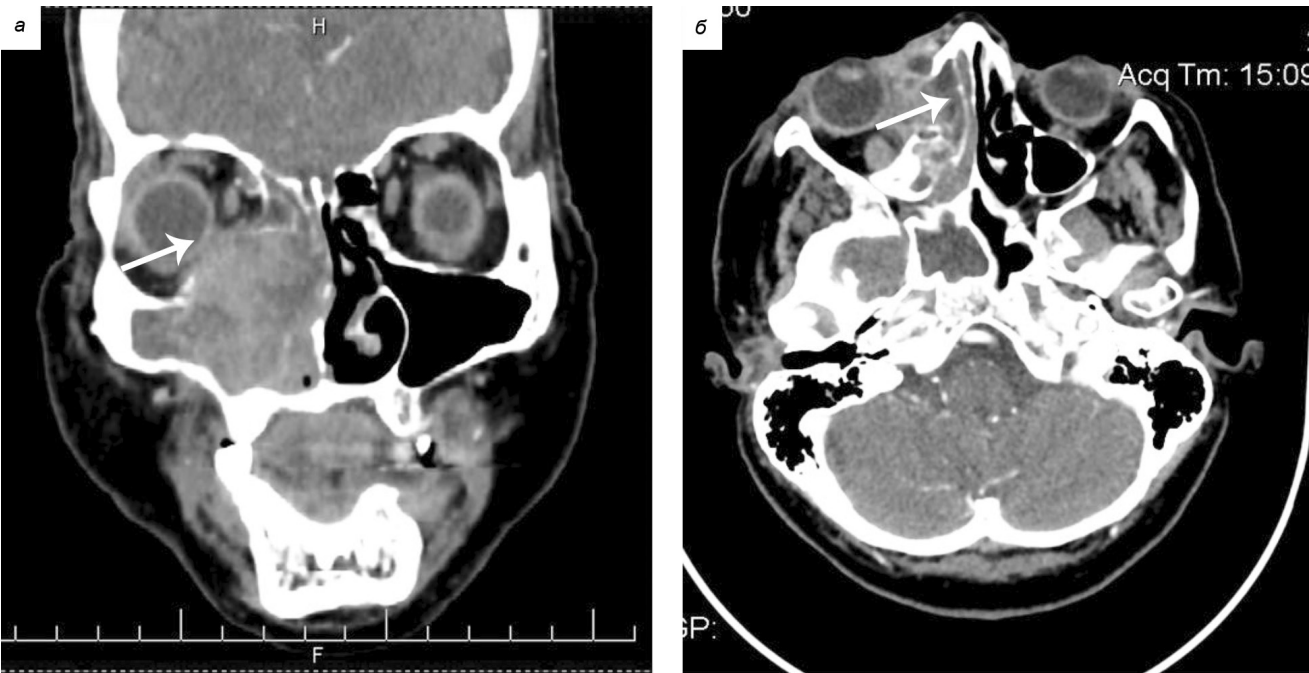


Рис. 2. Оценка расположения и целостности медиальной и нижней стенок орбиты: а — деструкция нижней стенки орбиты; б — деструкция медиальной стенки орбиты

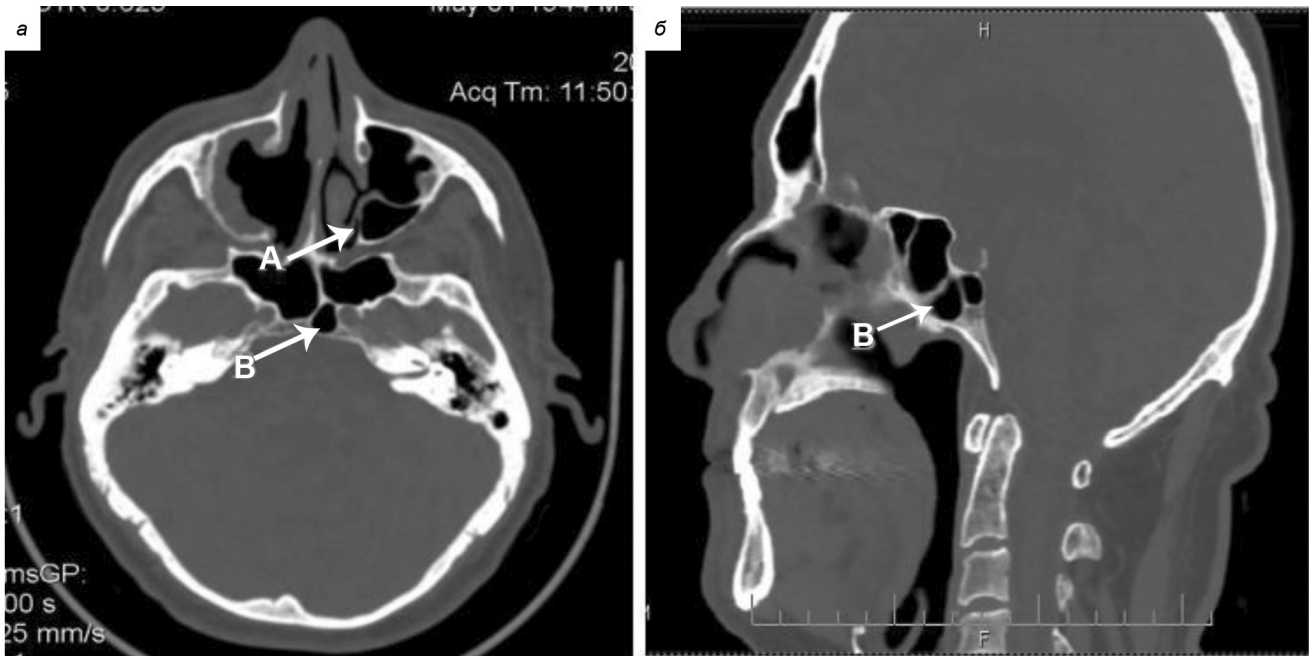


Рис. 3. Оценка верхнечелюстных пазух и сфеноэтмоидальных клеток: А — клетка Галлера (а); В — клетка Оноди (а, б)

задней или латеральных стенок основной пазухи, что увеличивает риск повреждения внутренней сонной артерии и зрительного нерва.

5. Оценка вариантов развития и расположения клиновидной пазухи, конфигурации задней черепной ямки и ее костных ориентиров.

Анатомические варианты клиновидной пазухи определяются степенью пневматизации и положением пневматизированной части относительно гипофиза/турецкого седла: *chonchal* (раковинный тип) — тело клиновидной кости практически полностью образовано губчатой тканью, пазуха резко редуцирована; *presellar* (преселлярный тип) — задняя стенка пазухи соответствует уровню передней стенки гипофизарной ямки; *sellar* (селлярный тип) — полость пазухи проецируется на гипофизарную

ямку; *postsellar* (ретроселлярный тип) — полость пазухи распространяется за спинку турецкого седла (рис. 4).

Чрезмерная пневматизация, встречающаяся при селлярном варианте, может свидетельствовать о расположении зрительного нерва, а также о внутренней сонной артерии внутри клиновидной пазухи (не прикрыты костной стенкой пазухи), что делает эти структуры более уязвимыми для интраоперационных повреждений (рис. 5).

6. Оценка вариантов расположения передних решетчатых артерий.

Передняя решетчатая артерия является ветвью глазной артерии (из бассейна внутренней сонной артерии), которая пересекает основание черепа в переднем решетчатом канале, вне костного канала или на костной «брыжейке» (рис. 6).



Рис. 4. Оценка вариантов развития и расположения клиновидной пазухи:  
а — преселлярный тип; б — селлярный тип; в — ретроселлярный тип



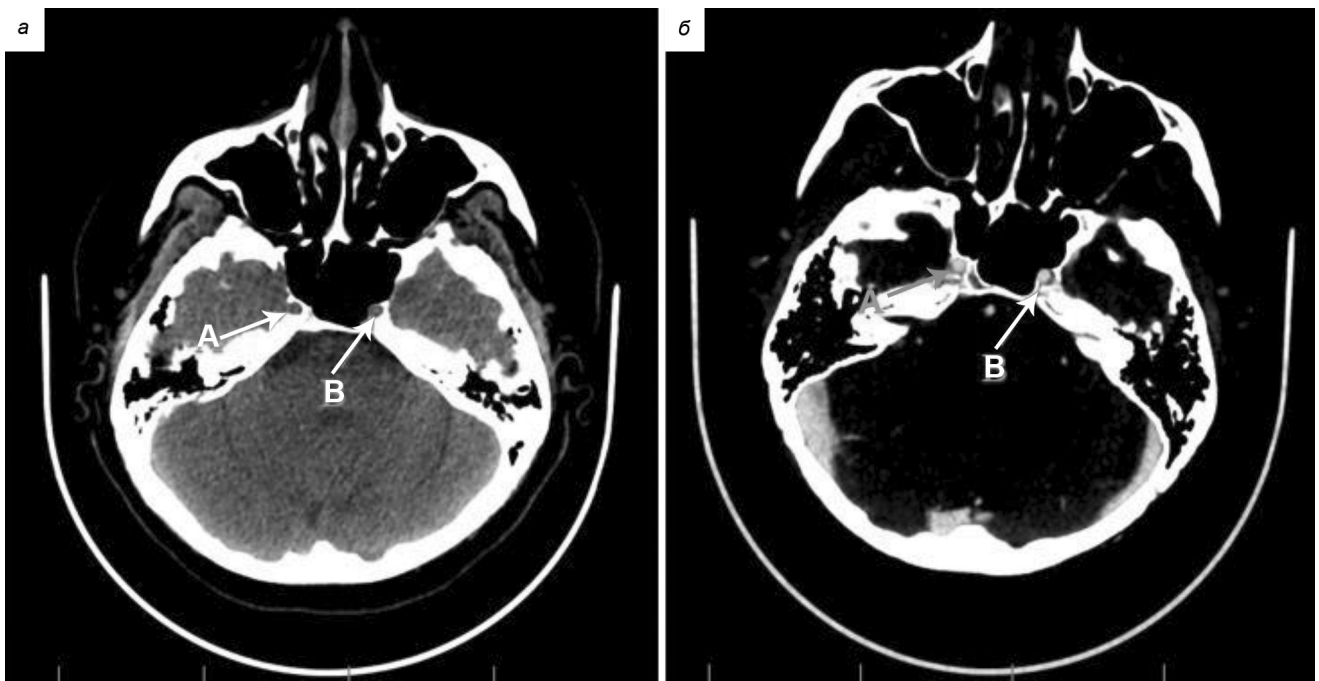


Рис. 5. Оценка вариантов расположения внутренней сонной артерии (а, б):  
А — в костном канале; В — в клиновидной пазухе

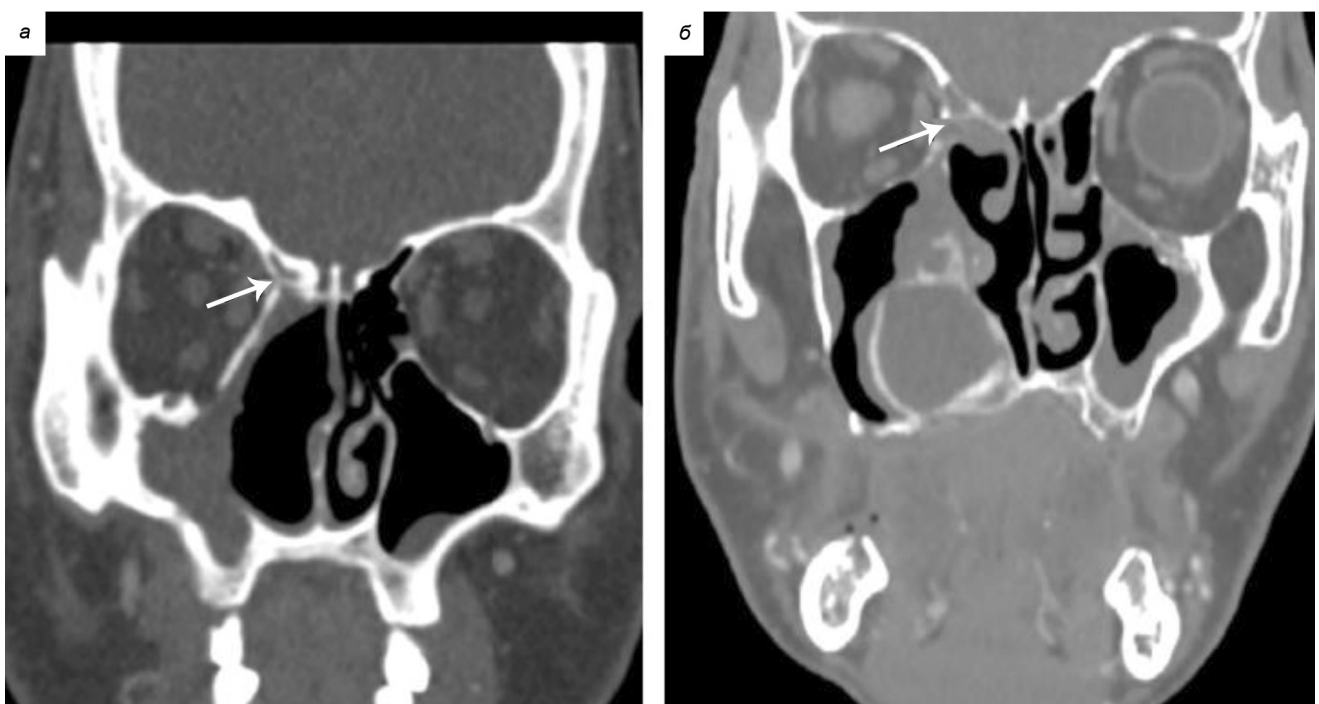


Рис. 6. Оценка вариантов расположения передней решетчатой артерии:  
а — в переднем решетчатом канале; б — вне костного канала

Вероятность повреждения передней решетчатой артерии значительно выше при расположении вне решетчатого канала. Ее повреждение может привести к интраорбитальному кровоизлиянию, формированию напряженной гематомы, ишемии зрительного нерва, некрозу под давлени-

ем и в конечном счете к потере зрения. Вариант расположения решетчатой артерии (интраоперационный вид) представлен далее, на рис. 18.

7. Оценка структур остиомеатального комплекса, а именно типа прикрепления крючковидного отростка к крыше решетчатого

лабиринта (основанию черепа), средней носовой раковине, медиальной стенке орбиты (рис. 7); наличия деформаций средних носовых раковин, их размера и асимметричности.

Оценка данных параметров позволяет избежать интраоперационных осложнений (ликворея, травма орбиты), может потребовать изменения плана операции и модификации оперативного доступа.

8. Оценка передних клеток решетчатого лабиринта, лобного кармана и лобного синуса, а именно наличие клеток *aggenasi*, строение клеток решетчатого лабиринта, супраорбитальных клеток, степень их пневматизации и расположение относительно лобного кармана, расположение самого лобного кармана (латеральное или медиальное), определение угла между ходом лобного кармана и горизонтальной плоскостью, наличие пневматизированной перегородки между лобными пазухами.

Оценка данных структур позволяет избежать интраоперационных осложнений (ликворея, травма орбиты).

Предоперационное планирование по предложенному алгоритму позволяет судить о распространенности опухолевого процесса, интерпретировать анатомию операционного поля, расположение жиз-

ненно важных анатомических структур и области высокого риска и тем самым индивидуализировать оперативные доступы, оптимизировать тактику резекции опухолей и костных структур и, как следствие, избежать интраоперационных осложнений.

В ходе настоящего исследования с использованием предоперационного планирования по предложенному алгоритму определены противопоказания для эндоскопического эндоназального хирургического лечения:

- распространение (инвазия) опухоли в мягкие ткани щеки;
- распространение опухоли в орбиту, требующее экзентерации;
- распространение опухоли в подвисочную ямку;
- распространение опухоли в полость черепа, требующее краниофациальной или краниоорбитальной резекции.

Использование предложенного алгоритма предоперационного планирования в проспективной группе позволило индивидуализировать оперативные доступы, оптимизировать приемы резекций опухолей и костных структур, снизить риск травматизации орбиты и структур полости черепа, что сократило количество интра- и послеоперационных осложнений до 1 (повреждение решетчатой артерии вызвало образование напряженной ретробульбарной гематомы, купировано путем выполнения орбитотомии с декомпрессией и дренированием орбиты). Используя планирование хирургического вмешательства и грамотного отбора пациентов для хирургического лечения, мы добились 100%-го сокращения нерадикально выполненных хирургических вмешательств [11].

Согласно данным литературы, предоперационное планирование является ключевым аспектом успешного хирургического лечения [12], в связи с чем возникает необходимость систематизации подходов оперативной тактики. Авторами статьи разработан алгоритм, представляющий



Рис. 7. Тип прикрепления крючковидного отростка к медиальной стенке орбиты

последовательность выполнения эндоскопической операции пациентам со злокачественными опухолями ОНП и ПН.

Операция выполняется под сбалансированной многокомпонентной эндотрахеальной анестезией.

После введения пациента в наркоз голова укладывается на специальную подушку в виде спасательного круга, голове пациента придается нужное положение в зависимости от анатомической локализации опухолевого поражения (состояние разгибания — при работе на верхних отделах полости носа, решетчатом лабиринте, лобной пазухе; состояние сгибания — при работе на нижних отделах полости носа, верхнечелюстной и основной пазухах). В процессе хирургического вмешательства положение головы может регулироваться. Фиксация и положение головы имеют важное значение.

Медицинская сестра выполняет стандартную хирургическую обработку кожи лица, полость носа промывается раствором антисептика (хлоргексидина биглюконат раствор 0,5 мг/мл), в обе 1/2 полости носа устанавливаются турунды с сосудосуживающим препаратом (нафазолина нитрат 0,5 мг/мл).

Для проведения хирургического вмешательства используются видеоэндоскопическая стойка, микромоторная система с функцией шейвера, а также набор специальных инструментов для эндоскопической эндоназальной хирургии.

При obturации носового хода опухолевыми массами и отсутствии обзора операционного поля после взятия нескольких образцов для патогистологического исследования производится удаление опухолевого компонента из общего носового хода для визуализации операционного поля и анатомических ориентиров (рис. 8, 9\*).

С целью улучшения визуализации операционного поля и анатомических ориентиров, а также для обеспечения хирургического коридора и улучшения возможности манипулирования инструментами в поло-

сти носа производится удаление нижней носовой раковины (рис. 10). Затем производится ревизия полости носа с максимально точным определением зоны роста опухоли.

При распространении опухоли на перегородку носа, отступив от видимых границ во все стороны до 1 см, производится резекция слизистой оболочки на стороне поражения и подлежащего перегородочного хряща с сохранением слизистой оболочки с противоположной стороны, при отсутствии инвазии в нее. В ином случае производится полное/сквозное удаление участка носовой перегородки с опухолью.

При распространении опухоли на дно полости носа производится резекция слизистой оболочки до кости. Участок верхней челюсти, прилежащий к опухоли, резецируется синус-бором, при необходимости до слизистой оболочки твердого неба.

Выполняется идентификация естественного соустья полости носа с верхнечелюстной пазухой для правильного определения положения бумажной пластинки орбиты и анатомического ориентирования (рис. 11).

Далее производится разрез слизистой оболочки латеральной стенки носа по границе перехода на дно полости носа от уровня хоаны до грушевидной апертуры, затем вертикально и вверх до нижнего края орбитальной стенки.

Отделение слизистой оболочки с опухолевым компонентом от костной части медиальной стенки верхнечелюстной пазухи осуществляется при помощи распатора (рис. 12); удаление слизистой оболочки с опухолью — при помощи шейверной системы. Костная часть медиальной стенки верхнечелюстной пазухи резецируется при помощи синус-бора (рис. 13). Производится объединение дна полости носа с дном верхнечелюстной пазухи.

После удаления всей латеральной стенки полости носа получаем широкий обзор и доступ ко всем отделам верхнечелюстной пазухи. С использованием инструментов

\*Рис. 8—21 размещены на вклейке между с. 10 и 11.

для эндоназальной хирургии и шейверной системы производится удаление содержимого и слизистой оболочки из всех ее отделов до костных стенок (рис. 14); при инвазии в костную ткань — резекция пораженного участка, с отступом 0,5 см от видимых границ опухоли, с гистологическим контролем краев отсечения.

Далее визуализируется и резецируется средняя носовая раковина до плеча (аксиллы) (рис. 15).

Поэтапно производится удаление клеток решетчатого лабиринта до основания черепа (задние клетки — решетчатая булла, супрабуллярная и супраорбитальная клетки, лобно-септальная клетка) (рис. 16).

Далее, отступив от верхнего края хоаны 1 см, определяется местоположение передней стенки клиновидной пазухи, естественно, отверстие верифицируется зондом. При помощи синус-бора или кусачек Гаека удаляется передняя стенка основной пазухи: вначале в верхне-нижнем направлении для исключения вероятности повреждения сонных артерий, затем латерально. После этого производится удаление содержимого и всей слизистой оболочки пазухи. При подозрении на опухолевую инвазию костной стенки основной пазухи производится ее резекция алмазным синус-бором с учетом расположения внутренней сонной артерии, кавернозного синуса, оптического нерва и гипофиза (рис. 17).

Используя бумажную пластинку орбиты как латеральный ориентир, основание черепа — как верхнезадний ориентир, а выступ лобного отростка верхнечелюстной кости — как передний ориентир, определяется местоположение лобного кармана. Визуализируются решетчатые артерии (передняя, средняя, задняя) (рис. 18). Если решетчатая артерия располагается не в костном канале, она лигируется.

*Ревизия лобного кармана зондом.* В зависимости от распространенности опухолевого процесса производится поэтапное удаление решетчатых клеток, находящихся на уровне соустья лобной пазухи или

распространяющихся в лобную пазуху с/без его расширения кпереди, путем удаления носолобного выступа. Последовательно визуализируются стенки лобной пазухи, производится удаление содержимого и ее измененных отделов (рис. 19).

При отсутствии инвазии опухоли в орбитальную стенку производится удаление только слизистой оболочки до бумажной пластинки орбиты. При инвазии опухоли в орбитальную стенку тупым концом элеватора надавливают на бумажную пластинку, надламывая ее, отступив примерно 1,5 см во фронтальном направлении от места соединения задних решетчатых клеток и клиновидной пазухи. Производится поднадкостничное удаление медиальной стенки орбиты с сохранением надкостницы со стороны орбиты до основания черепа (рис. 20).

Для визуализации возможных осложнений и удаления костных отломков производится промывание послеоперационной полости растворами антисептиков (3%-й раствор перекиси водорода, хлоргексидина биглюконат раствор 0,5 мг/мл) через канюлю с последующей ревизией послеоперационной полости под контролем оптики 0 град. и 70 град. и ее тампонадой (рис. 21).

## Выводы

1. Разработан алгоритм предоперационного планирования эндоскопического эндоназального хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями околоносовых пазух и полости носа, позволяющий планировать хирургическое вмешательство по данным МСКТ для выбора индивидуальной комбинации хирургических приемов, грамотно интерпретировать анатомию операционного поля с помощью различных классификаций, судить о распространенности опухолевого процесса.

2. С использованием предоперационного планирования по предложенному алгоритму определены противопоказания для эндоскопического эндоназального хирургического лечения: распространение



(инвазия) опухоли в мягкие ткани щеки; распространение опухоли в орбиту, требующее экзентерации; распространение опухоли в подвисочную ямку; распространение опухоли в полость черепа, требующее краниофациальной или краниоорбитальной резекции.

3. Применение предложенного предоперационного планирования позволило минимизировать количество интраоперационных повреждений (до 1 случая из исследуемой группы) за счет оценки расположения жизненно важных анатомических структур и областей высокого риска, обеспечить радикальное выполнение хирургического вмешательства у 100 % пациентов.

4. Визуализация всех анатомических структур, в частности всех ячеек решетчатого лабиринта, лобного кармана, клиновидной пазухи, позволила предотвратить ранение сонной артерии и ее ветвей и максимально тщательно выполнить удаление опухоли, что, в свою очередь, повысило радикальность хирургического вмешательства.

#### Контактная информация:

Макаревич Михаил Николаевич — врач — онколог-хирург.  
Республиканский научно-практический центр онкологии  
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.  
Аг. Лесной, 223040, Минская обл.  
Сл. тел. +375 29 686-56-91.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М. Н. М., Ж. В. К.  
Сбор информации и обработка материала: М. Н. М.,  
А. А. Е., Ж. В. К.  
Написание текста: М. Н. М., Ж. В. К., А. А. Е., И. В. Я.  
Редактирование: М. Н. М., И. В. Я.

Конфликт интересов отсутствует

## ЛИТЕРАТУРА

1. Меркулов, О. А. Трансназальная эндоскопическая хирургия объемных новообразований параназальной локализации и основания черепа у детей (доступы, методики и результаты лечения) : дис. ... д-ра мед. наук / О. А. Меркулов. — М. : ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академ. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, 2019. — 244 с.

2. Swift, A. C. *Contemporary Rhinology: Science and Practice* / A. C. Swift, S. Carrie, C. de Souza. — Switzerland : Springer Nature AG, 2023. — 660 p.

3. Nofal A. A. B., El-Anwar M. W. *The Frontal Sinus Drainage in Relation to Frontal Sinus Surgery* // *Indian. J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2023. — Vol. 75, iss. S1. — P. 661—667.

4. *Sinonasal Outcome After Endoscopic Transnasal Surgery — A Prospective Rhinological Study* / J. Conrad [et al.] // *Operative Neurosurgery.* — 2023. — Vol. 24, iss. 3. — P. 223—231.

5. История хирургии лобной пазухи и современный взгляд на проблему. Ч. 1 / К. Э. Клименко [и др.] // *Вестник оториноларингологии.* — 2023. — Т. 88, № 4. — С. 81—86.

6. История хирургии лобной пазухи и современный взгляд на проблему. Ч. 2 / К. Э. Клименко [и др.] // *Вестник оториноларингологии.* — 2023. — Т. 88, № 5. — С. 76—81.

7. Jacobs, J. B. *100 Years of Frontal Sinus Surgery* // *The Laryngoscope.* — 1997. — Vol. 107, iss. S83. — P. 1—36.

8. Stammberger, H. *Endoscopic Endonasal Surgery — Concepts in Treatment of Recurring Rhinosinusitis. Part II. Surgical Technique* // *Otolaryngol.—head neck surg.* — 1986. — Vol. 94, iss. 2. — P. 147—156.

9. Ramadan, H. H. *History of frontal sinus surgery* // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2000. — Vol. 126, iss. 1. — P. 98—99.

10. Stammberger, H. [Personal endoscopic operative technic for the lateral nasal wall — an endoscopic surgery concept in the treatment of inflammatory diseases of the paranasal sinuses] // *Laryngol. Rhinol. Otol. (Stuttg).* — 1985. — Т. 64, iss. 11. — P. 559—566.

11. Анализ отдаленных результатов лечения пациентов со злокачественными образованиями околоносовых пазух и полости носа с обязательным хирургическим компонентом ретро- и проспективной групп / М. Н. Макаревич [и др.] // *Здравоохранение. Healthcare.* — 2024. — № 8. — С. 4—11.

12. *ENT Residents Benefit from a Structured Operation Planning Approach in the Training of Functional Endoscopic Sinus Surgery* / S. Becker [et al.] // *Medicina (Kaunas, Lithuania).* — 2021. — Vol. 57, № 10. — P. 1062.

Поступила 29.08.2024

Принята к печати 03.09.2024

<sup>1</sup>К. О. КРОТКОВ, <sup>1</sup>В. Н. ВАЛЕНТЮКЕВИЧ, <sup>2</sup>Р. Э. ЯКУБЦЕВИЧ

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ИНВАЗИВНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИИ В ИНТРАОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

<sup>1</sup>Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Цель исследования.** Изучить параметры инвазивной гемодинамики, исследуемые при помощи технологий PiCCO, Flow-Track у пациентов с ишемической болезнью сердца в интраоперационном периоде при проведении коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) на фоне применения экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии (ЭАГМТ).

**Материал и методы.** Все пациенты были разделены на две группы. Группа 1 (17 пациентов) включала стандартное анестезиологическое пособие при КШ в условиях ИК без применения ЭАГМТ. Группа 2 (17 пациентов) включала стандартное анестезиологическое пособие при КШ в условиях ИК с применением ЭАГМТ. У пациентов двух групп оценивали показатели среднего артериального давления (СрАД), дозы вазопрессорной поддержки. У пациентов группы 2 изучали параметры сердечного индекса (СИ), сердечного выброса (СВ), индекс ударного объема (ИУО), вариабельность ударного объема (ВУО). Для каждого пациента индивидуально рассчитывали относительное изменение данных параметров. Далее при помощи программного обеспечения Statistica 10 (Statsoft Inc., USA) проводили дескриптивный анализ полученных данных (Me [25 %; 75 %]). Значимость результатов оценивали методом зависимых признаков с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). При сравнении независимых групп с отличным от нормального распределением значений одного или двух количественных признаков использовали непараметрический метод — U-критерий Манна — Уитни (Mann — Whitney U-test).

**Результаты.** При использовании ЭАГМТ в дополнение к стандартному анестезиологическому пособию наблюдали статистически значимое увеличение СрАД, СИ, СВ, ИУО, ВУО, а также относительное изменение данных параметров. Статистически отмечено уменьшение вазопрессорной поддержки в группе 2. В группе 1 выявлено статистически значимое увеличение длительности операции.

**Выводы.** Применение ЭАГМТ способствует улучшению ключевых гемодинамических параметров и доказывает свою эффективность и безопасность в интраоперационном периоде при проведении реваскуляризации миокарда в условиях ИК. Стоит отметить статистически значимое снижение вазопрессорной поддержки.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, искусственное кровообращение, магнитная обработка крови, экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия, инвазивная гемодинамика.

**Objective.** To study the parameters of invasive hemodynamics, investigated using PiCCO, Flow-Track technologies in patients with ischemic heart disease in the intraoperative period during coronary artery bypass grafting (CABG) under artificial circulation (AC) with extracorporeal autohemomagnetic therapy (EAHMT).

**Materials and methods.** All patients were divided into two groups. Group 1 (17 patients) included standard anesthesia for CABG under AC without the use of EAHMT. Group 2 (17 patients) included standard anesthesia for CABG under AC with the use of EAHMT. In patients of the two groups, the parameters of mean arterial pressure (MAP), dose of vasopressor support were assessed. In patients of group 2, the parameters of cardiac index (CI), cardiac output (CO), stroke volume index (SVI), stroke volume variability (SVV) were studied. The relative change in these parameters was calculated individually for each patient. Then, using Statistica 10 software (Statsoft Inc., USA), a descriptive analysis of the obtained data was performed (Me [25 %; 75 %]). The significance of the results was assessed using the dependent variables method with the nonparametric Wilcoxon test. When comparing independent groups with non-normal distribution of one or two quantitative variables, a nonparametric method was used — the Mann — Whitney U-test.

**Results.** When using EAHMT in addition to standard anesthesia, a statistically significant increase in MAP, CI, CO, SVI, SVV, as well as a relative change in these parameters were observed. A statistically significant decrease in vasopressor support was noted in group 2. A statistically significant increase in the duration of the operation was revealed in group 1.

**Conclusions.** The use of EAHMT improves key hemodynamic parameters and proves its effectiveness and safety in the intraoperative period during myocardial revascularization under AC conditions. It is worth noting a statistically significant decrease in vasopressor support.

**Key words:** ischemic heart disease, artificial blood circulation, magnetic blood treatment, extracorporeal autohemomagnetic therapy, invasive hemodynamics.

HEALTHCARE. 2024; 10: 14—19  
STUDY OF INVASIVE HEMODYNAMICS DURING THE USE OF EXTRACORPOREAL AUTOHEMOMAGNETOTHERAPY IN THE INTRAOPERATIVE PERIOD DURING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING UNDER ARTIFICIAL CIRCULATION  
K. O. Kratkou, V. N. Valentyukevich, R. E. Yakubtsevich

В настоящее время для коррекции нестабильной гемодинамики в кардиоанестезиологии применяют множество лекарственных средств различных групп (инотропы, вазопрессоры, антиаритмики). Эти препараты, являясь медикаментозным методом коррекции гемодинамических нарушений, не лишены различного рода побочных эффектов. Но интересен тот факт, что практически все кардиохирургические операции требуют вазопрессорной поддержки. Одним из таких препаратов является «Норадреналин». Данный вазопрессор может потребоваться как сразу после индукции в наркоз, так и после этапа искусственного кровообращения (ИК). Таким образом, существует проблема в увеличении дозы норадреналина после этапа ИК. В настоящем исследовании авторы ставят перед собой задачу в поиске возможных методов коррекции данного феномена. Предполагаем, что метод экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии (ЭАГМТ) может снизить дозу норадреналина. В последнее время существуют данные о применении ЭАГМТ как вспомогательного метода поддержки параметров гемодинамики [1; 2], несмотря на имеющиеся данные о коррекции инвазивно измеренного артериального давления (АД), представляет большой интерес детально изучить параметры инвазивной гемодинамики на фоне ЭАГМТ.

Материал и методы

Дизайн исследования соответствовал проспективному рандомизированному исследованию. Были исследованы длительность операции, время ИК, время ишемии миокарда, интраоперационный баланс жидкости, а также следующие параметры инвазивной гемодинамики: среднее АД (СрАД), сердечный индекс (СИ), сердечный выброс (СВ), индекс ударного объема (ИУО), вариабельность ударного объема (ВУО) у 34 пациентов с ишемической болезнью сердца, находившихся на стационарном лечении в отделении анестезиологии и реанимации № 1 УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр», которым проводили оперативное вмешательство по реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование (КШ) в условиях ИК). Всех пациентов разделили на две группы. Группа 1 (17 пациентов) включала стандартное анестезиологическое пособие при КШ в условиях ИК без применения ЭАГМТ. Группа 2 (17 пациентов) включала стандартное анестезиологическое пособие при КШ в условиях ИК с применением ЭАГМТ. По полу, возрасту, показателю ИМТ пациенты были сопоставимы (табл. 1). По структурному, функциональному состоянию левого желудочка, дооперационному, интраоперационному применению препаратов пациенты также были сопоставимы.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 Me [25 %; 75 %]	Группа 2 Me [25 %; 75 %]	p
Возраст, лет	64,0 [50,0; 68,0]	63,0 [58,0; 71,0]	+0,375281
Рост, см	172,0 [170,0; 175,0]	174,0 [170,0; 179,0]	+0,339392
Вес, кг	80,0 [80,0; 90,0]	92,0 [80,0; 101,0]	+0,2054
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,68 [25,3; 30,45]	30,19 [26,39; 32,32]	+0,3223

П р и м е ч а н и е: + — уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе МОК (критерий Манна — Уитни).



Воздействие магнитного поля на кровь осуществляли с помощью аппарата NemoSPOK (ОДО «Магномед», Беларусь). Процедура ЭАГМТ была выполнена 17 пациентам по следующей методике: во время этапа ИК после введения первого кардиоплегического раствора в зазор излучателя индуктора аппарата магнитного воздействия помещали «артериальную красную» (магистраль сброса с артериального фильтра) линию магистралей экстракорпорального контура (в данном случае — контура ИК). На этапе циркуляции крови через артериальную линию аппарата ИК на 30 мин включали аппарат магнитной обработки крови (МОК) в рабочий режим с заранее заданными характеристиками магнитного поля (режим — Н8, Lev — 100 %). Кровь обрабатывалась в момент ее циркуляции по системе, объемная скорость составляла от 0,3 до 0,7 л/мин. В это время на индуктор аппарата МОК подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризуется изменением тока по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом МОК между полюсами индуктора, составляла  $140 \pm 10$  мТл.

В группе 1 при помощи систем мониторинга Draeger Infinity Delta (Германия), Mindray Benevision (Китай) после катетеризации *a. radialis dextra/sinistra*, *v. jugularis interna dextra/sinistra* изучали показатели СрАД. Данный параметр изучали на двух этапах проведения оперативного вмешательства: через 10 мин после введения расчетной дозы протамина (0,8—1,0 мг протамин сульфата на каждые 100 ЕД (1 мг) гепарина, средняя скорость введения протамин сульфата составляла 1000 мг/ч); далее вычисляли по формуле:  $\text{СрАД} = \text{ДАД} + 1/3 (\text{САД} - \text{ДАД})$  (ДАД — диастолическое АД; САД — систолическое АД) [3; 4]. Индивидуальное относительное изменение СрАД рассчитывали по формуле:  $\text{СрАД} (\%) = (\text{СрАД через 10 мин после введения расчетной дозы протамин} - \text{СрАД через 10 мин после ин-$

дукции в наркоз)/СрАД через 10 мин после индукции в наркоз  $\times 100$  %.

В группе 2 при помощи систем мониторинга Mindray Benevision (Китай), EV 1000 (США) после катетеризации *a. radialis dextra* или *sinistra*, *a. femoralis dextra* или *sinistra*, *v. jugularis interna dextra* или *sinistra* и проведения транспульмональной термодилуции изучали показатели инвазивной гемодинамики: СрАД, СИ, СВ, ИУО, ВУО на двух этапах проведения оперативного вмешательства: через 10 мин после введения расчетной дозы протамин (0,8—1,0 мг протамин сульфата на каждые 100 ЕД (1 мг) гепарина, средняя скорость введения протамин сульфата составляла 1000 мг/ч) [4]. Для каждого пациента группы 2 индивидуально рассчитывали относительное изменение сердечного индекса по формуле:  $\text{СИ} (\%) = (\text{СИ через 10 мин после введения расчетной дозы протамин} - \text{СИ через 10 мин после индукции в наркоз})/\text{СИ через 10 мин после индукции в наркоз} \times 100$  %. Относительное изменение СВ каждого пациента вычисляли по формуле:  $\text{СВ} (\%) = (\text{СВ через 10 мин после введения расчетной дозы протамин} - \text{СВ через 10 мин после индукции в наркоз})/\text{СВ через 10 мин после индукции в наркоз} \times 100$  %. Относительное изменение ИУО каждого пациента вычисляли по формуле:  $\text{ИУО} (\%) = (\text{ИУО через 10 мин после введения расчетной дозы протамин} - \text{ИУО через 10 мин после индукции в наркоз})/\text{ИУО через 10 мин после индукции в наркоз} \times 100$  %. Относительное изменение ВУО каждого пациента вычисляли по формуле:  $\text{ВУО} (\%) = (\text{ВУО через 10 мин после введения расчетной дозы протамин} - \text{ВУО через 10 мин после индукции в наркоз})/\text{ВУО через 10 мин после индукции в наркоз} \times 100$  %. Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью лицензионной программы Statistica 10 (Statsoft Inc., США). Медианами (Me) и интерквартильными размахами (значения 25-го и 75-го перцентилей) выражали величины, распределение которых было отличным от нормального.



Для проверки нормальности численных данных использовали критерий Шапиро — Уилка. Значимость результатов оценивали методом зависимых признаков с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). При сравнении независимых групп с отличным от нормального распределением значений одного или двух количественных признаков использовали непараметрический метод — U-критерий Манна — Уитни. Критический уровень статистической значимости принимали за  $p < 0,05$ .

Представленное исследование проводилось с разрешения этической комиссии УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр».

Результаты и обсуждение

В группе 2 наблюдалось статистически значимое снижение длительности операции по сравнению с группой 1 (табл. 2). По остальным показателям статистической разницы не выявлено.

При исследовании потребности в норадреналине в группе 1 статистически зна-

чимого увеличения дозы норадреналина не отмечалось. На первом этапе исследования норадреналин потребовался 9 пациентам, на втором этапе — 13 пациентам. В группе 2 наблюдали потребность в норадреналине у 9 пациентов как на первом этапе исследования, так и на втором. Статистически наблюдалось снижение дозы норадреналина на втором этапе исследования с 0,05 до 0,03 мкг/кг/мин по сравнению с группой 1 (табл. 3). Инотропную поддержку в интраоперационном периоде у исследуемых пациентов не применяли.

В группе 2 при изучении параметров инвазивной гемодинамики наблюдалось статистически значимое увеличение СИ, СВ, ИУО, ВУО. Стоит отметить, что произошло увеличение относительных изменений практически всех исследуемых параметров, за исключением ВУО (табл. 4).

При анализе СрАД в группе 1 выявлено статистически значимое снижение не только данного показателя, но и его относительного изменения на втором этапе

Таблица 2

Характеристика этапа искусственного кровообращения

Показатель	Группа 1 Me [25 %; 75 %]	Группа 2 Me [25 %; 75 %]	p
Время ишемии миокарда, мин	71 [53,0; 80,0]	59 [51,0; 68,0]	+0,274293
Время ИК, мин	107 [85,0; 121,0]	91 [83,0; 107,0]	+0,245085
Длительность операции, мин	325 [300,0; 380,0]	285 [270,0; 300,0]	<b>+0,013071</b>
Баланс, мл	+1700 [+1400; +2350]	+1800 [+1300; +2000]	+0,453574

П р и м е ч а н и я. 1. + — уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе МОК (критерий Манна — Уитни).  
2. Выделенное жирным шрифтом значение p — различие достоверно.

Таблица 3

Применение норадреналина (мкг/кг/мин) в интраоперационном периоде

Этап исследования	Группа 1 Me [25 %; 75 %]	p	Группа 2 Me [25 %; 75 %]	p
Через 10 мин после индукции в наркоз	0,05 [0,05; 0,05] n = 9	—	0,05 [0,05; 0,05] n = 9	+0,113492
Через 10 мин после введения расчетной дозы протамина	0,05 [0,05; 0,1] n = 13	0,074736*	0,03 [0,02; 0,05] n = 9	<b>0,043115*</b> <b>+0,020767</b>

П р и м е ч а н и я. 1. \* — уровень p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона).  
2. + — уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе МОК (критерий Манна — Уитни).  
3. Выделенные жирным шрифтом значения p — различие достоверно.

исследования. В группе 2 показатель СрАД и его относительное изменение статистически не увеличились по сравнению с первым этапом исследования, но они статистически больше, чем в группе 1 на втором этапе исследования (табл. 5).

Таким образом, вышеизложенные результаты демонстрируют, что ЭАГМТ может применяться как дополнительный метод поддержки интраоперационной гемодинамики после этапа ИК при проведении реваскуляризации миокарда, как вспомо-

гательный метод коррекции гемодинамических осложнений, в том числе снижения и коррекции доз вазопрессорной поддержки. Гемодинамических осложнений при проведении методики ЭАГМТ в процессе исследования зафиксировано не было. Одной из основной задач кардиоанестезиолога интраоперационно является поддержание и оптимизация стабильной гемодинамики. Согласно данному и предыдущим исследованиям авторами было доказано, что в качестве дополнительного

Таблица 4

Динамика изменения показателей центральной гемодинамики у пациентов с ишемической болезнью сердца

Показатель	Этап исследования	Me [25 %; 75 %]	p
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	через 10 мин после индукции в наркоз	2,20 [2,01; 2,56]	—
	через 10 мин после введения расчетной дозы протамина	2,97 [2,55; 3,40]	<b>0,000846*</b>
Относительное изменение СИ, %	по окончании операции	+26,87 [13,6; 35,8]	—
СВ, л/мин	через 10 мин после индукции в наркоз	4,62 [4,1; 4,9]	—
	через 10 мин после введения расчетной дозы протамина	5,94 [4,7; 6,7]	<b>0,000713*</b>
Относительное изменение СВ, %	по окончании операции	+26,84 [14,63; 35,61]	—
ИУО, мл/м <sup>2</sup>	через 10 мин после индукции в наркоз	34,0 [32,0; 39,0]	—
	через 10 мин после введения расчетной дозы протамина	38,0 [35,0; 46,0]	<b>0,015086*</b>
Относительное изменение ИУО, %	по окончании операции	+11,76 [1,75; 39,39]	—
ВУО, %	через 10 мин после индукции в наркоз	12,50 [10,5; 14,5]	—
	через 10 мин после введения расчетной дозы протамина	10,0 [7,0; 12,0]	<b>0,009182*</b>
Относительное изменение ВУО, %	по окончании операции	-31,67 [-41,05; -9,40]	—

П р и м е ч а н и я. 1. \* — уровень p по отношению к первому этапу исследования (критерий Вилкоксона).  
2. Выделенные жирным шрифтом значения p — различие достоверно.

Таблица 5

Изменение среднего артериального давления

Показатель	Этап исследования	Группа 1 Me [25 %; 75 %]	p	Группа 2 Me [25 %; 75 %]	p
СрАД, мм рт. ст	через 10 мин после индукции в наркоз	72,3 [65,67; 76,0]	—	67,0 [63,0; 77,0]	+0,495846
	через 10 мин после введения расчетной дозы протамина	64,33 [60,33; 69,33]	<b>0,004456*</b>	70,0 [66,0; 76,0]	0,652918* <b>+0,037590</b>
Относительное изменение СрАД, %	по окончании операции	-9,64 [-20,28; -1,851]	—	+1,85185 [-9,589; 22,03]	<b>+0,031423</b>

П р и м е ч а н и я. 1. \* — уровень p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона).  
2. + — уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе МОК (критерий Манна — Уитни).  
3. Выделенные жирным шрифтом значения p — различие достоверно.

метода профилактики гемодинамических нарушений может применяться метод ЭАГМТ. По результатам настоящего исследования можно утверждать о положительном влиянии данной методики на СрАД, СИ, СВ, ИУО, ВУО.

### В ы в о д ы

1. Применение ЭАГМТ позволило улучшить основные параметры центральной гемодинамики (СрАД, СИ, СВ, ИУО, ВУО), а также относительные изменения данных показателей.

2. На фоне проведения стандартного анестезиологического пособия с применением ЭАГМТ отмечено статистически значимое снижение вазопресорной поддержки в виде уменьшения дозы норадреналина.

3. ЭАГМТ не влияет отрицательно на время ишемии миокарда, время ИК.

4. ЭАГМТ может являться дополнительным фактором уменьшения длительности оперативного вмешательства.

5. Применение ЭАГМТ в комплексе со стандартным анестезиологическим протоколом проведения анестезии показало свою безопасность при оперативных вмешательствах по реваскуляризации миокарда.

### Контактная информация:

Кротков Кирилл Олегович — врач — анестезиолог-реаниматолог. Гродненский областной клинический кардиологический центр. Ул. Болдина, 9, 230030, г. Гродно. Сл. тел. +375 29 843-02-45.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: К. О. К., В. Н. В., Р. Э. Я.  
Сбор информации и обработка материала: К. О. К.  
Статистическая обработка данных К. О. К.  
Написание текста: К. О. К.  
Редактирование: Р. Э. Я.

Конфликт интересов отсутствует.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кротков, К. О. Применение метода экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии с целью коррекции гемодинамических нарушений в интраоперационном периоде при проведении коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / К. О. Кротков, В. Н. Валентюкевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2024. — Т. 22, № 1. — С. 51—55.

2. Изменение среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений у пациентов с ишемической болезнью сердца при выполнении коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения при наличии полиморфизмов как потенциальных факторов гемодинамических нарушений / К. О. Кротков [и др.] // Здравоохранение. — 2024. — № 7. — С. 4—13.

3. DeMers, D. Physiology, Mean Arterial Pressure / D. DeMers, D. Wachs // StatPearls. Treasure Island (FL). — 2023. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538226/>. — Date of access: 06.09.2024.

4. Островский, Ю. П. Кардиохирургия. Справочник / Ю. П. Островский, А. В. Валентюкевич, А. С. Жигалкович. — М. : Мед. лит., 2014. — 512 с.

Поступила 09.09.2024

Принята к печати 12.09.2024

Г. О. УСЕЛЕНОК, А. А. КИРПИЧЕНКО, А. Ф. МАРЦИНКЕВИЧ,  
Е. В. МАРТЫНОВА, В. А. МУЖИЧЕНКО

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ НА СКОРОСТЬ РЕАКЦИИ  
И ВЫБОР АЛКОГОЛЯ В ТЕСТЕ ИМПЛИЦИТНЫХ АССОЦИАЦИЙ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

**Цель исследования.** Изучить имплицитные ассоциации у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

**Материал и методы.** В исследование включены 423 практически здоровых участника, а также 263 пациента наркологического отделения УЗ «Витебский областной клинический центр психиатрии и наркологии» и граждане, пребывающие в лечебно-трудовом профилактории № 4 г. Витебска. Статистическую обработку результатов проводили в среде R версии 4.3.3.

**Результаты.** Выделены паттерны пациентов с синдромом зависимости от алкоголя: высокая длительность касания и снижение скорости реакции. Индекс IAT для лиц контрольной группы составил  $0,54 \pm 0,34$ , а для исследуемых групп (1-й и 2-й) пациентов —  $0,87 \pm 0,27$  и  $0,78 \pm 0,42$  соответственно, что свидетельствует о более сильной ассоциации категории «Алкоголь» с положительными эмоциями, чем категории «Фрукты», во всех исследуемых группах. Вместе с тем величина индекса IAT в группах пациентов отличалась статистически значимо ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Полученные результаты отражают неосознанное восприятие алкоголя в различных группах и в совокупности с другими нейропсихологическими методами могут быть использованы для скрининг-диагностики и раннего выявления аддиктивного поведения.

**Ключевые слова:** нейропсихология, тест имплицитных ассоциаций, диагностика, синдром алкогольной зависимости.

HEALTHCARE. 2024; 10: 20—28  
THE EFFECT OF ALCOHOL DEPENDENCE ON REACTION SPEED AND ALCOHOL CHOICE  
IN THE IMPLICIT ASSOCIATION TEST  
G. O. Usalionak, A. A. Kirpichenka, A. F. Martsinkevich, A. V. Martynava, U. A. Muzhychenka

**Objective.** To study implicit associations in patients with alcohol dependence syndrome.

**Materials and methods.** The study included 423 practically healthy participants, as well as 263 patients of the narcology department of the Vitebsk regional clinical center of psychiatry and narcology and citizens staying in the treatment and labor preventorium № 4 of Vitebsk. Statistical processing of the results was carried out in the R environment version 4.3.3.

**Results.** The patterns of patients with alcohol dependence: high duration of touch and decreased reaction speed were identified. The IAT index for individuals in the control group was  $0.54 \pm 0.34$ , and for groups of patients —  $0.87 \pm 0.27$  and  $0.78 \pm 0.42$ , indicating a stronger association of «alcohol» with positive emotions than «fruit» in all groups studied. At the same time, the value of IAT index in the patient groups differed statistically significantly ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The findings provide information about the structure of alcohol perception in different groups, but the results can also be used to build refined models that will be used not only to study patient preferences after admission to a drug treatment unit, but also to prevent possible addictive behavior.

In conjunction with other neuropsychological diagnostic methods, the IAT test can be used for screening diagnosis and early detection of alcohol dependence.

**Key words:** neuropsychology, implicit association test, diagnostics, alcohol dependence syndrome.

Когда речь заходит об алкогольной зависимости, диагностика и определение рисков являются ключевыми факторами для успешного лечения и предотвращения осложнений данного заболевания. В настоящее время постановка диагноза «синдром зависимости от алкоголя» осуществляет-

ся врачом — психиатром-наркологом на основании клинического интервьюирования, согласно критериям Международной классификации болезней (МКБ-10) [1]. Диагноз ставится при наличии трех и более «больших» симптомов, присутствующих на протяжении года: непреодолимая тяга



к алкоголю, изменение толерантности, утрата контроля, похмельный синдром, продолжение употребления, несмотря на очевидные вредные последствия, забывание альтернативных интересов. Таким образом, диагноз алкогольной зависимости, как и любое другое заболевание, ставится на основании критериев, установленных в МКБ. Для скрининга наличия проблем, связанных с алкоголем, используют психометрические опросники, такие как AUDIT, CAGE, MAST [2—4]. Однако данные методики не обладают достаточно высокой чувствительностью для определения прогресса алкогольной болезни. Выявление проблемного потребления алкоголя на донологическом уровне может успешно осуществляться при помощи нейропсихологических методик, таких как тест имплицитных ассоциаций [5].

Имплицитный ассоциативный тест (IAT) — это метод измерения автоматической ассоциации между двумя понятиями. Он был разработан Э. Гринвальдом и М. Банаджи в 1998 г. IAT используют для изучения стереотипов, предрассудков и других автоматических ассоциаций, которые могут влиять на поведение и мышление человека. В диагностике лиц с алкогольной зависимостью тест IAT может помочь выявить латентные пристрастия к алкоголю. Некоторые люди скрывают свои проблемы с алкоголем или не осознают их наличие, что затрудняет диагностику. Кроме того, использование нейропсихологических тестов может помочь в дифференциальной диагностике пациентов с алкогольной зависимостью при наличии других психических и поведенческих расстройств, так как некоторые из них могут проявляться симптомами, которые напоминают признаки алкоголизма. Использование IAT также имеет высокий потенциал в мониторинге процесса лечения и анализа его эффективности. Повторное проведение теста в течение лечения может помочь отслеживать изменения имплицитных установок и оценить

эффективность применяемых методов лечения. Таким образом, использование нейропсихологических тестов в дополнение к критериям (МКБ) может упростить как диагностику алкогольной зависимости, так и курацию пациентов.

Ранее при анализе результатов теста IAT получены данные, которые использовали для разработки инструкции [6]. Вместе с тем после прохождения теста многие из респондентов контрольной группы жаловались на сложность восприятия информации в текстовой форме. Также было отмечено, что пациенты исследуемой группы в последних блоках теста значительно снижали скорость прохождения теста.

Исходя из наших возможностей, была разработана новая версия теста IAT, в которой используются картинки вместо текста: стимулы категории «Алкоголь» (водка, пиво, вино и др.) были заменены на соответствующие им изображения, сгенерированные во избежание нарушения авторских прав нейросетью Midjourney. Однако при создании изображений, соответствующих категории «Напитки», визуально их затруднительно было отличить от изображений алкоголя. Так, например, для пар «водка — вода», «вино — морс», «пиво — сок» требовалось некоторое время для распознавания. Поэтому в настоящем исследовании вместо категории «Напитки» использовали категорию «Фрукты». Текстовые стимулы «Плохо» и «Хорошо» были заменены сгенерированными изображениями людей, выражающих положительные и отрицательные эмоции (улыбки и гримасы).

Основываясь на вышеизложенном материале, выполнено исследование имплицитных ассоциаций у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

### Материал и методы

Данное исследование основывается на принципах, изложенных в Хельсинкской декларации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования»,

представленной Всемирной медицинской ассоциацией. Соблюдены все этические стандарты по отношению к участникам, поскольку были использованы методы диагностики и лечения, зарегистрированные и разрешенные для применения. Исследование проводили в строгом соответствии с протоколом GCP (good clinical practice) и нормативными требованиями для обеспечения прав, безопасности и благополучия участников. Все эти аспекты регулировались этическими принципами, сформулированными в Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

В исследование теста имплицитных ассоциаций включены 423 практически здоровых участника контрольной группы, а также 263 пациента наркологического отделения УЗ «Витебский областной клинический центр психиатрии и наркологии» и граждане, пребывающие в лечебно-трудовом профилактории № 4 г. Витебска с диагнозом «синдром зависимости от алкоголя» (F10.2), который был поставлен при наличии трех из шести критериев, возникавших в течение некоторого времени в течение года:

1. Сильное желание или чувство труднопредодолимой тяги к приему алкоголя.
2. Сниженная способность контролировать прием алкоголя.
3. Состояние отмены или абстинентный синдром.
4. Повышение толерантности к эффектам алкоголя.
5. Поглощенность употреблением алкоголя.
6. Продолжающееся употребление алкоголя вопреки явным признакам вредных последствий.

Респондентов в зависимости от тяжести заболевания разделили на две группы. В 1-ю группу включили пациентов, имевших хотя бы два из критериев № 1, 2, 4, 6. Если пациенты, кроме того, обнаруживали как минимум один из двух оставшихся критериев (№ 3 или 5), то их относили ко 2-й группе.

Средний возраст пациентов контрольной группы составил  $35,82 \pm 9,37$  года, пациентов 1-й группы —  $35,02 \pm 9,61$ , пациентов 2-й группы —  $42,92 \pm 9,19$  года.

Участников исключали из исследования в случае наличия когнитивных нарушений, вызванных умственной отсталостью или органическим поражением центральной нервной системы, эндогенных психических расстройств, серьезных соматических заболеваний, регулярного употребления психоактивных веществ, за исключением никотина и алкоголя, а также в случае отказа от участия в исследовании.

При прохождении теста респонденту представляли графические стимулы следующих категорий (рис. 1):

1. «Алкоголь» — «Фрукты».
2. «Улыбки» — «Гримасы».
3. «Алкоголь или Улыбки» — «Фрукты или Гримасы».
4. «Алкоголь или Улыбки» — «Фрукты или Гримасы».
5. «Гримасы» — «Улыбки».
6. «Алкоголь или Гримасы» — «Фрукты или Улыбки».
7. «Алкоголь или Гримасы» — «Фрукты или Улыбки».



Рис. 1. Примеры изображения для категорий «Алкоголь», «Фрукты», «Улыбки», «Гримасы»

Респонденту предлагали отнести изображение к определенной категории, причем вначале теста категории алкоголя и положительных эмоций находились вместе, а на последних этапах разносились по разные стороны экрана. Таким образом оценивали время реакции на сочетания «Алкоголь — Улыбки» и «Алкоголь — Гримасы», которое свидетельствует о выраженности подсознательных установок.

Статистическую обработку результатов проводили в среде R версии 4.3.3 [7]. Оценку распределения изучаемых показателей выполняли с использованием критерия Шапиро — Уилка, после чего применяли процедуру тестирования на основе ANOVA или H-критерия Краскела — Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий проводили дополнительный post-hoc анализ с применением методов Тьюки или Данна и коррекцией Бенджамини — Йекутиели. Для определения влияния фактора возраста использовали метод линейных моделей с последующим формированием контрастов.

## Результаты и обсуждение

Анализ времени ответа на стимул «Фрукты» в блоке 1 дал следующие результаты: пациенты контрольной группы отвечали быстрее ( $950,88 \pm 248,91$  мс) пациентов 2-й группы ( $1135,31 \pm 321,63$  мс), но медленнее пациентов 1-й группы ( $907,60 \pm 178,46$  мс), в то время как пациенты 1-й группы отвечали быстрее пациентов 2-й группы. Возраст в исследуемых группах увеличивал время ответа.

По длительности касания во время ответа отличия наблюдали между всеми группами: самой быстрой была контрольная группа ( $83,64 \pm 40,83$  мс), респонденты 1-й группы задерживали палец дольше ( $118,69 \pm 60,41$  мс), в то время как респонденты 2-й группы были медленнее остальных ( $139,44 \pm 71,15$  мс). Возраст в исследуемых группах увеличивал длительность касания.

Время ответа на альтернативный стимул «Алкоголь» в блоке 1 в контрольной

группе ( $908,53 \pm 219,5$  мс) и 1-й группе ( $906,69 \pm 204,46$  мс) было меньше, чем во 2-й группе ( $1111,89 \pm 357,22$  мс). Возраст в исследуемых группах увеличивал время ответа.

По длительности касания отличия были зарегистрированы во всех группах: самой быстрой оказалась контрольная группа ( $79,28 \pm 39,95$  мс), затем следовала 1-я группа ( $101,99 \pm 49,33$  мс), медленнее всех была 2-я группа ( $126,06 \pm 74,16$  мс). Возраст в исследуемых группах увеличивал длительность касания.

Сравнение абсолютных значений для отдельных блоков не позволяет само по себе определить имплицитные ассоциации, однако демонстрирует снижение реакции у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Примечательно, что во 2-й и контрольной группах ответы на категорию «Фрукты» давались медленнее, чем на категорию «Алкоголь» ( $p = 0,01301$  и  $p < 0,001$  соответственно), в то время как пациенты 1-й группы не дифференцировались статистически значимо ( $p = 0,2377$ ).

Блоки 3 и 4, а также 6 и 7 являются идентичными, первый из каждого блока считается тренировочным, в то время как второй отражает поведение респондента после ознакомления с подаваемыми стимулами. Так как в целом результаты обучающих блоков были аналогичны тренировочным, ниже обсуждаются только последние.

Время и длительность касания при ответе на категорию «Алкоголь», ассоциирующуюся с положительными эмоциями в блоке 4, статистически значимо отличались во всех группах (табл. 1). В исследуемых группах возраст увеличивал время ответа и длительность касания.

Сами по себе найденные отличия показывают, что при усложнении задания (предъявляется два целевых стимула) разница в скорости и времени ответов возрастает до статистически значимых отличий во всех обследованных группах.

Важно отметить, что с увеличением тяжести алкогольной зависимости и длительность, и время ответов также возрастают, что может свидетельствовать о нарастающем ухудшении зрительно-моторной реакции при хроническом употреблении алкоголя ввиду токсического действия этилового спирта на структуры центральной нервной системы.

Любопытным может показаться тот факт, что контрольная группа быстрее реагировала на категорию «Алкоголь», связанную с положительными эмоциями, в то время как в 1-й и 2-й группах отличия были статистически незначимыми. Вместе с тем длительность касания при попарном сравнении для всех обследованных групп при ответе на категорию «Алкоголь» была статистически значимо меньше.

При ответе на категорию «Фрукты», ассоциирующую с положительными эмоциями, самой быстрой была контрольная группа, которая отличалась от 2-й группы, в то время как 1-я группа отличалась от 2-й, но не от контрольной группы (табл. 2).

Внутригрупповое сравнение времени ответа выявило отличия: выбор категории

«Фрукты», ассоциирующейся с положительными эмоциями, происходил быстрее во всех группах.

Длительность касания при ответах на указанный блок статистически значимо отличалась во всех группах ( $p < 0,01$ , табл. 3). Возраст увеличивал время ответа и длительность касания только в исследуемых группах.

Внутригрупповое сравнение длительности касания выявило отличия во всех группах ( $p < 0,01$ ), однако пациенты контрольной группы задерживались на категории «Алкоголь», сопряженной с отрицательными эмоциями, а пациенты 1-й и 2-й групп — на категории «Фрукты».

Важно отметить, что полученные результаты выделяют паттерн пациентов с алкогольной зависимостью — это высокая длительность касания, которая может быть связана с нарушением работы моторных нейронов, в значительной степени чувствительных к хроническому воздействию алкоголя [8].

Усреднение времени ответа на все вопросы блока 4 ( $M_4$ ) показывает статистически значимые отличия между контрольной

Таблица 1

Время ответов и длительность касания при ответе на вопросы блока 4 («Алкоголь — это хорошо» и «Фрукты — это плохо»)

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа
Вопросы «Фрукты или Гримасы»			
Время ответа, мс	887,16 ± 176,27	970,64 ± 239,28	1176,10 ± 336,01
Длительность касания, мс	86,63 ± 33,78	120,43 ± 59,48	159,21 ± 108,23
Вопросы «Алкоголь или Улыбки»			
Время ответа, мс	877,04 ± 177,11	971,16 ± 262,50	1161,29 ± 320,54
Длительность касания, мс	81,29 ± 30,08	103,19 ± 52,65	141,91 ± 91,91
Время ответа, р	0,0121	0,1216	0,2850
Длительность касания, р	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Таблица 2

Время ответов на вопросы блока 7, мс

Категория	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа
«Алкоголь — это плохо»	1133,60 ± 303,34	1182,69 ± 382,88	1530,66 ± 496,24
«Фрукты — это хорошо»	1080,75 ± 277,91	1144,00 ± 311,24	1453,57 ± 460,02

Таблица 3

Длительность касания при ответе на вопросы блока 7, мс

Категория	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа
«Алкоголь — это плохо»	83,97 ± 32,51	108,24 ± 57,21	150,57 ± 99,76
«Фрукты — это хорошо»	80,95 ± 29,92	123,74 ± 60,15	161,08 ± 101,06



группой ( $1060,21 \pm 242,98$  мс) и 2-й группой ( $1319,70 \pm 386,84$  мс), а также между 1-й группой ( $1058,86 \pm 256,20$  мс) и 2-й группой (рис. 2).

Возраст оказывал влияние на среднее время ответа на все вопросы блока 4 в группах пациентов с алкогольной зависимостью и приводил к росту показателя. Усредненное время ответа на вопросы категории «Алкоголь или Улыбки»/«Фрукты или Grimасы» задает некоторую референтную точку, определяющую ассоциацию между алкоголем и положительными эмоциями (или отвращение к фруктам, что, впрочем, маловероятно).

Вместе с тем в блоке 7 ( $M_7$ ) предъявлялись обратные стимулы — «Алкоголь или Grimасы»/«Фрукты или Улыбки». Блок 7 используется для определения ассоциации алкоголя с негативными эмоциями (или же привлекательности фруктов). Отличия в результатах среднего времени блока 7 совпадали с результатами блока 4, как и прежде, в контрольной группе ( $1399,87 \pm 355,21$  мс) время ответа было меньше, чем во 2-й группе ( $1932,20 \pm 569,44$  мс),

а в 1-й группе ( $1476,06 \pm 413,22$  мс) меньше, чем во 2-й группе (рис. 3).

С увеличением возраста увеличивалось также и время ответа, однако только в исследуемых группах.

Для сравнения склонности к выбору фруктов или алкоголя может применяться индекс IAT ( $D_s$ ), который численно равен полусумме отношений разности времени ответов на блоки 7 и 4, 6 и 3 к их среднеквадратическому отклонению и рассчитывается по следующей формуле:

$$D_s = \frac{\left( \frac{\bar{M}_7 - \bar{M}_4}{\sigma(M_7, M_4)} + \frac{\bar{M}_6 - \bar{M}_3}{\sigma(M_6, M_3)} \right)}{2}.$$

Индекс IAT показывает нормализованную разницу между предпочтением фруктов или алкоголя: чем больше  $D_s$ , тем больше времени респондент тратил на выбор ответа, ассоциирующегося с алкоголем и негативными эмоциями. Значения  $D_s$  меньше нуля указывают на то, что респондент предпочитал фрукты алкоголю (ответы «Алкоголь или Grimасы» были быстрыми, а ответы «Алкоголь или Улыбки» давались с трудом).

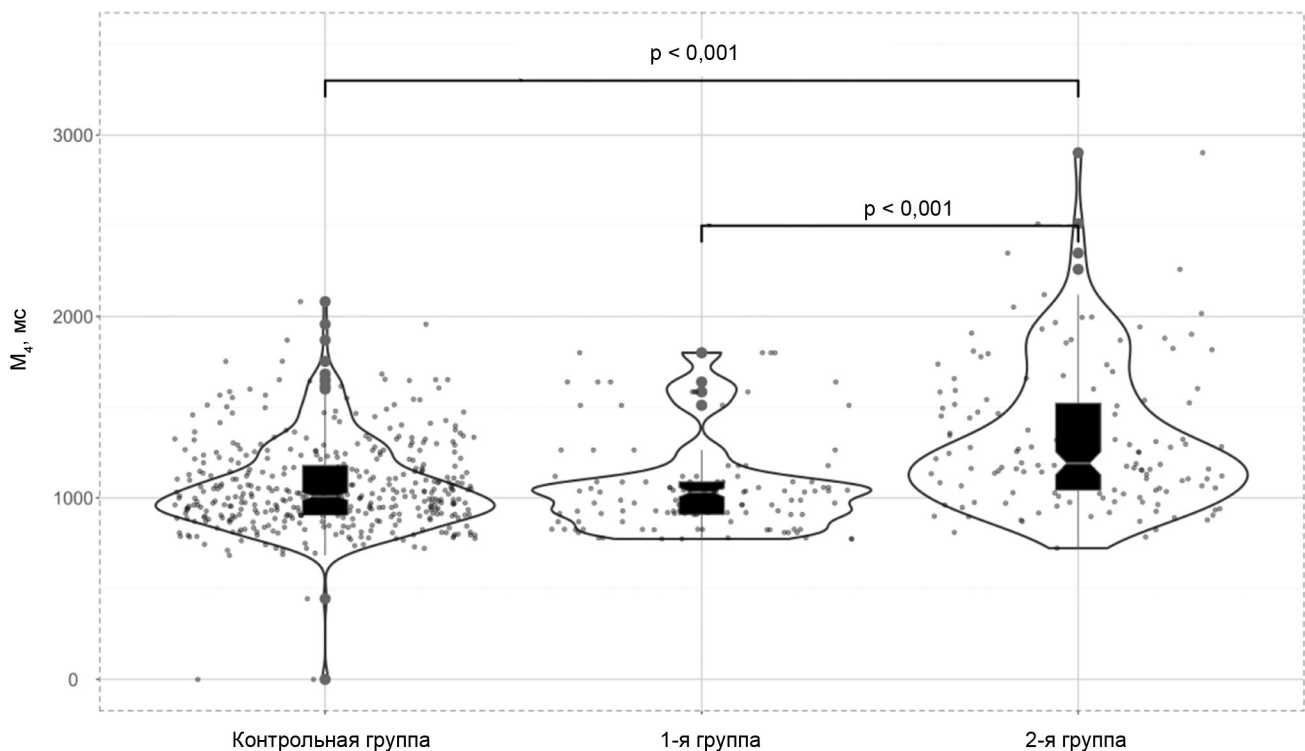


Рис. 2. Среднее время ответа на вопросы блока 4 («Алкоголь или Улыбки» и «Фрукты или Grimасы»)

Индекс IAT для лиц контрольной группы составил  $0,54 \pm 0,34$ , для 1-й и 2-й групп —  $0,87 \pm 0,27$  и  $0,78 \pm 0,42$  соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что значения полученного индекса больше нуля,

то есть во всех группах алкоголь сильнее ассоциировался с положительными эмоциями, чем фрукты. Вместе с тем величина индекса IAT в группах отличалась статистически значимо ( $p < 0,001$ , рис. 4).

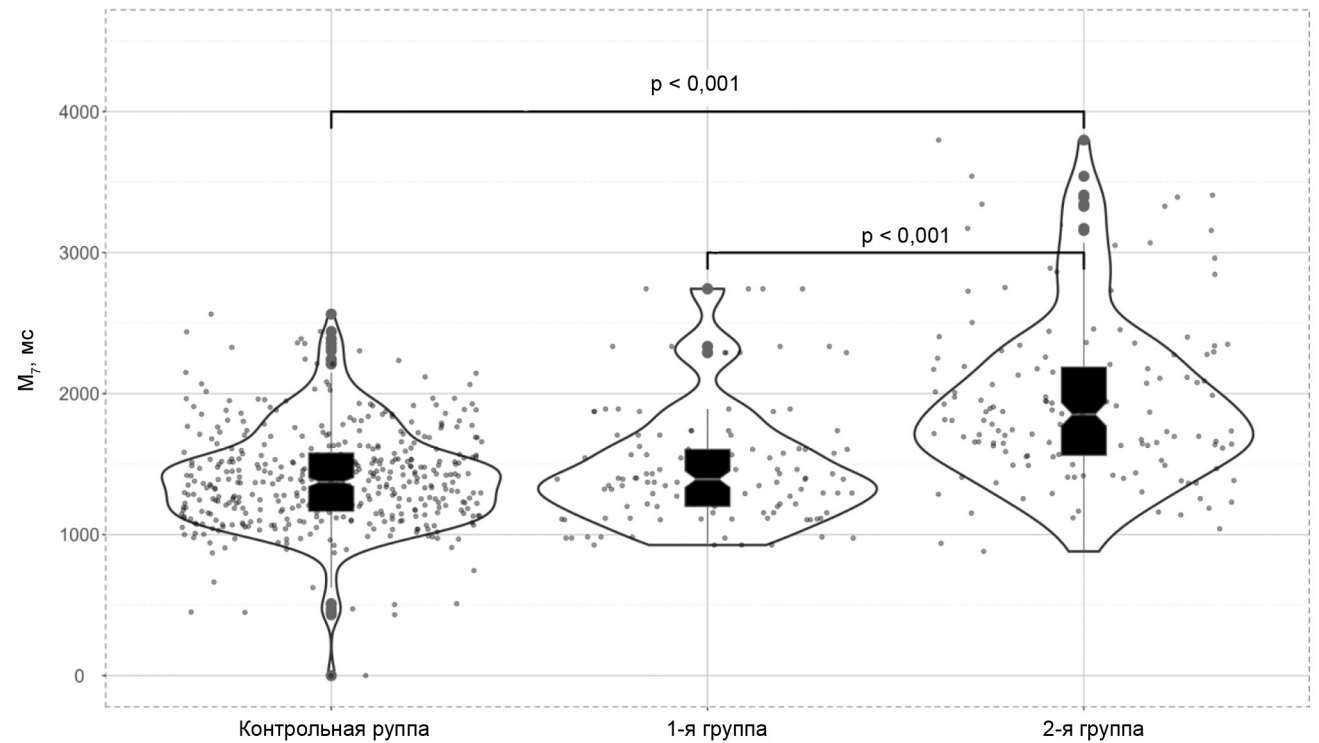


Рис. 3. Среднее время ответа на вопросы блока 7 («Алкоголь — это плохо» и «Фрукты — это хорошо»)

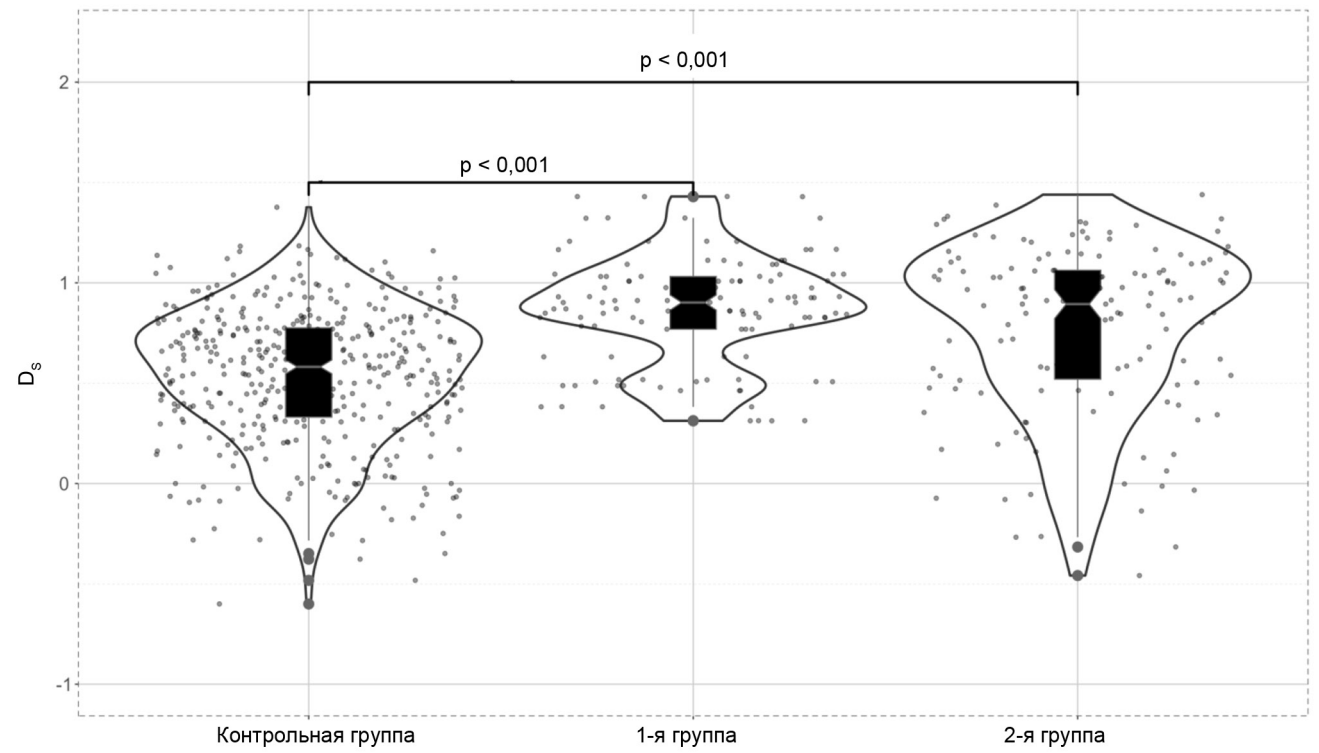


Рис. 4. Результат оценки индекса IAT

Возраст не оказывал влияния на исследуемый показатель в контрольной и 2-й группах, в то время как пациенты 1-й группы при увеличении возраста демонстрировали рост индекса IAT.

Повышенный индекс IAT в 1-й и 2-й группах указывает на то, что пациенты предпочитали алкоголь фруктам, однако сила предпочтения в исследуемых группах сопоставима.

Положительные значения  $D_s$ , полученные для всех исследуемых групп, вероятно, предсказуемы, так как показывают не столько склонность к злоупотреблению алкоголем, сколько ассоциацию его с положительными эмоциями. Вместе с тем любопытно отметить единичные отрицательные результаты индекса IAT в контрольной группе, которые могут отражать какие-либо семейные установки или традиционные ценности. Аналогичная ситуация отмечалась во 2-й группе, что может указывать на эффективность работы врачебного персонала наркологического отделения.

Примечательно, что во всех показателях прослеживался одинаковый паттерн — снижение скорости реакции при переходе от пациентов контрольной группы к пациентам с алкогольной зависимостью, причем зачастую контрольная группа не отличалась от 1-й, а 2-я группа практически всегда отличалась от контрольной. Возможно, обнаруженные отличия отражают градиентное воздействие алкоголизации на когнитивные функции, включая скорость реакции и ментальные процессы, связанные с принятием решений. Деструктивное действие алкоголя может проявляться как путем прямого повреждения нейронов, так и вследствие вмешательства в работу нейротрансмиттеров, например ГАМК.

Кроме того, изменения в показателях IAT отражают вмешательство в субъективные предпочтения пациентов с алкогольной зависимостью, которые могут опре-

деляться дофаминергической системой и системой вознаграждения.

## Выводы

1. Результаты исследования указывают на высокую диагностическую ценность теста имплицитных ассоциаций в определении синдрома зависимости от алкоголя, а именно:

— выделены паттерны пациентов с алкогольной зависимостью: высокая длительность касания и снижение скорости реакции;

— индекс IAT для лиц контрольной группы составил  $0,54 \pm 0,34$ , для лиц 1-й и 2-й групп —  $0,87 \pm 0,27$  и  $0,78 \pm 0,42$  соответственно, что свидетельствует о более сильной ассоциации категории «Алкоголь» с положительными эмоциями, чем категории «Фрукты», во всех исследуемых группах. Вместе с тем величина индекса IAT в группах пациентов отличалась статистически значимо ( $p < 0,001$ ).

2. Полученные результаты отражают неосознанное восприятие алкоголя в различных группах и в совокупности с другими нейropsychологическими методами могут быть использованы для скрининг-диагностики и раннего выявления аддиктивного поведения.

### Контактная информация:

Уселенок Глеб Олегович — ст. преподаватель кафедры психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Ул. Центральная, 1А, 211300, п. Витьба, Витебский р-н. Сл. тел. +375 29 868-00-00.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Г. О. У., А. А. К., Е. В. М., В. А. М.

Сбор информации и анализ нейropsychологических и психологических характеристик: Г. О. У., А. А. К., Е. В. М., В. А. М.

Статистическая обработка данных: А. Ф. М.

Написание текста: Г. О. У., А. А. К., Е. В. М., А. Ф. М., В. А. М.

Редактирование: А. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. — СПб.: АДИС. — 1994. — 208 с.

2. *AUDIT: the alcohol use disorders identification test: guidelines for use in primary health care* [Electronic resource] / T. F. Babor [et al.]. — 2nd ed. — Geneva : World Health Organization, 2001. — Mode of access: <http://www.who.int/iris/handle/10665/67205>. — Date of access: 06.06.2024.

3. Ewing, J. A. *Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire* / J. A. Ewing // *J. Am. Med. Assoc.* — 1984. — № 252. — P. 1905—1907.

4. Selzer, M. L. *The Michigan alcoholism screening test: the quest for a new diagnostic instrument* / M. L. Selzer // *Am. J. Psychiatry.* — 1971. — № 127. — P. 1653—1658.

5. Уселенок, Г. О. Использование теста имплицитных ассоциаций для диагностики алкогольной зависимости / Г. О. Уселенок, А. А. Курпиченко, А. Ф. Марцинкевич // *Вестник ВГМУ.* — 2021. — Т. 20, № 3. — С. 55—61.

6. Метод диагностики алкогольной зависимости : инструкция по применению № 009-0221 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26.07.2021 / А. А. Курпиченко [и др.]. — Бумбск : ВГМУ, 2021. — 4 с.

7. *The R Project for Statistical Computing* [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.r-project.org>. — Date of access: 19.11.2023.

8. Pervin, Z. *Effect of alcohol on the central nervous system to develop neurological disorder: pathophysiological and lifestyle modulation can be potential therapeutic options for alcohol-induced neurotoxication* / Z. Pervin, J. M. Stephen // *AIMS Neuroscience.* — 2021. — Vol. 8. — P. 390—413.

Поступила 18.05.2024

Принята к печати 17.07.2024





М. В. ЧИЖ

## ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ПОДАГРЫ В НАЧАЛЕ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

34-я центральная районная клиническая поликлиника, Минск, Беларусь

Подагра — хроническое заболевание, обусловленное отложением кристаллов мочевой кислоты (моноурата натрия) в тканях, которое чаще всего проявляется моноартритом с выраженным болевым синдромом. Подагра нередко сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями и является независимым фактором риска развития кардиоваскулярных событий. Лечение направлено на купирование обострений и прием лекарственных средств для снижения уровня мочевой кислоты до целевых значений, что обеспечивает отсутствие приступов. В начале уратснижающей терапии у многих пациентов могут возникать обострения артрита. С целью их предотвращения проводится противовоспалительная профилактика. Основные препараты для ее проведения — колхицин, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды. Оптимальный препарат для противовоспалительной профилактики обострений подагры у лиц с заболеваниями системы кровообращения должен соответствовать нескольким требованиям: эффективно предотвращать обострения, не иметь противопоказаний к назначению при сердечно-сосудистых заболеваниях и в идеале снижать сердечно-сосудистые риски. Цель исследования — проанализировать наиболее часто применяемые в практике препараты на соответствие этим требованиям.

**Ключевые слова:** подагра, противовоспалительная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, колхицин, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды.

Gout is a chronic disease caused by the deposition of monosodium urate crystals in tissues, which most commonly manifests as inflammatory arthritis with a marked pain syndrome. Gout is often combined with cardiovascular disease and is an independent risk factor for cardiovascular events. Treatment includes managing exacerbations and taking medications to reduce uric acid levels to target values that ensure the absence of flares. At the beginning of urate-lowering therapy, many patients may experience exacerbations of arthritis. In order to prevent them, anti-inflammatory prophylaxis is carried out. The main drugs for anti-inflammatory prophylaxis are colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids. The optimal drug for anti-inflammatory prophylaxis of gout exacerbations in persons with cardiovascular disease should meet several requirements: effectively prevent gout exacerbations, have no contraindications for prescription in cardiovascular disease, and, ideally, reduce cardiovascular risks. The purpose of this review is to analyze the most commonly used drugs for compliance with these requirements.

**Key words:** gout, anti-inflammatory prophylaxis, cardiovascular disease, colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids.

HEALTHCARE. 2024; 10: 29—36

**PREVENTION OF GOUT FLARES AT THE START OF URATE-LOWERING THERAPY IN PATIENTS  
WITH CARDIOVASCULAR DISEASE**

M. V. Chyzh

Подагра — хроническое заболевание, обусловленное отложением кристаллов мочевой кислоты в тканях, которое чаще всего проявляется моноартритом с выраженным болевым синдромом [1].

Распространенность подагры в мире составляет 1—4 % и имеет тенденцию к увеличению с возрастом, достигая 11—13 % у лиц старше 80 лет. Мужчины болеют чаще женщин (3 : 1—10 : 1) [2].

Отмечена частая сочетаемость подагры с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и периферическими сосудистыми заболеваниями [3—5].

Кроме того, по данным систематического обзора шести когортных исследований с общей численностью испытуемых более 200 тыс., у лиц с подагрой почти на треть повышен риск сердечно-сосудистой смертности (отношение рисков (ОР) = 1,29; ДИ 95 % (1,14—1,44)) [6].

Прием препаратов для снижения уровня мочевой кислоты (аллопуринол, бензбромарон) ассоциирован со снижением риска ИБС на 32 %, согласно данным популяционного исследования на 74 182 пациентах (ОР = 0,68; 95 % ДИ (0,63—0,73) [5].

Обострение подагры чаще всего протекает по типу моноартрита с выраженным болевым синдромом. Лечение включает в себя купирование обострений и долгосрочное применение уратснижающих препаратов у определенных категорий пациентов. Согласно рекомендациям ACR (2020), длительная уратснижающая терапия должна быть назначена по следующим показаниям:

- наличие по крайней мере одного тофуса;
- рентгенологические признаки подагры;
- частые обострения артрита (2 раза в год и более).

В случае нечастых обострений назначение терапии также может быть рассмотрено. Эксперты не рекомендуют использовать уратснижающую терапию сразу после первого обострения подагры, кроме ситуаций, позволяющих предположить, что заболевание будет прогрессировать: при наличии хронической болезни почек (ХБП) 3-й стадии и выше, уролитиаза, уровня мочевой кислоты в крови выше 9 мг/дл (536 мкмоль/л) [7].

Согласно консенсусу 2024 г. по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией, показания к уратснижающей терапии могут быть расширены и включать в себя лиц с гиперурикемией без подагры. Уратснижающая терапия может быть назначена, если гиперурикемия сочетается с АГ, ХБП, остеоартритом или ревматоидным артритом и при этом другие методы снижения уровня мочевой кислоты не дали результата [8].

В начале применения уратснижающих препаратов наблюдается учащение приступов подагры. Было выявлено, что чем больше исходный уровень мочевой кислоты в крови, тем вероятнее развитие обострения [9].

Пациенты могут расценивать подобные обострения как свидетельство неэффективности препарата, что может снижать приверженность к терапии [10].

Также, возможно, есть связь обострений подагры с последующим развитием сердечно-сосудистых событий. В исследовании «случай — контроль» авторы сравнили две группы пациентов с подагрой: в первой группе были зафиксированы сердечно-сосудистые события, во второй — нет. Оказалось, что в группе тех, у кого были зафиксированы инфаркты или инсульты, обострения подагры встречались практически в 2 раза чаще в течение 2 мес. перед этим (скорректированное отношение шансов — 1,93) [11].

Для снижения частоты обострений в начале лечения международные руководства предлагают проводить противовоспалительную профилактику [7; 12].

**Рекомендации международных сообществ по проведению противовоспалительной профилактики**

Рекомендовано начинать противовоспалительную профилактику одновременно с началом уратснижающей терапии, продолжать ее в течение 3—6 мес. с возможностью продления на больший срок при возникновении обострений.

В ходе профилактики могут применяться нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), колхицин, глюкокортикостероиды (ГКС) [7; 12].

Перечень препаратов для проведения противовоспалительной профилактики с дозировками приведен в таблице. Эти препараты достоверно снижают количество обострений подагры в начале приема уратснижающих лекарственных средств [14; 17; 18].

**Препараты для противовоспалительной профилактики обострений подагры [13—16]**

Препарат	Дозировка
Колхицин	0,5—1 мг в сут.
Преднизолон	7,5 мг в сут.
Напроксен	250 мг 2 раза в сут.
Мелоксикам	7,5 мг в сут.
Диклофенак	100 мг в сут.

**Колхицин.** Препарат используют в лечении подагры на протяжении многих лет. Колхицин связывается с тубулином, в результате чего нарушается сборка и полимеризация микротрубочек цитоскелета. Как следствие, это приводит не только к подавлению миграции, адгезии и активации нейтрофилов в очаге воспаления, но и к нарушению сборки инфламماسомы NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) — структуры, возникающей в клетке в ответ на различные стимулы (в том числе на кристаллы мочевой кислоты) и отвечающей за воспалительный процесс. Инфламماسома NLRP3 — комплекс протеинов, одной из функций которого является образование активной формы ИЛ-1-бета — цитокина, играющего важную роль в воспалительном процессе при подагре [19; 20].

В последние годы стремительно накапливается объем данных, указывающих на преимущества приема колхицина у лиц с сердечно-сосудистой патологией.

J.-C. Tardif и соавт. исследовали применение колхицина у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Они разделили 4745 пациентов на две группы, одна из которых получала колхицин в дозе 0,5 мг ежедневно, другая группа получала плацебо. Результаты исследования оценивали с использованием комбинированной конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, реанимированную остановку сердца, инфаркт миокарда, инсульт и срочную госпитализацию по поводу стенокардии, приведшую к коронарной реваскуляризации. Выяснили, что прием колхицина в течение 22,6 мес. снижал риск сердечно-сосудистых событий на 23 % (ОР = 0,77; ДИ 95 % (0,61—0,96);  $p = 0,02$ ) [21].

В другом крупном рандомизированном контролируемом исследовании на 5522 пациентах с ИБС было продемонстрировано, что прием колхицина в ежедневной дозировке 0,5 мг снижал риск сердечно-сосудистых событий на 31 % (ОР = 0,69; ДИ 95 % (0,57—0,83);  $p < 0,001$ ) [22].

Основываясь на результатах этих исследований, в 2021 г. Европейское общество кардиологов в своих рекомендациях предложило рассмотреть колхицин в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, колхицин может быть рекомендован лицам, у которых не достигнут удовлетворительный контроль над факторами риска или сохраняются рецидивы сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на оптимальную терапию [23].

Хотя представленные данные позволяют предполагать, что колхицин может быть полезен пациентам, у которых подагра сочетается с сердечно-сосудистой патологией, рандомизированных контролируемых исследований, направленных именно на эту популяцию, не проводили.

В 2023 г. M. U. Siddiqui и соавт. опубликовали систематический обзор четырех нерандомизированных исследований с общей численностью испытуемых более 10 тыс. Критериями включения были наличие диагноза подагры и прием колхицина. В двух исследованиях из четырех участники также имели диагноз коронарной болезни сердца. В целом данный обзор не показал статистически значимой разницы в частоте инфаркта миокарда, чрескожного коронарного вмешательства и аортокоронарного шунтирования у лиц, принимавших колхицин, по сравнению с теми, кто его не принимал. В то же время смертность от общих причин в группе приема колхицина была ниже (ОР = 0,58; ДИ 95 % (0,43—0,79)). Следует отметить, что при проведении анализа чувствительности в исследованиях, в которых участвовали лица с ИБС, выявлено снижение риска инфаркта на фоне приема колхицина (ОР = 0,41; ДИ 95 % (0,26—0,65)) [24].

Это говорит о том, что применение колхицина в качестве противовоспалительной профилактики несет большую потенциальную пользу в отношении снижения риска инфаркта для лиц с подагрой, у которых уже имеется ИБС.

В 2023 г. опубликованы данные когортного исследования, в котором E. Roddy и соавт. оценивали частоту возникновения побочных реакций при проведении профилактики обострений подагры колхицином. Большинство побочных эффектов возникали не часто (менее 2,5 %), за исключением диареи (784,4 на 10 тыс. пациенто-лет; ДИ 95 % (694,0—886,5)). Что неожиданно, риск возникновения инфаркта миокарда также был выше в группе колхицина по сравнению с группой, не принимавшей колхицин (ОР = 1,55; ДИ 95 % (1,10—2,17)) [25]. Это вступает в противоречие с результатами рандомизированных исследований, демонстрировавших снижение риска сердечно-сосудистых событий у лиц, перенесших инфаркт или имеющих ИБС [21; 22]. Авторы объясняют такие результаты меньшей длительностью приема колхицина в их исследовании (2—3 мес.), в то время как в вышеупомянутых испытаниях [21; 22] она была от 19,5 до 36 мес. К тому же в популяции исследования лиц с ИБС было меньше — около 30 % [25].

При назначении колхицина следует учитывать возможность возникновения побочных эффектов. Наиболее частые — диарея, тошнота, рвота. Поражения со стороны печени, миопатия, нейропатия проявляются реже и связаны, как правило, либо с более высокими дозировками препарата (суточная доза 1,2 мг и выше), либо с нарушением функции печени или почек [26; 27].

**Нестероидные противовоспалительные средства.** Применение НПВС у пациентов с подагрой является распространенной практикой. Так, согласно данным многоцентрового исследования, проведенного в 2020 г., более половины лиц с подагрой, обратившихся в отделения неотложной помощи, получили в качестве назначения НПВС [28].

В то время как рабочая группа по кардиоваскулярной терапии Европейского кардиологического сообщества рекомендовала тщательно оценивать риск сердеч-

но-сосудистых осложнений при назначении НПВС и в целом избегать назначения этих препаратов лицам с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большинство исследований, на которых основаны данные рекомендации, проводили с использованием средних и высоких доз препаратов, тогда как для профилактики обострений подагры используются низкие дозы [29].

В опубликованном позднее рандомизированном двойном слепом исследовании PRECISION с общей численностью испытуемых 24 081 S. E. Nissen и соавт. оценивали сердечно-сосудистую безопасность ибупрофена в суточной дозе  $2045 \pm 246$  мг, напроксена —  $852 \pm 103$  мг, целекоксиба  $209 \pm 37$  мг. Длительность приема препаратов составляла  $20,3 \pm 16,0$  мес. с последующим периодом наблюдения  $34,1 \pm 13,4$  мес. Более половины участников исследования имели кардиоваскулярные факторы риска (дислипидемия, АГ), треть страдали сахарным диабетом, около 20 % получали вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий.

В ходе испытания около 68,8 % участников прекратили прием препаратов. Среди тех, кто продолжил лечение, частота сердечно-сосудистых событий (смерть от кардиоваскулярных причин, в том числе смерть от кровоизлияний, нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт) составила 1,7 % для целекоксиба, 1,8 % для напроксена и 1,9 % для ибупрофена [30].

Иными словами, прием НПВС в средних дозах на протяжении длительного времени не приводил к значительному повышению сердечно-сосудистых рисков.

В 2020 г. такие научные сообщества, как APAGE (Азиатско-Тихоокеанская ассоциация гастроэнтерологии), APLAR (Азиатско-Тихоокеанская лига ассоциаций ревматологов), APSDE (Азиатско-Тихоокеанское общество по пищеварительной эндоскопии), APSH (Азиатско-Тихоокеанское общество гипертонии) и APSN (Азиатско-Тихоокеанское общество нейрхимии),



выпустили объединенные рекомендации, касающиеся назначения НПВС лицам с АГ, сердечно-сосудистыми, почечными или желудочно-кишечными сопутствующими заболеваниями. Согласно данным рекомендациям, следует по возможности избегать применения НПВС у пациентов с гипертонией, устойчивой к лечению, высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и тяжелой ХБП. В тех случаях, когда это невозможно, следует предпочесть назначение напроксена и целекоксиба, а также тщательно наблюдать данных пациентов на протяжении периода лечения [31].

Что касается данных о применении НПВС в качестве противовоспалительной профилактики лицам с подагрой, в 2023 г. E. Roddy и соавт. в ходе когортного исследования оценили сердечно-сосудистые риски у данной категории пациентов [25].

Исследование было выполнено на двух наборах данных (GOLD и AURUM), предоставленных службой данных исследований клинической практики. Авторы сравнили пациентов с подагрой, которым была назначена противовоспалительная профилактика с применением НПВС, с теми, кто не принимал данные препараты в начале уратснижающей терапии. Выяснилось, что, хотя частота побочных эффектов и была выше в группе НПВС (для стенокардии ОР = 1,60, ДИ 95 % (1,37—1,86); для инфаркта миокарда ОР = 1,89, ДИ 95 % (1,44—2,48)), для большинства осложнений она не достигала 2 % (за исключением стенокардии — 4,7 %). Длительность приема НПВС составила 56 сут. для набора данных GOLD и 84 сут. — для AURUM.

Исходное количество лиц с кардиоваскулярной патологией в каждой из групп было около 20 %, лиц с АГ — более 40 % [25].

Несмотря на наблюдательный дизайн, отсутствие указаний на применяемые дозы препаратов, длительность противовоспалительной профилактики меньше рекомендованной, результаты исследования позволяют рассматривать НПВС как приемлемый вариант для назначения

в качестве противовоспалительной профилактики лицам с подагрой, в том числе тем, у кого имеются факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

При назначении данных препаратов стоит учитывать их способность вызывать обострения сердечной недостаточности у лиц с уже установленным диагнозом, а также возможность их взаимодействия с антиагрегантами и антикоагулянтами [29].

**Глюкокортикостероиды.** Это группа противовоспалительных препаратов, эффективность которых в лечении подагры подтверждена данными экспериментальных исследований.

Результаты ретроспективного исследования J. Yu и соавт. показали снижение частоты и тяжести обострений подагры на фоне ежедневного приема 7,5 мг преднизолона и 0,5 мг колхицина в течение 6 мес. по сравнению с отсутствием применения данных препаратов ( $p=0,0001$ ). Следует отметить, что эффективность преднизолона в этом исследовании была ниже эффективности колхицина. Серьезных побочных эффектов, в том числе касающихся сердечно-сосудистой системы, зафиксировано не было. Доля лиц с кардиоваскулярной патологией среди исследуемых была невысокой (до 20 % лиц с АГ в группе преднизолона) [14].

Известно, что прием ГКС может быть ассоциирован с повышенным риском возникновения сердечной недостаточности и различных кардиоваскулярных событий [32; 33].

Степень риска непосредственно зависит от накопленной дозы. Опубликованный в 2023 г. систематический обзор с метаанализом, проведенный на более 15,5 млн пациентов, продемонстрировал увеличение риска серьезных неблагоприятных сосудистых событий на 10 % для каждого дополнительного грамма кумулятивной дозы ГКС [34].

В случае применения ГКС для профилактики обострений подагры в дозе, эквивалентной преднизолону 7,5 мг, в течение 6 мес. кумулятивная доза составляет 1,365 г.

Наряду с этим есть данные о снижении риска ИБС у лиц с подагрой при приеме ГКС. В исследовании национальной базы данных медицинского страхования Тайвани было отмечено, что риск ИБС был ниже у тех пациентов с подагрой, которые принимали преднизолон и НПВС по сравнению с теми, кто не принимал (соответственно  $OR = 0,50$  и  $OR = 0,63$ ) [5].

В то же время в исследовании нет указаний на дозы препаратов и длительность их приема, что делает невозможным перенести его результаты на применение ГКС и НПВС для противовоспалительной профилактики.

Принимая во внимание сердечно-сосудистые и метаболические риски даже при назначении средних и низких доз глюкокортикоидов, их применение в качестве противовоспалительной профилактики может рекомендоваться лишь в случае невозможности использования других вариантов терапии.

Постепенная титрация дозы уратснижающего препарата

В случае невозможности использования для противовоспалительной профилактики рекомендованных международными руководствами препаратов следует искать другие способы предотвращения обострений подагры.

Один из возможных вариантов — медленная титрация уратснижающего препарата в начале лечения.

В ходе когортного исследования, проведенного в 2020 г., установлено, что слишком быстрое снижение уровня мочевой кислоты на фоне уратснижающей терапии может быть связано с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий [35].

В то же время постепенное (каждые 4 нед.) повышение дозы фебуксостата с 10 до 40 мг в день было таким же эффективным в предотвращении обострений, как и назначение 0,5 мг колхицина в сочетании с фиксированной дозой фебуксостата 40 мг в день, и оба этих варианта лечения были результативнее, чем назначение только фиксированной дозы фебуксостата [36].

В Республике Беларусь фебуксостат представлен в дозировках 80 мг и 120 мг, препараты некоторых производителей делимы, то есть позволяют начать прием препарата с дозировки 40 мг.

Другое рандомизированное двойное слепое исследование также не выявило разницы при сравнении групп с постепенной титрацией дозы аллопуринола в сочетании с плацебо и аллопуринола с колхицином [37].

В доступных в настоящее время руководствах по лечению подагры есть указания на начало лечения с минимальных доз (100 мг/сут для аллопуринола и 40 мг — для фебуксостата) с постепенным их повышением для достижения целевого уровня мочевой кислоты. Вместе с тем временные интервалы, через которые может проводиться повышение дозы, четко не оговорены и могут составлять от нескольких недель до нескольких месяцев [7; 12].

### Выводы

1. В настоящее время оптимальным препаратом для предотвращения обострений подагры в начале уратснижающей терапии у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с факторами риска этих заболеваний является колхицин в дозе 0,5 мг/сут.

2. В случае невозможности применения колхицина следует рассмотреть более медленную титрацию дозы уратснижающего препарата (например, повышение дозы аллопуринола на 100 мг или фебуксостата на 40 мг каждые 4—6 нед.).

3. Если на фоне медленной титрации уратснижающего препарата возникло обострение, последующее назначение уратснижающей терапии целесообразно проводить в сочетании с НПВС в низкой дозе (предпочтительно напроксен 250 мг 1—2 раза в сут.).

4. Применение ГКС является нежелательным, учитывая подтвержденные исследованиями сердечно-сосудистые и метаболические риски даже при назначении

низких доз, эти препараты можно рекомендовать лишь в случае невозможности использования других вариантов терапии.

5. Требуются дальнейшие исследования по определению оптимальной длительности противовоспалительной профилактики, выявлению групп пациентов, которые могли бы получить максимальную пользу от ее проведения, а также исследования ее эффективности и безопасности у лиц с заболеваниями системы кровообращения.

#### Контактная информация:

Чиж Марина Викторовна — врач общей практики первой квалификационной категории.

34-я центральная районная клиническая поликлиника.

Ул. Кульман, 22, 220100, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 378-62-66.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gout / N. Dalbeth [et al.] // *Nat Rev Dis Primer*. — 2019. — Vol. 5, № 1. — P. 69.
2. Singh, J. A. Gout epidemiology and comorbidities / J. A. Singh, A. Gaffo // *Semin. Arthritis Rheum*. — 2020. — Vol. 50, № 3. — P. 11—16.
3. Bidirectional Association between Self-Reported Hypertension and Gout: The Singapore Chinese Health Study / A. Pan [et al.] // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10, № 10. — P. e0141749.
4. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink / L. E. Clarkson [et al.] // *Ann Rheum Dis*. — 2015. — Vol. 74, № 4. — P. 642—647.
5. Association of Gout with Cvd and Effect of Antigout Therapy on Cvd Risk among Gout Patients / W.-S. Huang [et al.] // *J. Investig Med*. — 2020. — Vol. 68, № 5. — P. 972—979.
6. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis / L. E. Clarkson [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol*. — 2015. — Vol. 22, № 3. — P. 335—343.
7. American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout / J. D. FitzGerald [et al.] // *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. — 2020. — Vol. 72, № 6. — P. 744—760.
8. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике / О. М. Драпкина [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* — 2024. — Т. 23, № 1. — С. 3737.
9. The Effect of Decrease in Serum Urate for the Risk of Gout Flares During Urate-Lowering Therapy Initiation Among Chinese Male Gout Patients: A Prospective Cohort Study / L. Pang [et al.] // *J. Inflamm. Res*. — 2023. — Vol. 16 — P. 3937—3947.
10. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims / A. A. Riedel [et al.] // *J. Rheumatol*. — 2004. — Vol. 31, № 8. — P. 1575—1581.
11. Association Between Gout Flare and Subsequent Cardiovascular Events Among Patients With Gout / E. Cipolletta [et al.] // *JAMA*. — 2022. — Vol. 328, № 5. — P. 440—450.
12. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. — 2017. — Vol. 76, № 1. — P. 29—42.
13. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout / M. Hui [et al.] // *Rheumatol. Oxf. Engl*. — 2017 — Vol. 56, № 7. — P. 1—20.
14. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting / J. Yu [et al.] // *Mod. Rheumatol*. — 2018. — Vol. 28, № 2. — P. 339—344.
15. Latourte, A. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy / A. Latourte, T. Bardin, P. Richette // *Rheumatol. Oxf. Engl*. — 2014. — Vol. 53, № 11. — P. 1920—1926.
16. Чикина, М. Н. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные) / М. Н. Чикина, М. С. Елисеев, О. В. Желябина // *Современная Ревматология*. — 2021. — Vol. 15, № 2. — С. 50—56.
17. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis / G. C. Borstad [et al.] // *J. Rheumatol*. — 2004. — Vol. 31, № 12. — P. 2429—2432.
18. Billy, C. A. Corticosteroid or Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for the Treatment of Acute Gout : A Systematic Review of Randomized Controlled Trials / C. A. Billy [et al.] // *J. Rheumatol*. — 2018. — Vol. 45, № 1. — P. 128—136.
19. Colchicine in Cardiovascular Disease : In Depth Review / S. G. Deffereos [et al.] // *Circulation*. — 2022. — Vol. 145, № 1. — P. 61—78.
20. Алекберова, З. С. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные / З. С. Алекберова, Е. Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология*. — 2020. — Т. 58, № 2. — С. 183—190.
21. Tardif, J.-C. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction / J.-C. Tardif [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 2019. — Vol. 381, № 26. — P. 2497—2505.
22. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease / S. M. Nidorf [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 2020. — Vol. 383, № 19. — P. 1838—1847.
23. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren [et al.] // *Eur. Heart J*. — 2021. — Vol. 43, № 42. — P. 4468.

24. Risk of coronary artery disease in patients with gout on treatment with Colchicine : A systematic review and meta-analysis/ M. U. Siddiqui [et al.] // *IJC Heart Vasc.* — 2023. — Vol. 45 — P. 101—191.
25. Safety of colchicine and NSAID prophylaxis when initiating urate-lowering therapy for gout: propensity score-matched cohort studies in the UK Clinical Practice Research Datalink / E. Roddy [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2023. — Vol. 82, № 12. — P. 1618—1625.
26. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / S. Stewart [et al.] // *Arthritis. Res. Ther.* — 2020. — Vol. 22, № 1. — P. 28.
27. Consensus Statement Regarding the Efficacy and Safety of Long-Term Low-Dose Colchicine in Gout and Cardiovascular Disease / P. C. Robinson [et al.] // *Am. J. Med.* — 2022. — Vol. 135, № 1. — P. 32—38.
28. Quality of gout care in the emergency departments: a multicentre study / P. Towiwat [et al.] // *BMC Emerg. Med.* — 2020. — Vol. 20. — P. 27.
29. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology / M. Schmidt [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2016. — Vol. 37, № 13. — P. 1015—1023.
30. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis / E. Nissen Steven [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — Vol. 375, № 26. — P. 2519—2529.
31. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations / C-C. Szeto [et al.] // *Gut.* — 2020. — Vol. 69, № 4. — P. 617—629.
32. Comparative Risks of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Cardiovascular Diseases: A Population-Based Cohort Study / E. Y. F. Wan [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* — 2023. — Vol. 63, № 1. — P. 126—134.
33. Wei, L. Taking Glucocorticoids by Prescription Is Associated with Subsequent Cardiovascular Disease / L. Wei, T. M. MacDonald, B. R. Walker // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 141, № 10. — P. 764—770.
34. The role of glucocorticoids in increasing cardiovascular risk / H.-W. Deng [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2023. — Vol. 10. — P. 1187100.
35. Rapid reduction in uric acid by a urate-lowering agent is associated with recurrent cardiovascular events / J. S. Lee [et al.] // *Med. Hypotheses.* — 2020. — Vol. 141. — P. 109740.
36. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy : results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study / H. Yamanaka [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77, № 2. — P. 270—276.
37. Is colchicine prophylaxis required with start-low go-slow allopurinol dose escalation in gout? A non-inferiority randomised double-blind placebo-controlled trial / L. Stamp [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2023. — Vol. 82, № 12. — P. 1626—1634.

Поступила 01.04.2024

Принята к печати 20.05.2024



<sup>1,2</sup>А. М. КОЗАРЕЗОВА, <sup>1</sup>Н. Н. КЛИМКОВИЧ, <sup>3</sup>И. М. КРАСТЕЛЕВА,  
<sup>3</sup>С. А. БЕРЕСТЕНЬ, <sup>3</sup>О. Н. ПЕЧКУРОВА

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>Институт ПК и ПКЗ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

<sup>3</sup>РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Анемия недоношенных встречается у абсолютного большинства новорожденных, которые родились крайне незрелыми или имели экстремально низкую массу тела при рождении. Безусловно, чем меньше срок гестации ребенка, тем выше вероятность развития этого патологического состояния. Однако ввиду ряда факторов развитию анемии подвержены и дети с умеренной или легкой степенью недоношенности. Обобщены и систематизированы современные данные по немедикаментозной профилактике анемии недоношенных, к которым можно отнести отсроченное пережатие пуповины, доение пуповины, оптимизацию забора крови, подходы к энтеральному и парентеральному питанию недоношенных. Представлены информация по медикаментозной профилактике и результаты последних исследований по лечению посредством гемотрансфузии и препаратов эритропоэтина.

**Ключевые слова:** анемия недоношенных, профилактика анемии недоношенных, лечение анемии недоношенных.

*Anemia of prematurity occurs in the vast majority of extremely immature newborns or infants with extremely low birth weight. It is known that this pathological condition develops the higher than shorter is baby's gestational age. However, due to a number of factors, anemia of prematurity may occur in newborns with moderate or mild prematurity. This review summarizes and systematizes modern data on non-drug prevention of anemia of prematurity, which includes delayed umbilical cord clamping, umbilical cord milking, optimization of blood sampling, approaches to enteral and parenteral nutrition of premature infants. We also presented information about drug prevention and results of recent studies of treatment using blood transfusion and erythropoietin preparations.*

**Key words:** anemia of prematurity, prevention of anemia of prematurity, treatment of anemia of prematurity.

HEALTHCARE. 2024; 10: 37—46

### MODERN APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT OF ANEMIA OF PREMATUREITY (LITERATURE REVIEW)

A. M. Kozarezova, N. N. Klimkovich, I. M. Krastsialiova, S. A. Berestsens, O. N. Pechkurova

Такое патологическое состояние, как анемия, независимо от сроков развития и причин встречается у абсолютного большинства новорожденных, которые родились крайне недоношенными или при рождении имели экстремально низкую массу тела (ЭНМТ). Это обусловлено в том числе и физиологическими причинами. После рождения парциальное напряжение кислорода в крови новорожденного поддерживается на более высоких значениях, чем внутриутробное, в результате чего необходимость поддержания высоких цифр гемоглобина отсутствует. Ввиду ряда причин эритроциты новорожденного имеют очень короткую продолжительность жизни и быстро разрушаются, а скорость эритропоэза не мо-

жет соответствовать скорости разрушения эритроцитов. Такое физиологическое снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов характерно для всех детей первых месяцев жизни вне зависимости от срока гестации при рождении [1]. Однако у недоношенных новорожденных присутствуют факторы, которые с самого рождения усугубляют течение физиологического снижения гемоглобина. К ним можно отнести незрелость эритропоэза, сниженную выработку эритропоэтина (ЭПО) из-за вынужденной гипероксии, меньшую продолжительность жизни эритроцитов по сравнению с таковым показателем у доношенных детей, гемолиз, невозможность осуществления отсроченного пережатия пуповины из-за состояния

ребенка, ятрогенные потери, обусловленные забором крови для лабораторного мониторинга состояния новорожденного, и многое другое [1]. Безусловно, чем меньше срок гестации при рождении, тем выше вероятность развития анемии [2]. Ранняя анемия недоношенных (РАН) — гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и/или гематокрита более чем на 2 стандартных отклонения от референсных значений для данного постнатального возраста [3]. Это патологическое состояние развивается на 2—10-й нед. жизни недоношенного ребенка. По данным Н. Kirpalani и соавт., более 80 % детей с ЭНМТ нуждаются в осуществлении гемотрансфузии на этапе нахождения в отделении интенсивной терапии [4]. Однако, к сожалению, если все приложенные усилия позволят избежать развития РАН, то после 3 мес. жизни недоношенные дети подвержены развитию поздней анемии недоношенных, которая в своем патогенезе включает проблемы, связанные с дефицитом микроэлементов и витаминов, при наличии еще не активировавшегося в полной мере эритропоэза [5—8]. На данный момент предметом изучения являются показатели, на основании которых будут определены показания к переливанию крови. Ведь каждый такой параметр (количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита, фракционная экстракция кислорода, уровень лактата, измерение оксигенации головного мозга посредством ближней инфракрасной спектроскопии) имеет свои ограничения, и не все параметры принимаются в клинической практике [9—12]. Основным тестом для принятия решения о переливании обоснованно считается использование именно пороговых значений гемоглобина. Ведь именно концентрация гемоглобина является одним из основных факторов, определяющих системный транспорт кислорода, наряду с сердечным выбросом и насыщением артериальной крови кислородом. Таким

образом, коррекция, основанная именно на определении уровня гемоглобина, позволит избежать тканевой гипоксии [13]. В настоящее время осуществляются поиск и изучение наиболее действенных, но щадящих методов и подходов к лечению РАН [4; 14; 15]. При этом многие ученые занимаются вопросами определения показаний и способов профилактики поздней анемии недоношенных [8; 16—21]. Такой комплексный подход обусловлен необходимостью правильной организации выхаживания детей, родившихся раньше срока, уже с первых суток жизни и невозможностью четкой дифференцировки причины, которая превалировала в развитии анемии у недоношенного, а также современными возможностями определения биохимических маркеров развития дефицитных состояний у недоношенных детей и параметров определения зрелости и качественного анализа эритропоэтической функции начиная с первых суток жизни ребенка [22—24]. Представлена информация по подходам к профилактике и лечению анемии недоношенных на современном этапе.

Цель работы — обобщить и систематизировать современные данные по теме профилактики и лечения детей с анемией недоношенных.

Профилактические мероприятия, направленные на предупреждение развития анемии у недоношенных новорожденных, имеют несколько составляющих, относящихся как к ведению беременности и родов, так и к восстановлению активности эритропоэза и микроэлементного баланса.

**Отсроченное пережатие пуповины, доение пуповины.** Одним из методов профилактики анемии недоношенных является оптимизация объема циркулирующей крови у новорожденного путем отсроченного пережатия пуповины. Данные исследований свидетельствуют однозначно в пользу этого метода профилактики [25; 26]. Однако стоит заметить, что в исследовании ETTNO 21 % детей в одной группе,

которым были назначены либеральные пороги гемотрансфузии, и 40 % недоношенных с ЭНМТ из другой группы, которым в перспективе были бы назначены рестриктивные пороги гемотрансфузии, вообще удалось избежать гемотрансфузии при отсроченном пережатии пуповины при рождении [26]. Проведенный метаанализ, в котором предметом исследования служили отсроченное пережатие и сцеживание пуповины, применяемые у недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 34 нед., не дал абсолютных обнадеживающих результатов и выявил лишь вероятное улучшение гематологических показателей для детей данного гестационного возраста. Притом что эта процедура может и не повлиять на течение заболеваний, характерных для неонатального возраста, тем не менее мнение исследователей однозначно: раннее пережатие пуповины может быть вредным [27].

В 2023 г. опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования, где сравнивали уровни гемоглобина недоношенных новорожденных в зависимости от длины пуповины, с которой было проведено доение, а также с отсроченной перевязкой пуповины. Ученые пришли к выводу, что доение пуповины размером 20 или 30 см является безопасной и эффективной операцией для недоношенных детей и может улучшить артериальное давление и уровень гемоглобина, а также уменьшить степень тяжести анемии. Исследователи не выявили никаких негативных последствий у детей после доения пуповины [28]. Несмотря на то что в исследование вошли лишь 119 недоношенных новорожденных, которые далее были разделены на четыре группы, полученные данные позволяют реабилитировать доение пуповины как метод профилактики РАН.

Таким образом, однозначно может быть рекомендовано отсроченное пережатие пуповины на 60—120 с после рождения в качестве профилактики анемии у недо-

ношенных новорожденных [3]. Но стоит продолжить дальнейшие исследования относительно доения пуповины, так как по данным самых последних исследований этот метод профилактики внушает доверие и достоин реабилитации.

**Оптимизация забора крови.** В настоящее время все больше внимания уделяется внедрению микрометодик для осуществления лабораторного мониторинга у детей, родившихся раньше срока. Безусловно, лабораторные исследования являются важной частью оценки состояния недоношенного ребенка, однако чрезмерная частота или объем забранной для исследования крови негативно сказывается на состоянии ребенка [29; 30]. Снижение флеботомических потерь не может полностью предотвратить необходимость переливаний крови недоношенным детям [29]. Однако именно частый забор крови в первые 2 нед. жизни может привести к потере более чем половины объема циркулирующей крови у крайне недоношенных новорожденных [30]. По данным квазиэкспериментального исследования, опубликованного в 2020 г., меньший объем забора крови детей с очень низкой массой тела при рождении статистически значимо связан с меньшим количеством потребностей в переливании крови [31]. Таким образом, внедрение строгих показаний к венопункции, уменьшение рутинного обследования недоношенных, а также организация методов лабораторной диагностики с минимальным забором крови могут снизить тяжесть анемии у недоношенных, а соответственно, минимизировать вероятность гемотрансфузии как метода лечения.

**Препараты фолиевой кислоты.** Одной из основных причин развития анемии недоношенных является задержка эритропоэза. Именно по этой причине одним из способов лечения РАН является введение препаратов ЭПО. В последние годы исследователи получали довольно противоречивые результаты относительно времени и сроков начала лечения препаратами,

стимулирующими эритропоэз, однако исследования продолжаются.

Одними из перспективных препаратов, стимулирующих эритропоэз, являются препараты фолиевой кислоты. Фолаты необходимы в качестве коферментов для образования нуклеиновых кислот (в частности, пурина и пиримидина), метаболизма некоторых аминокислот и катаболизма гистидина. А свойство стимуляции эритропоэза легло в основу назначения препаратов фолиевой кислоты для профилактики анемии недоношенных.

По опубликованным данным, имеются весьма противоречивые результаты исследований уровня фолиевой кислоты у недоношенных детей. Так, по данным N. Haiden и соавт., уровень фолиевой кислоты у недоношенных новорожденных в первые 3 мес. жизни ниже референсных значений. Такой дефицит может быть усугублен мальабсорбцией, применением антиконвульсантов и антибиотиков [6]. Проведенное в 2017 г. исследование по определению корреляции между уровнем гемоглобина, фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> у матерей и их детей также выявило дефицит фолиевой кислоты у 60 % обследованных детей с анемией в возрасте от 2 мес. до 2 лет [5]. В другом исследовании, выполненном в то же время, непосредственным предметом исследования послужил уровень фолиевой кислоты в группе недоношенных новорожденных сроком гестации 26—31 нед. По результатам определения уровня фолатов в сыворотке крови и эритроцитов в динамике на 7-е сут. жизни, в 1,5 и 3 мес. было выявлено повышение уровня фолиевой кислоты у детей, которые получали профилактику этими препаратами. При этом ни у кого из детей, вошедших в исследование, не был определен уровень ниже референсных значений [7]. Есть и другие исследования, которые имеют схожие результаты [32; 33]. Однако стоит отметить, что в некоторых исследованиях присутствует оговорка о том, что риску дефицита фолиевой кислоты

не подвержены лишь те недоношенные дети, которые получали парентеральное питание с высоким содержанием фолиевой кислоты. А вот у новорожденных, которым не потребовалось парентеральное питание, или которые получали нефортифицированное грудное молоко, или матери которых не получали обогащенное фолатами питание во время беременности, могут быть подвержены риску дефицита фолиевой кислоты после рождения. Также данные более раннего исследования, которое включило 184 недоношенных новорожденных сроком гестации менее 36 нед., показали, что профилактика препаратами фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> значительно повышает уровень гемоглобина по сравнению с детьми, которые такую профилактику не получали ( $p < 0,0005$ ) или получали только фолаты ( $p < 0,01$ ) [34]. В рекомендациях по энтеральному питанию недоношенных, опубликованных в 2022 г. Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (Committee of nutrition European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition — CoN ESPGHAN), уточняется, что потребление фолиевой кислоты в максимально рекомендуемом диапазоне (23—100 мкг/кг/сут) может улучшить результаты лечения недоношенных новорожденных. Такие рекомендации даны несмотря на то, что смеси для недоношенных уже содержат добавки фолатов в своем составе [35].

**Витамин Е.** Непостоянными остаются рекомендации для недоношенных детей касательно назначения препаратов, содержащих альфа-токоферол, для профилактики анемии недоношенных. С одной стороны, мощное антиоксидантное действие этого витамина может быть рекомендовано только при использовании препаратов ЭПО и назначении высоких доз препаратов железа, а с другой — для профилактики рутинное применение не рекомендовано [3]. При этом по результатам различных исследований,



несмотря на наличие парентерального питания, есть свидетельство того, что дополнительные назначения витамина Е снижают риск внутрижелудочковых кровоизлияний, бронхолегочной дисплазии, гемолитической анемии у недоношенных детей [20; 36; 37]. Именно свойствами снижения гемолиза эритроцитов, а также стимулированием синтеза гемма и гемсодержащих ферментов, витамин Е имеет потенциал для профилактики развития или уменьшения тяжести анемии недоношенных. Так, по данным E. Gomez-Pomar и соавт., именно недоношенные с гематокритом 26 % и менее и относительным количеством ретикулоцитов (36,1 %) лучше других отреагировали на лечение витамином Е [36].

В грудном молоке содержится около 0,3 мг витамина Е на 100 мл, а в смесях количество может достигать 4,0 мг на 100 мл готовой смеси. Результаты исследований показывают, что уровень витамина Е в плазме крови новорожденных достаточно низок (2,5 мг/л) и на 25 % ниже по сравнению с уровнем данного витамина в исследованных сыворотках крови матерей этих детей. Однако впоследствии его содержание в плазме крови детей быстро растет, за исключением младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, что предопределяет необходимость дополнительного применения витамина Е в дозе примерно 3 МЕ/кг массы тела [36; 38]. Однако некоторые исследования показывают, что содержание витамина Е в сыворотке крови не отражает его количество в тканях [8]. По данным CoN ESPHGAN, необходимо поддерживать концентрацию сывороточного токоферола в пределах 10—35 мг/л, также рекомендованные дозы препаратов витамина Е должны быть в дозе 2,2—11 мг/кг/сут [35].

**Препараты железа.** Дефицит железа встречается у недоношенных новорожденных ввиду отсутствия его запасов в организме по причине раннего рождения. Возникает он чаще после 6 нед. жиз-

ни. Различные исследования ориентированы на поиск оптимального времени начала профилактики железодефицитных состояний у детей, родившихся раньше срока, и дозы препаратов железа, чтобы избежать перегрузки незрелого организма недоношенного [39], а также на попытку понять, замещают ли фортификаторы грудного молока или добавки железа в искусственных смесях необходимость в дополнительных назначениях железа [40]. Систематические обзоры показывают, что добавки железа эффективно предотвращают железодефицитную анемию у недоношенных детей, однако превышение профилактической дозы более 2—3 мг/кг/сут для детей с очень низкой массой тела не дает никакой пользы [41]. Данные более 27 исследований показали, что долгосрочное добавление препаратов железа приводит к снижению его дефицита, а также к снижению анемии у недоношенных и маловесных детей [21]. Кроме того, имеются данные о том, что начало профилактики препаратами железа в возрасте 2—3 нед. после рождения связано со снижением количества гемотрансфузий у недоношенных детей по сравнению с началом профилактики в 4—8 нед. жизни [42]. В качестве диагностического теста выявления дефицита железа возможно использование уровня ферритина в сыворотке крови, однако имеются сложности интерпретации этого биомаркера при наличии воспаления или нарушения функции печени у недоношенного ребенка. Критерием дефицита железа следует считать уровень менее 35—40 мкг/л, а перегрузки железом — уровень более 300—350 мкг/л [22; 23].

**Питание.** Одним из основных правил выхаживания детей, родившихся раньше срока, а также методов лечения анемии недоношенного является адекватное обеспечение белком и энергией. Именно достаточное количество энергии позволяет усвоить полученный белок. При возможности энтерального обеспечения белки, жиры и углеводы должны поступать

с обогащенным грудным молоком или со смесью для недоношенных. Если это невозможно, дотации должны быть обеспечены парентеральным путем, если отсутствуют противопоказания. Комитет по питанию ESPGHAN в 2022 г. опубликовал последние рекомендации по обеспечению недоношенных белками, жирами и углеводами. Крайне недоношенному новорожденному рекомендуется около 4,0 г/кг/сут энтерального белка для роста со скоростью, сопоставимой с внутриутробным. Энтеральное потребление белка недоношенными детьми в диапазоне 3,5—4,5 г/кг/сут оправдано для поддержки соматического роста (включая рост головы) (если концентрация мочевины превышает 5,7 ммоль/л, то следует ограничить потребление белка). Оптимальный диапазон общего потребления энергии для большинства растущих недоношенных детей составляет 115—140 ккал/кг/сут. Потребление энергии более 140 ккал/кг/сут может потребоваться, если рост ниже рекомендуемого диапазона, однако не может быть дано до тех пор, пока не будет обеспечено достаточное количество белка и других питательных веществ (и не должно превышать 160 ккал/кг/сут). Для обеспечения необходимого количества калорий парентеральным путем, скорее всего, необходимо использование жировых эмульсий. Рекомендуемое общее потребление жиров составляет от 4,8 до 8,1 г/кг/сут, хотя и более высокие дозы могут быть безопасными. Рекомендуемое соотношение белка и энергии — 2,8—3,6 г/100 ккал [35].

**Лечение.** Лечение анемии недоношенных зависит от причины ее развития, степени тяжести анемии и коморбидного состояния пациента. В настоящее время отсутствует единый унифицированный подход к вопросу лечения анемии недоношенных. Применяемые на современном этапе методы лечения анемии недоношенных не являются универсальными и не гарантируют достижения абсолютного эффекта. Кроме того, большинство из них имеют побочные эффекты.

**Гемотрансфузия.** Недоношенные новорожденные чаще доношенных нуждаются в переливании крови. В большинстве ситуаций гемотрансфузии проводят в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации новорожденных. Предметом постоянного изучения остаются пороговые значения гемограммы, при которых необходимо осуществлять переливание крови, ведь чаще всего врачу необходимо балансировать между пользой и вредом от гемотрансфузии. За последние 5 лет было проведено два масштабных исследования у более чем 3000 недоношенных детей по выявлению поздних осложнений неврологического развития в зависимости от либеральных и рестриктивных порогов переливания препаратов крови [25; 26]. В своем исследовании, которое имело название TOP, Н. Kirpalani и соавт. оценивали крайне недоношенных новорожденных с ЭНМТ при рождении. Результаты работы были опубликованы в конце 2020 г. По итогам у более чем 1800 недоношенных детей не выявили различий в частоте смертности и нарушениях неврологического развития в двухлетнем возрасте вне зависимости от того, либеральные или рестриктивные пороговые значения были приняты для переливания крови [25]. Результаты похожего рандомизированного клинического исследования ETTNO (2020), в которое было включено более 1000 крайне недоношенных новорожденных, указывают на то, что либеральная стратегия переливания крови крайне недоношенным детям не снижает вероятность смерти или инвалидности к возрасту 2 лет скорректированного возраста [26]. Также не выявлено различий между частотой возникновения таких тяжелых заболеваний, как некротизирующий энтероколит, тяжелая ретинопатия, бронхолегочная дисплазия, перивентрикулярная лейкомаляция, тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния у крайне недоношенных новорожденных в зависимости от подходов к пороговым значениям

для гемотрансфузии. Одним из неоспоримых плюсов рестриктивного подхода к гемотрансфузии является снижение количества гемотрансфузий и, соответственно, доноров [25; 26]. Таким образом, один из участников исследования TOP обобщил данные, что пороговые значения гемоглобина для переливания не должны быть выше 130 г/л или ниже 110 г/л для детей первой недели жизни, которые находятся в критическом состоянии или нуждаются в значительной респираторной поддержке, и не должны быть выше 100 г/л или ниже 70 г/л для стабильных младенцев старшего возраста, которые не находятся в критическом состоянии или не нуждаются в значительной респираторной поддержке [13]. Можно полагать, что применение научно обоснованных пороговых значений для переливания крови крайне недоношенным детям дает возможность сократить количество гемотрансфузий или вообще избежать их. Безусловно, остается открытым вопрос об экстраполяции опубликованных данных на детей с очень низкой и другой низкой массой тела, которые также могут нуждаться в гемотрансфузии по причине прогрессирования анемии недоношенных. В перспективе возможно, что новые данные о неврологическом развитии детей, которые были включены в исследование TOP, к школьному возрасту позволят пересмотреть подходы к пороговым значениям для гемотрансфузии.

**Препараты эритропоэтина.** Многие годы препараты ЭПО были рекомендованы для профилактики и лечения РАН как патогенетическое лечение и альтернатива поздней гемотрансфузии [17; 43]. Проведенный метаанализ 27 исследований (2014) выявил повышение риска ретинопатии недоношенных вне зависимости от времени назначения препаратов ЭПО, а также необходимость дальнейшего изучения этой темы [18]. Однако опубликованные в 2017 г. данные о пересмотре и анализе исследований за предыдущие годы коллегами из Китая выявили отсут-

ствие связи раннего введения препаратов ЭПО с развитием какой-либо стадии ретинопатии у недоношенных [44]. По результатам исследования (2021), включившего 1762 недоношенных детей, не выявлено связи между применением ЭПО и тяжелой ретинопатией недоношенных [45]. По данным стратифицированного метаанализа (2023), состоящего из 14 рандомизированных клинических исследований, не обнаружено влияния раннего введения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) на развитие ретинопатии у недоношенных новорожденных ни при каком сравнении, но большинство стратифицированных анализов было ограничено низкой статистической мощностью [46]. Несмотря на все исследования, рчЭПО потерял доверие как препарат, используемый для минимизации переливания эритроцитов у глубоко недоношенных новорожденных [47]. Попытки дальнейших исследований по применению в ранние сроки препаратов ЭПО и дарбэпоэтина у недоношенных не получили однозначного одобрения [48]. На данный момент ученые пытаются проанализировать раннее введение препаратов ЭПО и отдельных патологий, характерных для недоношенных новорожденных. Так, О. С. Costescu и соавт. отмечают снижение частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии в группе недоношенных детей, получавших 1000—2000 ЕД/кг ЭПО в первые 48 ч жизни [49]. Хотя раннее опубликованное многоцентровое рандомизированное исследование (2020) выявило отсутствие снижения риска тяжелых нарушений неврологического развития или смерти в возрасте 2 лет при назначении высоких доз ЭПО крайне недоношенным детям. Также между группой недоношенных, получавших ЭПО, и группой плацебо не найдено значительной разницы по частоте смертности, частоте ретинопатии недоношенных, внутричерепных кровоизлияний, сепсиса, некротизирующего энтероколита, бронхолегочной дисплазии [50].

Кокрейновский обзор, опубликованный в 2019 г., который охватил 32 исследования, позволил сделать выводы об эффективности позднего введения (8—28-е сут. жизни) препаратов ЭПО. Позднее введение ЭПО снижает использование одного или нескольких переливаний эритроцитов, количество переливаний эритроцитов на одного ребенка (менее одного переливания на одного ребенка), но не общий объем (мл/кг) переливаемых эритроцитов на одного ребенка. Позднее введение ЭПО существенно не снижает и не увеличивает какие-либо клинически значимые неблагоприятные исходы, за исключением тенденции к увеличению риска ретинопатии [19].

В настоящее время сложно приводить данные о возможности положительного воздействия препаратов рчЭПО на кратность или объем гемотрансфузии, потому что наиболее масштабные рандомизированные клинические исследования за последние годы, в которых изучали пороговые значения для гемотрансфузии у детей с ЭНМТ, не включали недоношенных, которым бы вводили препараты ЭПО [25; 26]. По данным анкетирования врачей в европейских странах, 61 % специалистов не используют в своей практике препараты рчЭПО по причине отсутствия последних в клинических протоколах, также есть сомнения в эффективности этих препаратов для снижения количества переливаний препаратов крови [51].

Таким образом, несмотря на разнонаправленные исследования, проводимые в разных подходах к лечению анемии недоношенных, немногочисленными остаются данные литературы по ее профилактике. В настоящее время отсутствуют единогласные рекомендации по срокам начала медикаментозной профилактики для недоношенных различного гестационного срока; не определен перечень допустимых лекарственных форм добавок и витаминов для данной группы пациентов. Исследования в этом направлении, возможно, позволили бы снизить необходимость в лечении анемии у недоношенных детей.

#### Контактная информация:

Козарезова Анна Михайловна — врач-неонатолог.

Клинический родильный дом Минской области.

Ул. Ф. Скорины, 16, 220076, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 269-72-11.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. М. К.

Сбор информации и обработка материала: С. А. Б., О. Н. П.

Написание текста: А. М. К., С. А. Б., О. Н. П.

Редактирование: Н. Н. К., И. М. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dallman, P. R. Anemia of prematurity / P. R. Dallman // *Ann. Rev. Med.* — 1981. — Vol. 32. — P. 143—160.
2. Carroll, P. D. Umbilical cord blood—an untapped resource: strategies to decrease early red blood cell transfusions and improve neonatal outcomes / P. D. Carroll // *Clin. Perinatol.* — 2015. — Vol. 42, iss. 3. — P. 541—556.
3. Ранняя анемия недоношенных (клинические рекомендации) / Е. Н. Балашова [др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* — 2021. — Т. 9, № 3. — С. 47—61.
4. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants / H. Kirpalani [et al.] // *J. Pediatr.* — 2006. — Vol. 149, iss. 3. — P. 301—307.
5. Correlation between maternal and childhood VitB12, folic acid and ferritin levels / F. Zeeshan [et al.] // *Pak. J. Med. Sci.* — 2017. — Vol. 33, iss. 1. — P. 162—166.
6. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity / N. Haiden [et al.] // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118, iss. 1. — P. 180—188.
7. Обеспеченность фолатами глубоконедоношенных детей в современных условиях выхаживания и вскармливания / В. В. Лазарева [и др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* — 2022. — Т. 10, № 4. — С. 8—16.
8. Vitamin A and E status in very low birth weight infants / S. Kositamongkol [et al.] // *J. Perinatol.* — 2011. — Vol. 31, iss. 7. — P. 471—476.
9. Circulating RBC volume, measured with biotinylated RBCs, is superior to the Hct to document the hematologic effects of delayed versus immediate umbilical cord clamping in preterm neonates / R. G. Strauss [et al.] // *Transfusion.* — 2003. — Vol. 43, iss. 8. — P. 1168—1172.
10. Acute physiological effects of packed red blood cell transfusion in preterm infants with different degrees of anaemia / L. K. Fredrickson [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2011. — Vol. 96, iss. 4. — P. 249—253.



11. Frey, B. The value of capillary whole blood lactate for blood transfusion requirements in anaemia of prematurity / B. Frey, M. Losa // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — P. 222—227.
12. Bailey, S. M. Splanchnic-cerebral oxygenation ratio as a marker of preterm infant blood transfusion needs / S. M. Bailey, K. D. Hendricks-Munoz, P. Mally // *Transfusion.* — 2012. — Vol. 52. — P. 252—260.
13. Bell, E. F. Red cell transfusion thresholds for preterm infants: finally some answers / E. F. Bell // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2022. — Vol. 107, iss. 2. — P. 126—130.
14. Effect of high-dose erythropoietin on blood transfusions in extremely low gestational age neonates: post hoc analysis of a randomized clinical trial / S. E. Juul [et al.] // *JAMA Pediatr.* — 2020. — Vol. 174. — P. 933—943.
15. Holzapfel, L. F. Red Blood Cell Transfusion Thresholds for Anemia of Prematurity / L. F. Holzapfel, M. A. Rysavy, E. F. Bell // *Neoreviews.* — 2023. — Vol. 24, iss. 6. — P. 370—376.
16. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis / M. Fogarty [et al.] // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 218. — P. 1—18.
17. Doyle, J. J. The role of erythropoietin in the anemia of prematurity / J. J. Doyle // *Semin. Perinatol.* — 1997. — Vol. 21. — P. 20—27.
18. Ohlsson, A. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants [Electronic resource] / A. Ohlsson, S. M. Aher // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com>. — Date of access: 25.07.2024.
19. Ohlsson, A. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants [Electronic resource] / A. Ohlsson, S. M. Aher // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2019. — Vol. 2, iss. 2. — Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com>. — Date of access: 25.07.2024.
20. Yao, S. L. The effectiveness of interventions to prevent intraventricular haemorrhage in premature infants: A systematic review and network meta-analysis / S. L. Yao, E. Smit, D. Odd // *J. Neonatal. Perinatal. Med.* — 2023. — Vol. 16, iss. 1. — P. 5—20.
21. McCarthy, E. K. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: a systematic review of intervention studies / E. K. McCarthy, E. M. Dempsey, M. E. Kiely // *Nutr. Rev.* — 2019. — Vol. 77, iss. 12. — P. 865—877.
22. Domellof, M. Meeting the Iron Needs of Low and Very Low Birth Weight Infants / M. Domellof // *Ann. Nutr. Metab.* — 2017. — Vol. 71, iss. 3. — P. 16—23.
23. Erythrocyte transfusions increased the risk of elevated serum ferritin in very low birthweight infants and were associated with altered longitudinal growth / S. Alm [et al.] // *Acta. Paediatr.* — 2020. — Vol. 109, iss. 7. — P. 1354—1360.
24. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах как маркер дефицита железа у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Простые методы диагностики дефицита железа / Д. Р. Шарафутдинова [и др.] // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* — 2023. — Т. 22, № 3. — С. 146—155.
25. Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants / H. Kirpalani [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 383, iss. 27. — P. 2639—2651.
26. ETTNO Investigators. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: The ETTNO randomized clinical trial / A. R. Franz [et al.] // *JAMA.* — 2020. — Vol. 324, iss. 6. — P. 560—570.
27. Umbilical cord management for newborns <34 weeks' gestation: a meta-analysis [Electronic resource] / A. L. Seidler [et al.] // *Pediatrics.* — 2021. — Vol. 147, iss. 3. — Mode of access: <https://publications.aap.org>. — Date of access: 25.07.2024.
28. Effectiveness and safety of umbilical cord milking in premature infants: A randomized controlled trial [Electronic resource] / Y. M. S. Zhang [et al.] // *Medicine.* — 2023. — Vol. 102, iss. 47. — Mode of access: <https://www.sciencedirect.com>. — Date of access: 25.07.2024.
29. A mathematical modeling approach to quantify the role of phlebotomy losses and need for transfusions in neonatal anemia / M. R. Rosebraugh [et al.] // *Transfusion.* — 2013. — Vol. 53, iss. 6. — P. 1353—1360.
30. Neonatal clinical blood sampling led to major blood loss and was associated with bronchopulmonary dysplasia / W. Hellstrom [et al.] // *Acta. Paediatr.* — 2020. — Vol. 109, iss. 4. — P. 679—687.
31. Impact of the volume of blood collected by phlebotomy on transfusion requirements in preterm infants with birth weight of less than 1500 g. A quasi-experimental study / P. H. Brener Dik [et al.] // *Arch. Argent. Pediatr.* — 2020. — Vol. 118, iss. 2. — P. 109—116.
32. Is folic acid supplementation really necessary in preterm infants ≤ 32 weeks of gestation? / M. Y. Oncel [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2014. — Vol. 58, iss. 2. — P. 188—192.
33. Amount of folic acid in different types of nutrition used in the neonatal period / T. Revakova [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy.* — 2015. — Vol. 116. — P. 349—353.
34. Worthington-White, D. A. Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of the anemia of prematurity / D. A. Worthington-White, M. Behnke, S. Gross // *Amer. J. Clin. Nutr.* — 1994. — Vol. 60, iss. 6. — P. 930—935.

35. *Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): a position paper from the ESPGHAN committee on nutrition and invited experts* / N. D. Embleton [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* — 2023. — Vol. 76, iss. 2. — P. 248—268.
36. *Vitamin E in the Preterm Infant: A Forgotten Cause of Hemolytic Anemia* / E. Gomez-Pomar [et al.] // *Amer. J. Perinatol.* — 2018. — Vol. 35, iss. 3. — P. 305—310.
37. *Update on Vitamin E and Its Potential Role in Preventing or Treating Bronchopulmonary Dysplasia* / C. A. Stone Jr. [et al.] // *Neonatology.* — 2018. — Vol. 113, iss. 4. — P. 366—378.
38. *Pacifici, M. G. Effects of vitamin E in neonates and young infants* / M. G. Pacifici // *Int. J. Pediatr.* — 2016. — Vol. 4, iss. 5. — P. 1745—1757.
39. *The effect of individualized iron supplementation on iron status in Dutch preterm infants born between 32 and 35 weeks of gestational age: evaluation of a local guideline* / M. Vreugdenhil [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2022. — Vol. 35, iss. 26. — P. 10279—10286.
40. *Iron deficiency and anemia in iron-fortified formula and human milk-fed preterm infants until 6 months post-term* / M. van de Lagemaat [et al.] // *Eur. J. Nutr.* — 2014. — Vol. 53, iss. 5. — P. 1263—1271.
41. *Mills, R. J. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants* [Electronic resource] / R. J. Mills, M. W. Davies // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com>. — Date of access: 25.07.2024.
42. *Early and late Iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis* [Electronic resource] / H. X. Jin [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* — 2015. — Vol. 4, iss. 16. — Mode of access: <https://ijponline.biomedcentral.com>. — Date of access: 25.07.2024.
43. *Garcia, M. G. Effect of recombinant erythropoietin on «late» transfusions in the neonatal intensive care unit: A meta-analysis* / M. G. Garcia, A. D. Hutson, R. D. Christensen // *J. Perinatol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 108—111.
44. *Early Erythropoietin Administration does not Increase the Risk of Retinopathy in Preterm Infants* / H. H. Chou [et al.] // *Pediatr. Neonatol.* — 2017. — Vol. 58, iss. 1. — P. 48—56.
45. *Erythropoietin is not a risk factor for severe retinopathy of prematurity among high risk preterm infants* [Electronic resource] / K. C. T. Bui [et al.] // *Early Hum. Dev.* — 2021. — Vol. 161. — Mode of access: <https://www.sciencedirect.com>. — Date of access: 25.07.2024.
46. *Effect of Early Erythropoietin on Retinopathy of Prematurity: a stratified meta-analysis* / H. S. Fischer [et al.] // *Neonatology.* — 2023. — Vol. 120, iss. 5. — P. 566—576.
47. *Doyle, J. J. The role of erythropoietin in the anemia of prematurity* / J. J. Doyle // *Semin. Perinatol.* — 1997. — Vol. 21. — P. 20—27.
48. *Ohlsson, A. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants* [Electronic resource] / A. Ohlsson, S. M. Aher // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2020. — Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com>. — Date of access: 25.07.2024.
49. *Early Postnatal Administration of Erythropoietin and Its Association with Neurodevelopmental Outcomes and Incidence of Intraventricular Hemorrhage and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Four-Week Observational Study* / O. C. Costescu [et al.] // *Pediatr. Rep.* — 2024. — Vol. 16, iss. 2. — P. 339—352.
50. *PENUT Trial Consortium. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants* / S. E. Juul [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382, iss. 3. — P. 233—243.
51. *Bolte, K. Survey on clinical use and non-use of recombinant human erythropoietin in European neonatal units* / K. Bolte, R. F. Maier // *J. Perinat. Med.* — 2020. — Vol. 48, iss. 7. — P. 744—750.

Поступила 01.08.2024

Принята к печати 06.08.2024



А. А. ВОЙТЕХОВСКАЯ, А. Т. ФЕДОРАКО

## ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОРГАНИЗАЦИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОПЫТ МЕДИЦИНСКОЙ АККРЕДИТАЦИИ

Республиканский научно-практический центр медицинских технологий,  
информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

*Рассматриваются вопросы важности своевременного и качественного оказания экстренной медицинской помощи. Представлен обзор нормативной правовой базы, регламентирующей оказание экстренной медицинской помощи в Республике Беларусь. Приводятся основные проблемы оказания экстренной медицинской помощи в организациях здравоохранения, выявленные при проведении базовой медицинской аккредитации.*

**Ключевые слова:** медицинская аккредитация, экстренная медицинская помощь, внезапная остановка кровообращения, сердечно-легочная реанимация, метод описания конкретных ситуаций.

*This article discusses the importance of timely and quality provision of emergency medical assistance. An overview of the regulatory legal framework in the Republic of Belarus is presented. The main problems of providing emergency medical assistance in healthcare organizations, identified during the basic medical accreditation, are highlighted.*

**Key words:** medical accreditation, emergency medical care, emergency medical assistance, sudden cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, case study.

HEALTHCARE. 2024; 10: 47—54

### PROBLEMS OF PROVIDING EMERGENCY MEDICAL ASSISTANCE IN HEALTHCARE ORGANIZATIONS: EXPERIENCE OF MEDICAL ACCREDITATION

A. A. Voytekhovskaya, A. T. Fedorako

Закон Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-XII «О здравоохранении» определяет формы оказания медицинской помощи. В частности, он вводит понятие «скорая медицинская помощь» и разграничивает термины «экстренная медицинская помощь» и «неотложная медицинская помощь». Экстренную медицинскую помощь оказывают при внезапном возникновении у пациента заболеваний, состояний и (или) обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу для жизни пациента и (или) окружающих, требующих экстренного медицинского вмешательства, в то время как неотложную медицинскую помощь оказывают при отсутствии явных признаков угрозы жизни. Раннее и своевременное начало оказания экстренной медицинской помощи имеет огромное значение для выживаемости и последующего восстановления пациентов. Чем быстрее и качественнее будет оказана медицинская помощь, тем выше шансы на выживание, минимизацию повреждений тканей и органов, улучшение прогноза, повышения эффективности дальнейшего лечения.

Наглядным примером важности немедленного и качественного оказания экстренной медицинской помощи является чрезвычайно актуальная проблема внезапной сердечной смерти (внезапная остановка кровообращения), которая является одной из ведущих причин смерти взрослого населения во всем мире. По данным рекомендаций по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета 2021 г. частота встречаемости внезапной сердечной смерти в Европе за пределами организаций здравоохранения — 67—170 на 100 тыс. жителей, в пределах организаций здравоохранения — до 2,8 на 1000 госпитализаций [1].

Фактор раннего начала оказания экстренной медицинской помощи критически важен. Время от звонка в отделение интенсивной терапии до прибытия на место может составлять до 5—8 мин, до первого разряда дефибриллятором — 8—11 мин. В течение этого времени выживание пострадавшего зависит от окружающих, которые должны обеспечить своевременное выполнение сердечно-легочной

реанимации [2]. По данным многочисленных исследований компрессии грудной клетки и дефибрилляция, выполненные в первые 3—5 мин от начала внезапной остановки кровообращения, обеспечивают выживаемость 49—75 % пациентов, а каждая минута промедления с дефибрилляцией уменьшает вероятность выживания пациента на 10—15 % [3; 4].

В рекомендациях по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации введено понятие «цепь выживания».

Цепь выживания — это сумма жизненно важных звеньев для обеспечения реализации этапов успешных реанимационных мероприятий, к которым относятся:

- раннее распознавание и вызов помощи;
- ранняя сердечно-легочная реанимация;
- ранняя дефибрилляция;
- специализированная помощь в раннем постреанимационном периоде.

Ключевым этапом является правильное выполнение техники базовой сердечно-легочной реанимации, который состоит из раннего выявления остановки кровообращения и начала компрессий грудной клетки. Важными аспектами являются минимизация перерывов в компрессиях, их достаточная глубина и частота, полное расправление грудной клетки в фазе декомпрессии и раннее проведение электрической дефибрилляции с минимизацией прерывания компрессий на время нанесения единичного разряда. Также следует учесть минимально достаточное время для искусственных вдохов и их адекватную частоту.

Качество сердечно-легочной реанимации является ключом к системному улучшению результатов реанимационной помощи и снижению риска возникновения осложнений [2]. Названные выше принципы оказания реанимационной помощи нашли отражение и в клинических протоколах Республики Беларусь.

На данный момент действует ряд нормативных правовых и локальных актов

Министерства здравоохранения Республики Беларусь, регламентирующих порядок оказания скорой (экстренной и неотложной) медицинской помощи, формирование укладок и клинические протоколы.

1. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15 декабря 2023 г. № 1852 «Об укладках скорой (экстренной, неотложной) медицинской помощи» утверждает перечень универсальных укладок:

- укладку для оказания скорой (экстренной, неотложной) медицинской помощи;
- укладку при аварийном контакте с биологическим материалом;
- сумку-укладку врача-реаниматолога.

Таким образом, с момента вступления в силу данного приказа, в структурных подразделениях организаций здравоохранения должны быть внедрены универсальные укладки вместо привычных медицинского сообществу посиндромных. Важным является тот факт, что уменьшение перечня вложений, количества лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения в укладках, определенных данным приказом, не допускается. Места хранения универсальных укладок определяются руководителем организации здравоохранения с обеспечением беспрепятственного доступа к ним медицинского персонала в часы работы организации здравоохранения.

2. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 августа 2021 г. № 99 «Об утверждении клинического протокола» определяет принципы интенсивной терапии критических состояний, порядок проведения сердечно-легочной реанимации, интенсивной терапии постреанимационного периода, искусственной вентиляции легких, порядок оказания экстренной медицинской помощи при анафилаксии и анафилактическом шоке.

3. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13 июня 2023 г. № 100 «Об утверждении клинического протокола» регламентирует



оказание медицинской помощи пациентам с острой печеночной недостаточностью, порядок интенсивной терапии шока, утопления, повешения, электротравмы, гипотермии и теплового удара и ряда других критических состояний.

4. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 августа 2023 г. № 118 «Об утверждении клинического протокола» регламентирует оказание экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам детского возраста.

5. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30 сентября 2010 г. № 1030 «Об утверждении клинического протокола оказания скорой (неотложной) медицинской помощи взрослому населению» утверждает алгоритмы оказания скорой медицинской помощи, применяемые на догоспитальном этапе.

6. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2017 г. № 50 утверждает клинический протокол «Диагностика и лечение системной токсичности при применении местных анестетиков».

7. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июня 2017 г. № 59 «Об утверждении некоторых клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения» регламентирует оказание медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

На сегодняшний день частота проведения обучения и контроля знаний по вопросам оказания экстренной медицинской помощи, форма проведения обучения не регламентированы и, как правило, устанавливаются на усмотрение руководителя организации здравоохранения.

При этом рядом нормативных правовых актов (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 февраля 1993 г. № 26 «О мерах по дальнейшему совершенствованию анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии

в Республике Беларусь», приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 мая 2012 г. № 483 «Об утверждении инструкции о порядке организации анестезиолого-реанимационной службы») определено привлечение врачей — анестезиологов-реаниматологов к обучению в организациях здравоохранения. Одной из основных задач анестезиолого-реанимационной службы является проведение обучающих занятий по оказанию экстренной медицинской помощи с медицинскими работниками организаций здравоохранения, различными группами населения.

В рамках проведения медицинской аккредитации оценка оказания экстренной медицинской помощи в организациях здравоохранения проводилась согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 мая 2021 г. № 57 «Об установлении критериев медицинской аккредитации». Данным постановлением были определены четыре критерия касательно порядка организации оказания экстренной медицинской помощи пациентам, контроля наличия необходимых лекарственных препаратов, медицинских изделий, организации обучения и контроля знаний по данному разделу работы в структурных подразделениях. Для оценки данных критериев проводился анализ локальных правовых актов организаций здравоохранения: приказов, алгоритмов, протоколов и др.

Новым этапом в оценке оказания экстренной медицинской помощи послужили разработка и внедрение базовых критериев медицинской аккредитации для государственных организаций здравоохранения по всем видам медицинской помощи и по 43 профилям заболеваний, состояний, синдромов, утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22 декабря 2023 г. № 209 «Об установлении базовых и национальных критериев медицинской аккредитации». Помимо оценки организационного процесса обучения медицинских

работников, утвержденных алгоритмов, локальных правовых актов был внедрен критерий по оценке навыков оказания экстренной медицинской помощи работников структурных подразделений. Однозначная позиция Министерства здравоохранения по строгому исполнению нормативных правовых актов, касающихся экстренной медицинской помощи была разделена всеми членами рабочих групп. С этой целью был утвержден критерий «Медицинские работники могут продемонстрировать навыки по оказанию экстренной медицинской помощи», что потребовало разработки новых методологических подходов к проверке выполнения данного требования.

Отделом методологического сопровождения медицинской аккредитации был внедрен процесс-ориентированный системный подход к оценке организации экстренной медицинской помощи по методу «трейсер» [5], включающий оценку всего процесса по пути лечения пациента, начиная с оценки организационной документации лечебного учреждения, заканчивая проверкой навыков у медицинских работников, что позволяет оценить весь процесс в целом.

Членами комиссий по медицинской аккредитации осуществлялся анализ эффективности процесса обучения и контроля знаний по вопросам оказания экстренной медицинской помощи в части:

- периодичности проведения обучения и зачетов;
- организации непосредственно самого процесса обучения;
- вовлечения врачей — анестезиологов-реаниматологов в больничных организациях здравоохранения в обучающий процесс;
- наличия контроля и участия администрации организации здравоохранения;
- наличия материально-технической базы для отработки навыков;
- организации обучения работников в симуляционных центрах.

Пристальное внимание обращалось на наличие актуальных утвержденных алгоритмов экстренной медицинской помощи, доведение их до сведения работников, наличие алгоритмов на рабочих местах. Оценивались организация работы приемного отделения, места хранения укладок экстренной медицинской помощи в каждом отделении, их наполнение, контроль сроков годности лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения. В обязательном порядке анализировались места хранения дефибрилляторов, обеспечивающие беспрепятственный доступ работников, проведение контроля за постоянным уровнем их заряда. По результатам проверок указанных требований установлено:

— в ряде случаев локальные правовые акты не были актуализированы в соответствии с последними изменениями в законодательстве (имелись случаи работы по утратившим силу документам в течение 1 года и более);

— распространенным недостатком отмечено отсутствие адаптации нормативных правовых актов по оказанию экстренной медицинской помощи к условиям работы в конкретной организации здравоохранения с учетом профиля оказываемой медицинской помощи, территориального расположения структурных подразделений, расположения отделения анестезиологии и реанимации, наличия отдаленно расположенных структурных подразделений;

— в документах организации могут быть не утверждены места хранения укладок, дефибрилляторов, не организован контроль заряда аппаратов наружной дефибрилляции;

— в многокорпусных зданиях не было предусмотрено наличие укладок экстренной помощи или дефибриллятора в отдельных корпусах, аналогичная ситуация касалась отдаленно расположенных структурных подразделений — данные

обстоятельства могут увеличить время оказания экстренной медицинской помощи с учетом доставки укладки и аппарата на место происшествия и привести к неблагоприятному исходу у пациента;

— не всегда доводятся до сведения заинтересованных лиц действующие организационные документы;

— отмечено отсутствие систем вызова медицинского персонала пациентами или нахождение данных систем в нерабочем состоянии.

Несмотря на вступление в силу 15 декабря 2023 г. приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1852 «Об укладках скорой (экстренной, неотложной) медицинской помощи», которым утверждены универсальные укладки, в большинстве организаций здравоохранения они не внедрены. Также в некоторых организациях здравоохранения перечень вложений в универсальных укладках не соответствовал требованиям вышеназванного приказа (уменьшение перечня вложений, количества лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения в укладках не допускается). Чаще всего наблюдалось наличие в укладках только одного размера изделия медицинского назначения для обеспечения проходимости дыхательных путей. Так, в педиатрических отделениях, где находятся на лечении дети от 0 до 18 лет, предусматривалось наличие воздуховодов, лицевых масок, мешков Амбу одного размера или же было констатировано их полное отсутствие.

Для проверки навыков оказания экстренной медицинской помощи были разработаны чек-листы, составленные на основании действующих нормативных правовых актов по наиболее частым жизнеугрожающим состояниям — внезапной остановке кровообращения и анафилаксии. В основу положен метод описания конкретной ситуации, подразумевающий детальное и подробное отражение реальной клинической ситуации (время, место происшествия, пол, возраст пациента, со-

стояние пациента и др.). Метод широко используется в обучении экономике, менеджменту и медицине за рубежом. Основная задача метода заключается в том, чтобы создать условия для отражения реальных жизненных ситуаций, требующих навыка поведения (принятия решений) в динамичных ситуациях [6].

Чек-лист представляет собой контрольный список основных действий медицинского работника при оказании помощи, член комиссии отмечает в нем, в полном ли объеме были названы действия, продемонстрированы практические навыки, названы дозировки препаратов (при опросе врачей), места нахождения упаковок, дефибриллятора и т. д. Чек-листы разработаны отдельно для среднего медицинского персонала и врачей, чтобы избежать ошибок в оценке. Проверка навыков проводится в присутствии ответственного лица со стороны организации здравоохранения.

По результатам проведения медицинской аккредитации организаций здравоохранения отмечены следующие недостатки процесса обучения навыкам оказания экстренной медицинской помощи:

— неполный охват в обучении навыкам оказания экстренной медицинской помощи всех медицинских работников, работающих в организации здравоохранения. Неоднократно на системной основе выявлялись случаи отсутствия обучения навыкам экстренной медицинской помощи среди работников диагностических служб или отдаленных структурных подразделений;

— в многочисленных случаях обучение включает изучение теоретических основ, однако отработка практических навыков не проводится. В ряде организаций отсутствует соответствующая материально-техническая база (манекены и другое симуляционное оборудование), либо при ее наличии не приглашаются работники всех структурных подразделений для отработки навыков (например, медицинские работники ФАП, АВОП и других структурных подразделений);

— более чем в трети организаций здравоохранения периодичность обучения составляет 1 раз в год, что является недостаточным. При отсутствии клинической практики компетенции специалистов угасают в течение 6 мес. [7], это в дальнейшем приводит к неустойчивости навыков оказания экстренной медицинской помощи;

— не проводится отработка навыков в команде при моделировании экстренных ситуаций. До 80 % медицинских работников, имеющих теоретические знания и практические навыки по сердечно-легочной реанимации, испытывают сложности в коммуникации во время реанимационных мероприятий, не понимают организацию и динамику процесса оказания экстренной медицинской помощи. Это, в свою очередь, приводит к отклонению от протокола, частому прерыванию компрессий грудной клетки, удлинению времени до первого разряда дефибриллятора и в результате к неудачам при проведении реанимации как в симуляционных сценариях, так и в реальной жизни [8];

— низкая мотивация медицинских работников к овладению навыками оказания экстренной медицинской помощи. Работники диагностических, узкоспециализированных структурных подразделений организаций здравоохранения утверждали, что проведение сердечно-легочной реанимации — это обязанность врача — анестезиолога-реаниматолога, службы скорой медицинской помощи, однако оказание экстренной медицинской помощи входит в должностные обязанности медицинских работников всех специальностей. Результаты оказания экстренной медицинской помощи не всегда зависят от врачей — анестезиологов-реаниматологов, скорой медицинской помощи. Это связано с тем, что в большинстве случаев они приходят к пациенту по вызову других специалистов и продолжают (хуже, если начинают) реанимационные мероприя-

тия, что также ухудшает исход. Поэтому эффективность лечения и выживаемость больных зависят от преемственности в оказании помощи [7].

По результатам оценки навыков оказания экстренной медицинской помощи при внезапной остановке сердца сотрудниками отдела методологического сопровождения медицинской аккредитации за 6 мес. 2024 г. были выявлены следующие недостатки:

— отсутствие оценки безопасности обстановки для себя и пострадавшего;

— неправильная оценка состояния пациента: вместо выполнения оценки сознания, дыхания по системе ABCD в некоторых случаях проводят измерение артериального давления, наличие пульса на мелких артериях; для оценки сознания чаще используют признак расширенных зрачков, который не всегда служит ориентиром. Во-первых, расширение зрачков (признак гипоксии коры головного мозга) появляется сравнительно поздно — через 30—60 с после прекращения кровообращения. Во-вторых, ширину зрачка могут изменять некоторые медикаментозные средства [9]. Необходим жесткий порядок оценки симптомов, который диктуется дефицитом времени;

— недостаточное знание протокола проведения базовой сердечно-легочной реанимации, в частности соотношения проведения искусственной вентиляции легких к непрямому массажу сердца, особенно при оказании помощи пациентам детского возраста;

— неправильная техника проведения сердечно-легочной реанимации: недостаточная частота, глубина компрессий; неправильная постановка рук. При этом считается доказанной прямая зависимость между качеством проводимой сердечно-легочной реанимации и исходом остановки кровообращения [10; 11]. Наибольшее затруднение у опрашиваемых вызвало оказание экстренной медицинской помощи детям;



— отсутствие обеспечения проходимости дыхательных путей с использованием изделий медицинского назначения (воздуховодов или ларингеальных масок), невыполнение приема Сафара. Распространенным заблуждением было мнение о необходимости интубации трахеи как единственном варианте решения проблемы. Однако надо признать, что сейчас подходы к обеспечению проходимости дыхательных путей радикально изменились. В большинстве случаев интубация трахеи — удел анестезиологов-реаниматологов. Надежной альтернативой этой методике стала установка надгортанных воздуховодов, ее эффективность подтверждена во многих исследованиях [7];

— неэффективная работа в команде. Успех действий реанимационной команды определяется как исходными теоретическими знаниями и практическими навыками каждого члена команды, так и тренировками по слаженной работе и эффективным коммуникациям внутри команды. Для эффективной работы команде необходим лидер, который обеспечивает руководство действиями всей реанимационной бригады [8];

— отсутствие обеспечения венозного доступа во время проведения сердечно-легочной реанимации;

— ошибки в выборе врачами дозировок препаратов, особенно при оказании помощи детям;

— неумение работать с дефибриллятором.

При оценке навыков оказания медицинской помощи пациентам с анафилаксией наиболее распространенной типичной ошибкой был выбор врачами препарата первой линии [12]. Вместо адреналина врачи отдавали предпочтение глюкокортикостероидам либо антигистаминным препаратам.

Таким образом, приведенные в литературе данные, а также опыт медицинской аккредитации подтверждают, что не только своевременное начало экстренной медицинской помощи, но и высокий уровень

ее качества являются критически важными факторами, влияющими на выживаемость пациентов и эффективность их восстановления после острых и критических состояний. Важно отметить, что недостатки, выявленные в процессе аккредитации, подчеркивают исключительную значимость данной темы, что требует не только внимания, но и активных действий.

Существующие проблемы свидетельствуют о необходимости продолжения и усовершенствования работы по четкой организации процессов в организациях здравоохранения. Это включает в себя обязательное систематическое обучение медицинского персонала, которое должно сочетать теоретические знания с практической отработкой навыков. Ключевым аспектом этого обучения также является развитие командной работы, что, в свою очередь, способствует более эффективному взаимодействию между специалистами и, как следствие, улучшает качество оказания медицинской помощи. Тщательный подход к данной проблеме будет способствовать как повышению уровня оказания экстренной медицинской помощи, так и общему улучшению показателей здоровья населения.

#### Контактная информация:

Войтеховская Анна Александровна — заместитель заведующего отделом методологического сопровождения медицинской аккредитации.

Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения.

Ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 368-06-77.

#### Участие авторов:

Написание текста: А. А. В., А. Т. Ф.

Редактирование: А. А. В.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe / J. T. Gräsner [et al.] // Resuscitation. — 2021. — Vol. 161. — P. 61—79.*

2. *Рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации (пересмотр 2015 г.) / под ред. чл.-корр. РАН В. В. Мороза. — М. : НИИОР, НСР, 2016. — 192 с.*

3. Кузовлев, А. Н. Оценка качества базовых и расширенных реанимационных мероприятий в многопрофильном стационаре (симуляционный курс) / А. Н. Кузовлев, С. Н. Абдусаламов, К. А. Кузьмичев // *Общая реаниматология*. — 2016. — № 12 (6). — С. 27—38.
4. Горина, О. В. Характеристика пациентов, которым проводилась базовая сердечно-легочная реанимация на догоспитальном этапе / О. В. Горина // *Символ науки*. — 2021. — № 2. — С. 116—119.
5. Петиченко, А. В. Перегрузка внутренних аудитов в медицинских организациях / А. В. Петиченко, И. Ю. Тихонова, Е. Ю. Синько // *Менеджмент качества в медицине*. — 2020. — № 4. — С. 18—23.
6. Самодова, О. В. Клинический случай в обучении алгоритму неотложной помощи / О. В. Самодова, Е. Ю. Васильева // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. — 2013. — № 2 (42). — С. 207—210.
7. Сердечно-легочная и мозговая реанимация: работа над ошибками / И. Н. Пасечник [и др.] // *Виртуальные технологии в медицине*. — 2020. — № 1 (23). — С. 8—14.
8. Бородина, М. А. Роль человеческого фактора при проведении сердечно-легочной реанимации / М. А. Бородина, В. М. Будянский, О. Ю. Попов, А. Г. Васильев // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2015. — № 2. — С. 60—63.
9. Базовая сердечно-легочная реанимация : учеб. пособие для обучающихся в системе средн., высш. и доп. проф. образования / В. А. Глущенко [и др.]. — СПб. : НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2022. — 56 с.
10. Improved survival after an out-of-hospital cardiac arrest using new guidelines / J. Steinmetz [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. — 2008. — Vol. 52 (7). — P. 908—913.
11. Попов, О. Ю. Качество компрессий грудной клетки: ключ к успеху сердечно-легочной реанимации / О. Ю. Попов, М. А. Бородина, В. М. Будянский, А. Г. Васильев // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2015. — № 2. — С. 167—169.
12. Верткин, А. Острые аллергические заболевания (диагностика, лечение, типичные ошибки) / А. Верткин, А. Дадыкина, М. Лукашов, Р. Гамбаров // *Врач*. — 2007. — № 2. — С. 66—70.

Поступила 16.09.2024

Принята к печати 17.09.2024

<sup>1</sup>И. В. ОРЛОВА, <sup>2</sup>А. Н. ЛАПТЕВ, <sup>1</sup>П. И. ЗОЗУЛЯ, <sup>3</sup>В. Н. БЕЛАЯ

## ОГРАНИЧЕННАЯ ГНОЙНАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ЛЕГКИХ: ЭТИОЛОГИЯ, ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь<sup>3</sup>Минский областной противотуберкулезный диспансер, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Уточнить этиологию, выделить варианты течения ограниченной гнойной деструкции легких (ОГДЛ) соответственно патогенетическим факторам и на этой основе разработать дифференцированную лечебную тактику.

**Материал и методы.** За 12 лет в два отделения легочной хирургии госпитализированы 780 пациентов с гнойно-некротическими процессами в легких, из которых у 540 (69,2 %) обнаружена ОГДЛ. Варианты течения ОГДЛ у всех пациентов выявлены с помощью клинко-рентгенологических и лабораторных исследований. Компьютерная томография проведена у 124 пациентов. У 23 пациентов проведена пункция абсцесса через грудную стенку в фазе его формирования для выявления возбудителя заболевания; у 475 пациентов — фибробронхоскопия с диагностической и лечебной целями.

**Результаты.** При ОГДЛ наблюдаются три варианта клинического течения: ОГДЛ с хорошим бронхиальным дренажом найдена у 194 (35,9 %) пациентов; ОГДЛ с недостаточным бронхиальным дренажом — у 265 (49,1 %); ОГДЛ с полным нарушением бронхиального дренажа — у 81 (15,0 %) пациента. Этиологию можно установить только при бактериологическом исследовании гнойного детрита, полученного методом торакоцентеза в фазе формирования абсцесса. Обнаружены неспорообразующие анаэробы в количестве  $10^7$ — $10^9$  в 1 мл. Выявление этиологии и вариантов течения позволило применить дифференцированную лечебную тактику и улучшить результаты лечения.

**Заключение.** Главными факторами, обеспечивающими эффективность лечения при ОГДЛ, являются своевременное направление пациентов в отделение легочной хирургии и применение методов улучшения бронхиального дренажа соответственно вариантам клинического течения.

**Ключевые слова:** ограниченная гнойная деструкция легких, варианты течения, этиология, неспорообразующие анаэробы, методы улучшения бронхиального дренажа.

**Objective.** To clarify the etiology, to distinguish the variants of the course of the limited purulent pulmonary destruction (PPDL) according to the pathogenetic factors and on this basis to develop the differentiated treatment tactics.

**Materials and methods.** During 12 years 780 patients with purulent-necrotic processes in lungs were hospitalized in two departments of pulmonary surgery, 540 (69.2 %) of them were diagnosed with OHD. Variants of OHD course in all patients were revealed by clinical and roentgenologic, laboratory investigations. Computed tomography was performed in 124 patients. Abscess puncture through the chest wall in the phase of its formation was performed in 23 patients in order to identify the causative agent of the disease. Fibrobronchoscopy with diagnostic and therapeutic purposes was performed in 475 patients.

**Results.** Three variants of clinical course are observed in OHD: OHD with good bronchial drainage was revealed in 194 (35.9 %) patients; OHD with insufficient bronchial drainage — in 265 (49.1 %); OHD with complete disorder of bronchial drainage — in 81 (15.0 %) patients. The etiology can be established only by bacteriologic examination of purulent detritus obtained by thoracocentesis in the phase of abscess formation. Non-spore-forming anaerobes were detected in the amounts of  $10^7$ — $10^9$  in 1 ml. Identification of etiology and variants of course allowed to apply differentiated treatment tactics.

**Conclusion.** The main factors ensuring the effectiveness of treatment in OHD are timely referral of patients to the pulmonary surgery department and application of methods of bronchial drainage improvement according to the variants of clinical course.

**Key words:** limited purulent destruction of lungs, variants of course, etiology, non-spore-forming anaerobes, methods of bronchial drainage improvement.

HEALTHCARE. 2024; 10: 55—68

LIMITED PURULENT DESTRUCTION OF THE LUNGS: CLINICAL COURSE OPTIONS, TREATMENT

I. V. Orlova, A. N. Laptev, P. I. Zozulya, V. N. Belaja

Ограниченная гнойная деструкция легких (ОГДЛ) — гнойно-некротический деструктивный процесс с преобладанием гнойного воспаления объемом поражения до первого сегмента, с выраженной тенденцией к отграничению от окружающей легочной ткани, с широкой зоной экссудативного воспаления. Широкий воспалительный демаркационный вал, позволяющий отграничить патологический процесс от непораженной паренхимы легкого, является проявлением адекватной защиты организма от инфекции, поэтому гнойно-некротический процесс остается локализованным.

ОГДЛ — самая частая из четырех клинических форм, которыми проявляются острые гнойно-некротические поражения легких. Она имеет две фазы развития: фазу формирования абсцесса и фазу прорыва гнойника в бронхи с отхождением гноя и последующим излечением или переходом в хроническую форму [1; 3; 6; 9; 10; 12; 15; 17; 18]. Развитию абсцесса всегда предшествует пневмоническая стадия, на что клиницисты указывают очень редко. Пневмония трансформируется в гнойно-некротический процесс в 4—5 % случаев [10; 11; 15; 17; 18]. В первой фазе развития абсцесс легкого диагностируется очень редко и трактуется в диагнозе как пневмония. Но именно только в первой фазе развития абсцесса можно достоверно установить этиологию абсцесса и только при заборе гнойного детрита иглой непосредственно из абсцесса через грудную стенку. Такая возможность возникает редко, потому что абсцесс диагностируется в большинстве случаев только при возникновении фазы прорыва в бронх, когда формируется полостное образование и происходит замена возбудителя, ответственного за развитие гнойного процесса, условно патогенной микрофлорой [10; 11]. Фаза опорожнения абсцесса может протекать в виде одного из трех вариантов клинического течения: ОГДЛ с хорошим бронхиальным дрена-

жом; ОГДЛ с недостаточным бронхиальным дренажом; ОГДЛ с полным нарушением бронхиального дренажа [10; 11; 17; 18].

В существующей литературе, к сожалению, не акцентируется внимание врачей на необходимости перевода пациентов в отделение легочной хирургии при постановке диагноза «абсцесс легкого». Это необходимо, потому что в большинстве случаев в остром периоде течения болезни следует применить методы улучшения оттока гнойного детрита для создания условий к заживлению до появления фиброза в стенках абсцесса. Ниже рассмотрим возможные пути решения обозначенных проблем.

### Материал и методы

За 12 лет в два отделения легочной хирургии госпитализированы 780 пациентов с гнойно-некротическими процессами в легких, из которых у 540 (69,2 %) обнаружена ОГДЛ. Варианты течения ОГДЛ у всех пациентов выявлены с помощью клинко-рентгенологических и лабораторных исследований. Компьютерная томография проведена у 124 пациентов; у 475 пациентов — фибробронхоскопия с диагностической и лечебной целями. У 23 пациентов проведена пункция абсцесса через грудную стенку в фазе его формирования для выявления возбудителя заболевания.

### Результаты и обсуждение

Большинство клиницистов придерживается мнения о полиэтиологичности абсцессов легких [2; 4; 5; 7; 8; 13; 14; 16]. Но это мнение не согласуется с постулатами микробиологии, указывающими на моноэтиологию при инфекционных заболеваниях. Существует мнение, что гнойно-некротические процессы вызываются неспорообразующими анаэробами [11]. Автор установил это при бактериологическом исследовании гнойного детрита, полученного при пункции абсцесса через грудную стенку в фазе его формирования.



В фазе формирования абсцесс не сообщается с бронхами и при исследовании мокроты возбудитель, ответственный за развитие гнойного процесса, не выявляется. Если абсцесс располагается в периферических отделах легкого, то возникают условия для тесного сращения висцеральной и париетальной плевры и появляется возможность получить содержимое абсцесса при пункции абсцесса через грудную стенку. Такую возможность наблюдали у 23 пациентов. В фазе формирования абсцесса проведен торакоцентез и получен гной, в котором у всех 23 пациентов обнаружены неспорообразующие анаэробы в очень больших количествах ( $10^7$ — $10^9$  в 1 мл). Мнение об анаэробной этиологии ОГДЛ подтвердилось [10].

Среди четырех клинических форм ОГДЛ диагностируется у 60—70 % пациентов [4; 9; 11; 18]. Данную клиническую форму наблюдали у 540 (69,0 %) из 780 пациентов с гнойно-некротическими поражениями легких.

Фаза формирования абсцесса длится 3—9 сут. [1; 3; 12; 18] Она характеризуется быстрым возникновением и нарастанием интоксикационного синдрома. Основными проявлениями интоксикации являются высокая температура тела, лейкоцитоз и нарастание количества нейтрофилов в крови, высокое СОЭ. Часто отмечают умеренные нарушения функции разных систем организма, вызванные интоксикационным синдромом. Из признаков бронхо-легочно-плеврального синдрома отмечается кашель, вызванный эндобронхитом, с отделением небольшого количества гнойной мокроты. Часто вовлекается в воспалительный процесс париетальная плевро, что проявляется болями в соответствующем участке грудной клетки. При перкуссии выявляется заметное притупление перкуторного тона над участком поражения. При аускультации отмечается ослабленное дыхание. Прослушиваются влажные хрипы, но нередко, когда бронхи заполнены мокротой, они отсутствуют.

При рентгенологическом исследовании выявляется округлой формы затемнение с нечеткими контурами, однородной структуры. Локализуется в любом сегменте, но чаще всего в верхних долях, что не согласуется с мнением многих клиницистов, указывающих на более частую локализацию абсцессов в нижних долях легких. В большинстве наблюдений абсцесс располагается в средних и периферических отделах легких, поэтому часто в воспалительный процесс вовлекается висцеральная и париетальная плевро. Патологический процесс и в клинических, и в рентгенологических проявлениях характеризуется высокой динамичностью с быстрым нарастанием воспалительных, некротических и деструктивных изменений при прогрессировании и быстрым рассасыванием и рубцеванием при своевременном создании благоприятных условий для излечения.

Фаза прорыва абсцесса в бронхи сопровождается усилением кашля, отхождением значительного количества гнойной мокроты, иногда с примесью крови. В абсцесс попадает воздух, и неспорообразующие анаэробы гибнут. Их место занимает условно патогенная микрофлора, проникающая из бронхов. В начале этой фазы многие клиницисты выявляли в мокроте наряду с большим количеством аэробов и неспорообразующие анаэробы, но в небольших количествах, поэтому мнение о полиэтиологичности при абсцессах не изменилось [4; 5; 7; 8; 13; 14; 16]. В связи с отхождением значительного количества гнойной мокроты, а вместе с ней и значительной части микробной популяции интенсивность интоксикационного синдрома ослабевает. Это сопровождается улучшением общего состояния, снижением температуры тела. Дальнейшее развитие процесса и прогноз зависят преимущественно от состояния бронхиального дренажа, ответственному которому выделяют три варианта клинического течения ОГДЛ.

**ОГДЛ с хорошим бронхиальным дренажом** среди 540 наблюдаемых пациентов отмечена у 194 (35,9 %). Это самый благоприятный вариант течения. Обычно отмечается при верхнедолевом расположении абсцесса, когда дренирующие абсцесс бронхи подходят к нижнему полюсу абсцесса, чем создаются благоприятные условия для оттока гноя. В связи с хорошим бронхиальным дренажом абсцесс за короткое время освобождается от гноя, вместе с гноем уходит весь массив инфекции, создаются условия для быстрого рассасывания воспалительной инфильтрации и рубцевания полости. Признаки интоксикационного и бронхо-легочно-плеврального синдромов в течение нескольких суток исчезают. Прекращается откашливание гноя, быстро уменьшается количество мокроты, она становится слизистой, перестает беспокоить кашель. При динамическом рентгенологическом исследовании в течение 1—3 сут. в полости абсцесса виден уменьшающийся уровень жидкости, затем уровень жидкости исчезает и определяется пустая полость с воспалительной инфильтрацией вокруг, инфильтрация быстро рассасывается, полость за 2—3 нед. рубцуется. В течение этого времени следует осуществлять рентгенологический контроль, так как иногда при нарушении дренажной функции бронхов возникают обострения.

Лечение антибиотиками продолжается 1,5—2 нед. При ОГДЛ существенных нарушений функции основных органов и систем, как правило, не отмечается, поэтому необходимость в симптоматическом лечении минимальная. Для поддержания хорошего бронхиального дренажа проводят интратрахеальные инстилляции теплого 1%-го раствора фурагина калия, ингаляции симпатомиметиков. Заместительную терапию дают в небольшом объеме, так как иммунологическая защищенность организма адекватная.

Дезинтоксикационную терапию проводят в остром периоде, она включает применение изотонического раствора хлорида натрия, раствора глюкозы 5 %. Общий срок лечения при данном варианте клинического течения не превышает 3 нед.

Приводим наблюдение, отражающее быстрый благоприятный исход при хорошем оттоке гноя из абсцесса.

**П а ц и е н т** С. 45 лет. Диагноз: «ОГДЛ с хорошим бронхиальным дренажом». Длительность болезни — 8 сут. Фаза прорыва абсцесса в бронх отмечена за 5 сут. до госпитализации в хирургическое отделение. Общий анализ крови: Эр. —  $4,2 \times 10^{12}/л$ ; Нв — 124 г/л; л. —  $9,6 \times 10^9/л$ ; п. — 6 %, н. — 68 %, лимф. — 21 %, э. — 5 %, СОЭ — 24 мм/ч. В течение 3 сут. после наступления фазы прорыва в бронх полость абсцесса освободилась от гнойного детрита. Через 3 нед. абсцесс зарубцевался (рис. 1—3).

**ОГДЛ с недостаточным бронхиальным дренажом** наблюдали у 265 (49,1 %) пациентов. Фаза формирования абсцесса длится немного дольше, чем при предыдущем варианте. Отличия возникают в фазе опорожнения абсцесса. Этот вариант течения характеризуется тем, что полость абсцесса плохо дренируется

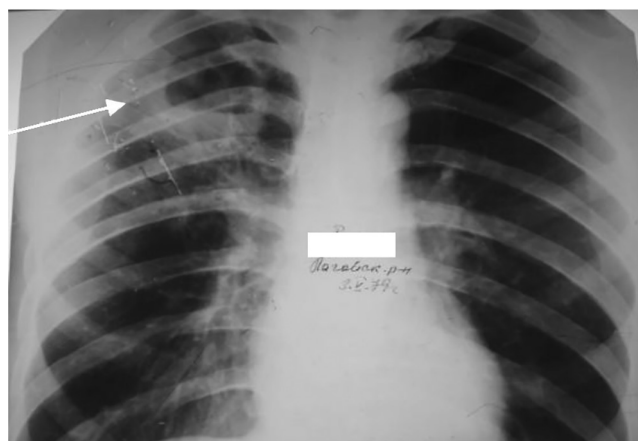


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента С. через 8 сут. от начала болезни.

В S1 правого легкого имеется полость с уровнем жидкости. Вокруг — воспалительная инфильтрация. Объем верхней доли не изменен

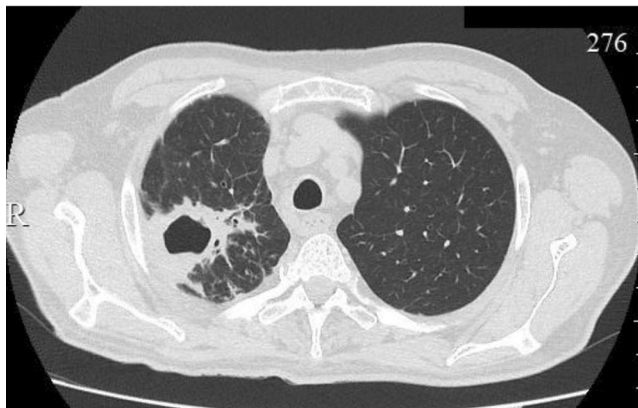


Рис. 2. Компьютерная томография пациента С. Полость в S1 справа, воспалительная инфильтрация еще сохраняется. Небольшой уровень жидкости в полости абсцесса

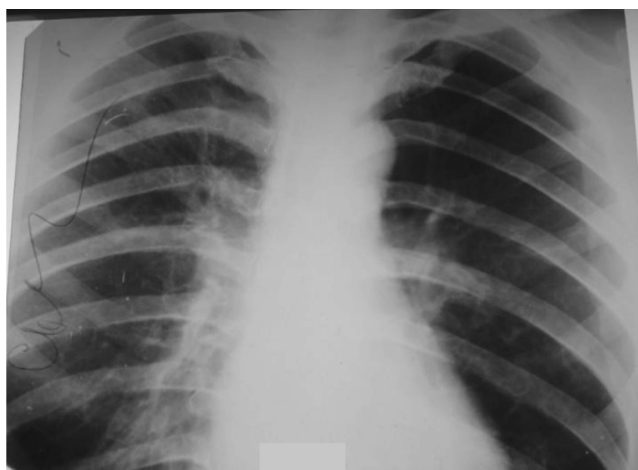


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента С. через 29 сут. после госпитализации в хирургическое отделение. Полость абсцесса в S1 правого легкого зарубцевалась

бронхами и ее гнойное содержимое полностью не откашливается. Такой вариант течения бывает чаще при нижнедолевой локализации абсцесса, когда дренирующие бронхи подходят к верхнему полюсу абсцесса, или при выраженном эндобронхите, стенозе дренирующего бронха, воспалительном отеке и при других нарушениях проходимости бронхов. Полного опорожнения абсцесса от гноя не происходит, поэтому сохраняются проявления интоксикационного и бронхо-легочно-плеврального синдромов.

На рентгенограмме определяется полость с уровнем жидкости и воспалитель-

ной инфильтрацией вокруг абсцесса. При неадекватном лечении возможно прогрессирование с увеличением объема поражения, появлением воспалительной инфильтрации в других сегментах легких.

Ограничиваться консервативными методами лечения при данном варианте клинического течения нельзя. Необходимо применить методы лечения, направленные на создание условий к улучшению дренажной функции бронхов. Такими возможностями владеют торакальные хирурги, поэтому целесообразно продолжить лечение в отделении легочной хирургии. Если в течение 3 сут. после возникновения фазы опорожнения абсцесса в полости абсцесса определяется уровень жидкости, то это служит показанием для перевода пациента в отделение легочной хирургии. Если своевременно не будут созданы условия для полного отторжения гноя из абсцесса, то неизбежно возникнет хроническая гнойная деструкция и для излечения в большинстве случаев потребуются хирургическое вмешательство резекционного типа.

У пациентов, у которых абсцесс располагается близко к грудной стенке, улучшение бронхиального дренажа достигается трансторакальной пункцией абсцесса. Пункция производится под местной анестезией непосредственно после рентгенокоскопии, во время которой выбирается оптимальная точка для пункции. Хороший эффект, под которым подразумевают создание хорошего оттока гноя из абсцесса и последующее рубцевание абсцесса, достигается у 90—95 % пациентов, своевременно госпитализированных в торакальное отделение. Вероятность возникновения травматического пневмоторакса при пункции абсцесса минимальна, так как периферически расположенный абсцесс приводит к сращению висцеральной и париетальной плевры в зоне контакта с грудной стенкой. Содержимое абсцесса через иглу редко удается удалить.

Улучшение бронхиального дренажа достигается следующим образом. В полость абсцесса шприцем вводят 3—5 мл раствора фурацилина и шприц отсоединяют от иглы. У пациента возникает кашель, при этом давление воздуха внутри абсцесса увеличивается и воздух из абсцесса выходит через иглу. Таким образом, бронхи, дренирующие абсцесс, продуваются воздухом и улучшается их проходимость. Фурацилин вместе с гноем пациент откашливает, полость абсцесса освобождается от гнойного содержимого. У большинства пациентов, которым применялся этот метод улучшения бронхиального дренажа, восстановление дренажной функции бронхов достигалось одной пункцией абсцесса. У некоторых пациентов для этой цели необходимо произвести 2—3 пункции. На рентгенограмме, произведенной после пункции абсцесса, уровень жидкости не определялся. Улучшением бронхиального дренажа создавались условия для рассасывания воспалительной инфильтрации вокруг абсцесса и рубцевания полости.

Абсцессы нередко бывают больших размеров (более 8 см), в таких случаях пункционный метод недостаточно эффективен и пункции приходится неоднократно повторять. Для улучшения бронхиального дренажа у этих пациентов используется метод введения лекарств в полость абсцесса через микроирригатор. Пункцию абсцесса производят толстой иглой, через которую вводят тонкую синтетическую трубочку с просветом 0,8—1 мм. Затем в течение 1—2 сут. каждые 3 ч через микроирригатор шприцем в абсцесс вводят теплые растворы (до 5 мл) разных лекарств (фурацилин, антибиотики, бронхолитики). Пациент откашливает вместе с гноем лекарственные растворы. Через 1 сут. на рентгенограмме уровень жидкости в полости абсцесса, как правило, не определялся, микроирригатор удаляли. При остром абсцессе микроирригатор во внутрилегочной полости не следует оставлять более чем на 2 сут., так как инородное тело может препятствовать заживлению.

Приводим наблюдение, в котором для улучшения бронхиального дренажа применен микроирригатор, введенный в абсцесс через пункционную иглу.

**П а ц и е н т 3.** 47 лет. После начала заболевания ему проводили консервативное лечение в течение 3 нед. Затем он был направлен в хирургическое отделение. В верхней доле правого легкого выявлен абсцесс с уровнем жидкости, в стенках абсцесса формировался фиброз. Для улучшения бронхиального дренажа в абсцесс ввели микроирригатор. Через 1 сут. уровень жидкости в абсцессе не определялся. Воспалительная инфильтрация вокруг абсцесса рассосалась через 7 сут. Оздоровление с применением методов улучшения бронхиального дренажа привело к развитию фиброза в стенках абсцесса и абсцесс не зарубцевался (рис. 4—7).

У некоторых пациентов абсцессы располагались в глубине легочной ткани, не соприкасаясь с грудной стенкой. Поэтому применять пункционный метод для улучшения бронхиального дренажа было опасно в связи с возможностью развития травматического пневмоторакса. Улучшение проходимости бронхов этим пациентам осуществляли через микротрахеостому. В качестве микротрахеостомы более всего подходит мочеточниковый катетер. Он достаточно гибкий, не скручивается, хорошо сохраняет просвет. Улучшение бронхиального дренажа и рубцевание абсцесса достигается у 90 % больных, своевременно госпитализированных в хирургическое отделение. Длительность лечения через микротрахеостому составляет 5—7 сут.

В следующем наблюдении показана высокая значимость своевременного применения методов улучшения дренажной функции бронхов.

**П а ц и е н т Ю.** 54 лет направлен в отделение легочной хирургии через 5 сут. после появления полости в легком. Установлены умеренно выраженный интоксикационный и бронхо-легочно-плевральный синдромы.



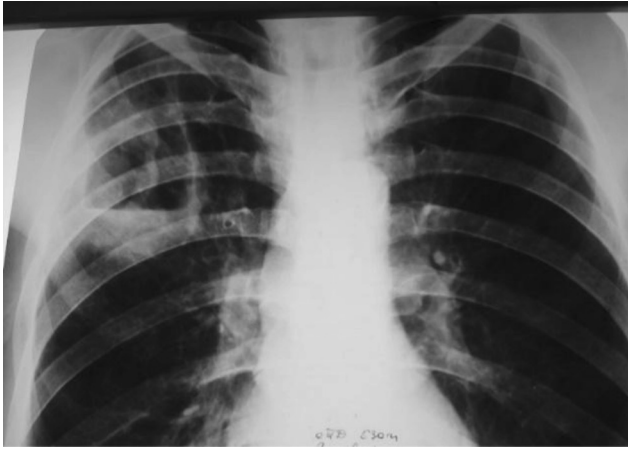


Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента 3. при госпитализации, через 3 нед. после начала болезни. Справа в верхней доле — абсцесс с уровнем жидкости



Рис. 6. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента 3. В абсцессе виден микроирригатор. Уровня жидкости в абсцессе нет. Воспалительная инфильтрация рассасывается. В стенках абсцесса — фиброз



Рис. 5. Компьютерная томография пациента 3. при госпитализации в хирургическое отделение. Стенки абсцесса уплотняются за счет фиброза

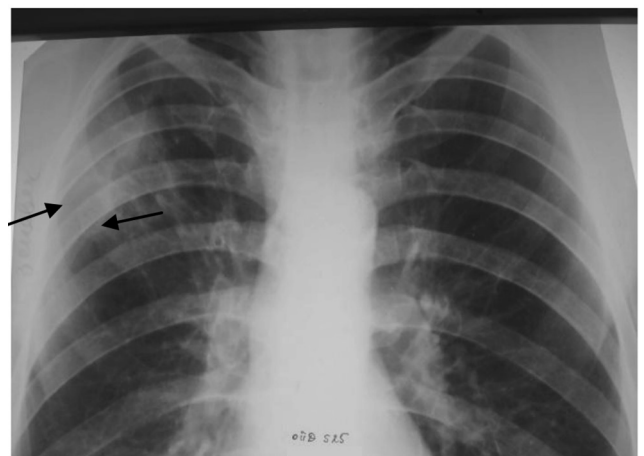


Рис. 7. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента 3. через 5 нед. после начала лечения. В верхней доле на месте абсцесса сформировалась ложная киста

В полости абсцесса имеется уровень жидкости, вокруг — воспалительная инфильтрация. Абсцесс располагается далеко от грудной стенки, поэтому применять пункции или дренирование через грудную стенку нецелесообразно. Произведена микротрахеостомия, в нижнедолевой бронх во время бронхоскопии поставлен мочеточниковый катетер, через который капельно медленно вводили чаще всего физиологический раствор (10 капель в 1 мин, 50—70 мл). Уровень в полости

абсцесса исчез, воспалительная инфильтрация рассосалась, полость абсцесса зарубцевалась (рис. 8, 9).

Наблюдения показали, что заместительную инфузионную терапию при данном варианте течения ОГДЛ целесообразно проводить из расчета 15 мл/кг массы тела в сутки, учитывая не резко выраженные волевические нарушения.

Хроническая гнойная деструкция (хронический абсцесс) возникает при поздней госпитализации, когда в стенках абсцесса

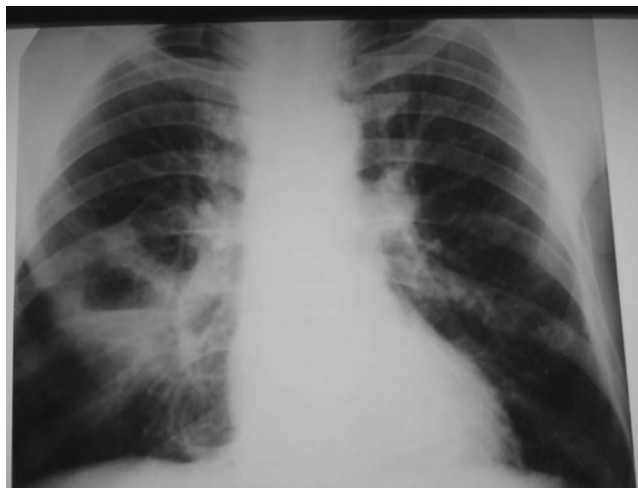


Рис. 8. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Ю. через 8 сут. после начала болезни. Справа в нижней доле полость размером 7×8 см с широкими стенками с уровнем жидкости. Объем правого легкого не уменьшен, фиброз не определяется



Рис. 9. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Ю. В нижнедолевой бронхе справа виден мочеточниковый катетер. Уровень в полости абсцесса исчез, воспалительная инфильтрация рассасывается, полость абсцесса рубцуется

формируется значительное количество фиброзной ткани, препятствующей рубцеванию полости. Методы улучшения бронхиального дренажа в таких случаях позволяют на некоторое время устранить воспаление и интоксикацию. У таких пациентов формируется ложная киста (остаточная внутрилегочная полость) и, если в доле легкого вследствие накопления

фиброзной ткани нарушена вентиляция, в большинстве случаев возникает хронический абсцесс.

**ОГДЛ с полным нарушением бронхиального дренажа (острый блокированный абсцесс)** диагностируется у 13—18 % из числа больных с ОГДЛ [6; 10; 12; 15; 17]. Среди 540 наблюдавшихся пациентов данный вариант отмечен у 81 (15 %). Патогенез острого блокированного абсцесса отличается от классического варианта тем, что длительно не наступает фаза прорыва абсцесса в бронх. Это обусловлено медленным его формированием и периферическим расположением. Гнойный процесс локализуется далеко от бронхов, субсегментарные бронхи не вовлекаются в воспалительный процесс и не подвергаются деструкции. По этим причинам возникший гнойник не находит выхода в бронх и первая фаза (формирования абсцесса) увеличивается во времени до нескольких недель, а иногда до 1,5—2 мес., и острый блокированный абсцесс переходит в хронический блокированный абсцесс. Такое необычное течение является следствием слабых взаимодействий макроорганизма и возбудителя заболевания, что реализуется через медленную эволюцию изолированного гнойника с не резко выраженными воспалительными тканевыми реакциями. Течение блокированного абсцесса отличается меньшей остротой, чем при классическом абсцессе. Выраженный интоксикационный синдром отмечали только у 20 % больных; у большинства наблюдали малосимптомное и в единичных случаях бессимптомное течение.

Вышеуказанной клинике соответствует характерная для блокированного абсцесса рентгенологическая картина. Располагается блокированный абсцесс всегда периферично. Отмечается тенденция к увеличению размеров абсцесса, но это происходит медленно. Форма абсцесса шаровидная, типичные размеры — 8—12 см, но нередко наблюдали блокированные абсцессы

до 20 см в диаметре. На прямой или боковой рентгенограмме периферический контур шаровидной тени всегда широко соприкасается с париетальной плеврой. Из такой локализации следует, что эвакуацию гноя легче осуществить не через бронхи, а через грудную стенку.

Нетипичная для классического абсцесса клинико-рентгенологическая картина явилась основанием для дифференциальной диагностики с шаровидной пневмонией, инфильтративным туберкулезом, опухолью, заполненной кистой, осумкованным плевритом. Важнейшим диагностическим методом является пункция шаровидного образования, которую следует производить, когда круг предполагаемых заболеваний ограничивается тремя болезнями (опухоль, абсцесс, плеврит), а другие заболевания исключены. Обнаружение гноя, содержащего анаэробы, позволяет диагностировать заблокированный абсцесс. Длительное существование гнойника в легком, даже при малосимптомном клиническом течении, постепенно может привести к гиперсенсibilизации организма под влиянием инфекции. На этом фоне гнойно-некротический процесс может медленно прогрессировать с гнойным «мета-стазированием» в другие органы, и затем заболевание приобретает острый характер с развитием грозных осложнений и неудовлетворительным прогнозом. Поэтому пациенты с шаровидными образованиями в легких должны своевременно направляться в торакальные отделения для уточнения диагноза.

Наиболее эффективными методами улучшения бронхиального дренажа при заблокированных абсцессах являются пункции (при размерах абсцессов до 8—10 см) или дренирование абсцесса (при размерах более 10 см). Одновременно следует применять лечебные бронхоскопии и интратрахеальные инстилляциии. Эффективность этих методов отмечена у всех пациентов, рубцевание полости произошло

у 69,1 %. Радикальные хирургические вмешательства резекционного типа при заблокированных абсцессах оказались необходимы у каждого третьего пациента. Летальность при заблокированных абсцессах не превышает 2 % и связана с трудно прогнозируемым легочным кровотечением.

Своевременность оказания специализированной помощи имеет очень большое значение в достижении полного излечения. Опоздание с диагностикой и несвоевременность госпитализации в специализированное отделение в лучшем случае ведут только к клиническому излечению, а чаще всего приводят к формированию хронической гнойной деструкции и применению хирургических радикальных методов лечения.

Подтверждением этого явились следующие два наблюдения.

Первое наблюдение иллюстрирует последствия несвоевременной диагностики.

**П а ц и е н т** К. 49 лет заболел 25.01.2009. Начало заболевания малосимптомное. Интоксикационный синдром проявлялся по типу субфебрильности. Наблюдался слабо выраженный бронхо-легочно-плевральный синдром. При рентгенологическом исследовании выявлен синдром затемнения в шестом сегменте (S6) левого легкого и диагностирована левосторонняя пневмония. Лечение в течение 2 нед. оказалось неэффективным. В течение 1,5 мес. проводили дифференциальную диагностику с участием фтизиатров и онкологов. За это время общее состояние пациента заметно ухудшилось. Усилились общие, органные, лабораторные проявления интоксикационного синдрома. Увеличился участок затемнения в S6 левого легкого. Появились очаговые инфильтративные изменения в верхней доле правого легкого. Пациент был направлен в отделение легочной хирургии. Субплевральное расположение абсцесса вызвало развитие легочно-плевральных

сращений, что позволило безопасно произвести диагностическую пункцию. При пункции обнаружено гнойное содержимое. Установлен диагноз «хронический блокированный абсцесс нижней доли левого легкого». Проведено дренирование абсцесса. Перед дренированием сделали абсцессоскопию, удалили фибриновые массы. Дренаж удалили через 3 сут. Лечение закончено через 1 мес. Несмотря на то что

после госпитализации в специализированное отделение в лечебной тактике ошибок не отмечено, полного излечения (рубцевания абсцесса) достичь не удалось. Ложная киста сформировалась в связи с тем, что за 6 нед., прошедших до госпитализации в отделение легочной хирургии, вокруг абсцесса сформировалась фиброзная ткань, не позволившая достичь рубцевания абсцесса (рис. 10—13).



Рис. 10. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента К. Слева в нижней доле определяется затемнение средней интенсивности, с нечеткими контурами, размером 18×13 см. Объемы легких не изменены

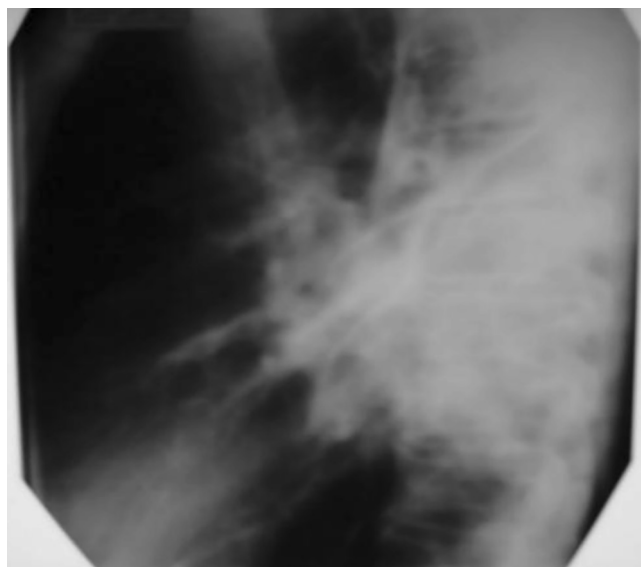


Рис. 11. Боковая рентгенография грудной клетки пациента К. Слева в S6 затемнение размером 18 см в диаметре контактирует с париетальной плеврой



Рис. 12. Левая боковая рентгенография грудной клетки пациента К., проведенная после абсцессоскопии и дренирования абсцесса. Определяется полость в S6 размером 13×17 см, в которой находится дренажная трубка

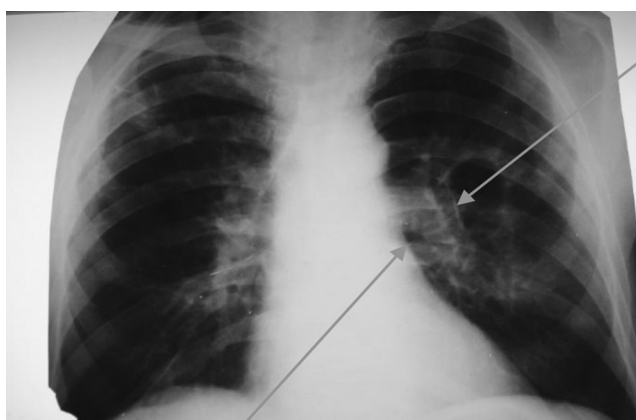


Рис. 13. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента К. после окончания лечения. Слева в S6 определяется полость размером 3,5×4 см с фиброзными стенками. Диагноз: «клиническое излечение хронического блокированного абсцесса левого легкого с образованием ложной кисты (остаточной полости) в S6 левого легкого»



Второе наблюдение подтверждает высокую эффективность своевременного адекватного лечения.

П а ц и е н т Б. 32 лет госпитализирован в хирургическое отделение на 7-е сут. после начала заболевания. На обзорной рентгенограмме в S6 левого легкого определяется массивное округлое затемнение размером 14×21 см, с просветлением у верхнего полюса, с нечеткими контурами. Затемнение на широком протяжении контактирует с пари-

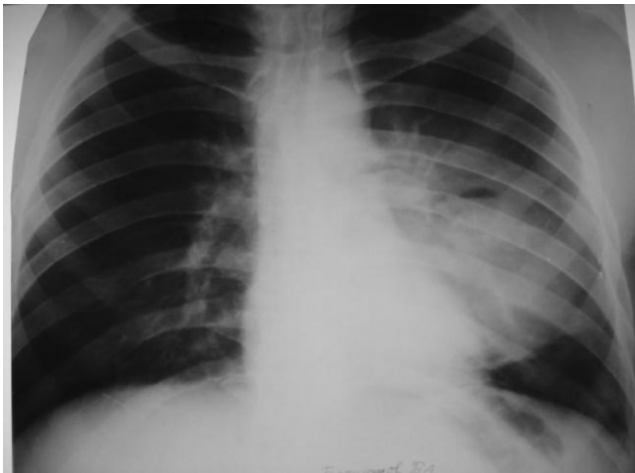


Рис. 14. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента пациента Б., 32 года. В S6 левого легкого определяется массивное округлое затемнение с просветлением у верхнего полюса

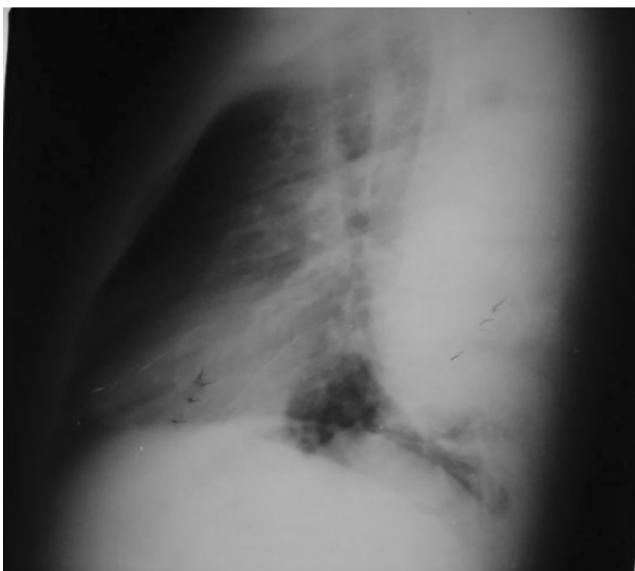


Рис. 15. Левая боковая рентгенография пациента Б. Слева в S6 затемнение размером 14×21 см в диаметре с нечеткими контурами. Затемнение на широком протяжении контактирует с париетальной плеврой

тальной плеврой. При пункции обнаружено гнойное содержимое. Установлен диагноз «острый блокированный абсцесс нижней доли левого легкого». Проведена абсцессоскопия, удалены фибриновые скопления, проведено дренирование абсцесса. Полость абсцесса после удаления гноя сразу же уменьшилась в 5 раз. Через 3 нед. после госпитализации в хирургическое отделение полость абсцесса в S6 левого легкого зарубцевалась (рис. 14—17).

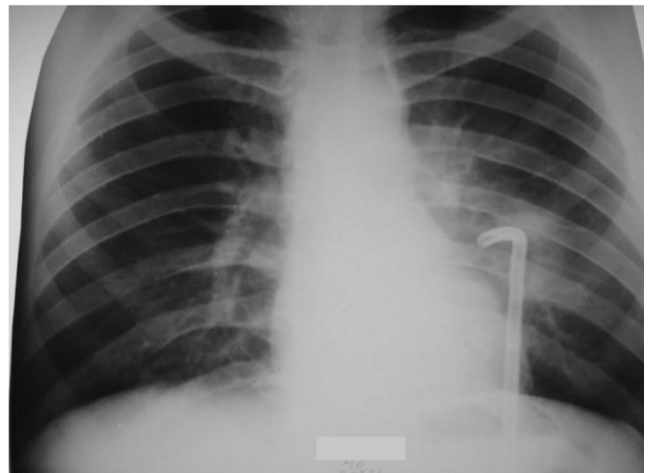


Рис. 16. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Б. после диагностической пункции, абсцессоскопии и дренирования абсцесса. На том месте, где был абсцесс, возникла полость размером 3 см в диаметре. Полость абсцесса уменьшилась в 5 раз

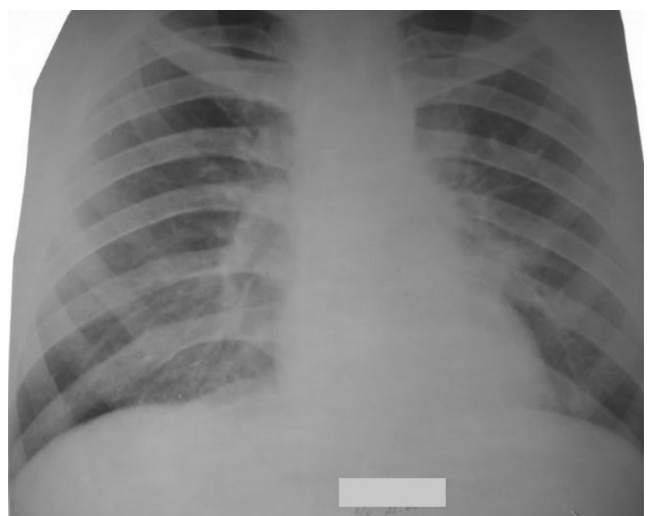


Рис. 17. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Б. через 3 нед. после госпитализации в хирургическое отделение. Полость абсцесса в S6 левого легкого зарубцевалась

В стенках абсцесса за короткий период диагностического поиска не успел развиться фиброз, поэтому после удаления гнойного содержимого из полости абсцесса препятствий к рубцеванию не было. Второе наблюдение является иллюстрацией огромной значимости своевременного направления пациентов в отделение легочной хирургии и выбора эффективных методов лечения, направленных на устранение главных патогенетических факторов развития заболевания. При ОГДЛ основным методом лечения является восстановление нарушенного бронхиального дренажа. В наблюдении и локализация блокированного абсцесса, и объем поражения были аналогичны характеру заболевания у предыдущего пациента. Лечебные мероприятия проведены в том же объеме и в результате достигнуто полное излечение. Различие между этими наблюдениями было только в качестве диагностического поиска и сроках направления в специализированное отделение. Часто острый блокированный абсцесс переходит в хроническую форму. Это происходит вследствие поздней обращаемости и запоздалой диагностики.

Дифференциальная диагностика при блокированных абсцессах является актуальной задачей. При кажущейся типичной для блокированного абсцесса клинической и рентгенологической картине иногда диагноз оказывается другим. Иллюстрацией к этому является следующее наблюдение.

П а ц и е н т В. 62 лет направлен в отделение легочной хирургии с диагнозом «острый блокированный абсцесс». Клиническая картина проявлялась слабо выраженным интоксикационным синдромом по типу субфебрильности. За предшествующие 4 года рентгенологические исследования не делали, что затрудняло проведение качественной дифференциальной диагностики. Рентгенологическая картина позволяла предполагать блокированный абсцесс или периферический рак легкого

(рис. 18). В S10 левого легкого определялось шаровидное образование размером 14 см в диаметре с просветлением у верхнего полюса. При диагностической пункции под иглой ощущалось плотное образование, ожидаемое гнойное содержимое не было выявлено. В диагностическом материале, взятом из просвета пункционной иглы, обнаружены опухолевые клетки. Диагноз: «периферический рак легкого».

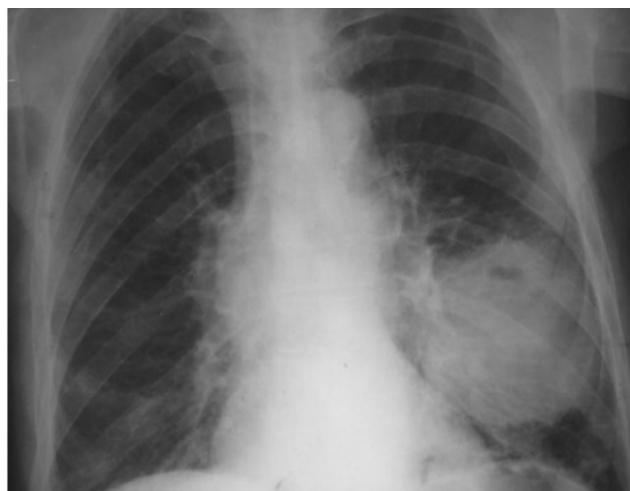


Рис. 18. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента В. В S10 левого легкого определяется шаровидное образование с просветлением у верхнего полюса

Эмпиема или пиопневмоторакс при ОГДЛ отмечены у 44 (8,1 %) пациентов. При интенсивной терапии в сочетании с непрерывной эвакуацией воздуха и экссудата из плевральной полости эти осложнения устранены у 35 (79,5 %) пациентов, у 9 (20,5 %) для их устранения возникла необходимость в применении радикального хирургического лечения (плеврэктомия, плеврэктомия).

Из 540 пациентов при использовании дифференцированной лечебной тактики полное излечение достигнуто у 271 (50,2 %), клиническое излечение — у 262 (48,5 %), в том числе у 53 (9,8 %) пациентов после хирургических вмешательств. Летальный исход отмечен у 7 (1,3 %) пациентов вследствие легочного кровотечения.

В период до применения разработанной лечебной тактики летальность при данной клинической форме составляла 4,6 %.

### В ы в о д ы

1. Из четырех клинических форм острых гнойно-некротических процессов в легких ОГДЛ составляет 69,2 %. Среди патогенетических факторов, влияющих на исход лечения, ведущим является состояние бронхиального дренажа (отток гноя из абсцесса через дренирующие бронхи). Хороший бронхиальный дренаж наблюдался у 194 (35,9 %) пациентов; ОГДЛ с недостаточным бронхиальным дренажом — у 265 (49,1 %); ОГДЛ с полным нарушением бронхиального дренажа (острый блокированный абсцесс) — у 81 (15,0 %) пациента.

2. Предшествующая развитию абсцесса пневмоническая стадия возникает под воздействием аэробных бактерий. При появлении в центре инфильтрата некроза аэробные бактерии уступают место неспорообразующим анаэробам, под воздействием которых происходит фаза формирования абсцесса. При возникновении фазы опорожнения абсцесса неспорообразующие анаэробы уступают место условно патогенным микробам, проникающим в абсцесс из бронхов. Именно в эту фазу развития болезни, когда ответственный возбудитель исчезал из зоны поражения, в предыдущие 100 лет проводилось изучение этиологии. При этом всегда выявляли различные условно патогенные возбудители, не имеющие отношения к развитию заболевания, что послужило поводом считать гнойно-некротические поражения легких полиэтиологическими.

3. У 64,1 % пациентов для предотвращения перехода заболевания в хроническую форму необходимо было своевременно (в остром периоде течения заболевания) применить методы улучшения бронхиального дренажа, которые

проводят только в условиях отделения легочной хирургии. Госпитализация в отделение легочной хирургии может считаться своевременной, если пациент направлен в первые 7 сут. после возникновения абсцесса легкого.

4. Задачи терапевтической службы является выявление гнойно-некротического процесса в легких без детализации диагноза и немедленное направление пациента в отделение легочной хирургии. Задачей торакального хирурга — установление клинической формы и варианта течения, применение комплексного лечения в сочетании с методами улучшения бронхиального дренажа в соответствии с вариантом течения ограниченной гнойной деструкции.

#### Контактная информация:

Лаптев Анатолий Николаевич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом аллергологии, профпатологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск. Сл. тел. +375 17 366-21-35.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. В. О., А. Н. Л.  
Сбор информации и обработка материала: И. В. О., П. И. З., В. Н. Б.  
Написание текста: И. В. О., А. Н. Л.  
Редактирование: А. Н. Л.

Конфликт интересов отсутствует.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Амосов, Н. М. Абсцессы легких / Н. М. Амосов // *Очерки торакальной хирургии*. — Киев : Здоровье, 1958. — Гл. 4. — С. 227—236.
2. Бактериальная инфекция в хирургии (обзор литературы) / Ю. В. Астрожников [и др.] // *Хирургия*. — 1983. — № 12. — С. 111—116.
3. Бакулев, А. Н. Абсцессы легких / А. Н. Бакулев, Р. С. Колесникова // *Хирургическое лечение гнойных заболеваний легких*. — М. : Медицина, 1961. — 206 с.
4. Вишневский, А. А. Лечение анаэробных плевропульмональных заболеваний / А. А. Вишневский, А. М. Маршак, Ю. Д. Кашин // *Вестник хирургии*. — 1980. — № 2. — С. 19—21.
5. Вишневский, А. А. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза абсцессов легких / А. А. Вишневский, И. И. Конкер, И. Х. Эфендиев // *Хирургия*. — 1986. — № 5. — С. 141—147.
6. Григорьев, М. С. Абсцессы и гангрена легкого / М. С. Григорьев // *Руководство по хирургии*. — М., 1960. — С. 46—51.

7. Ивченко, В. Н. Анаэробная неспорообразующая инфекция при патологии легких и плевры / В. Н. Ивченко, В. М. Мельник // Острые гнойные заболевания легких и плевры // ВМОЛКА : сб. трудов. — Л., 1983. — С. 28—30.
8. Королюк, А. М. Клинико-диагностическое значение анаэробной техники исследования гнойных очагов у хирургических больных / А. М. Королюк, В. И. Кочеровец, А. В. Столбовой // Вестник хирургии. — 1982. — № 11. — С. 13—19.
9. Куприянов, П. А. Гнойные заболевания легких и плевры / П. А. Куприянов, А. П. Колесов. — Л., 1955. — 324 с.
10. Лаптев, А. Н. Гнойно-некротические деструкции легких : монография / А. Н. Лаптев, И. В. Орлова. — Минск : БелМАПО, 2022. — 210 с.
11. Лаптев, А. Н. Диагностика и лечение острых гнойно-некротических деструкций легких / А. Н. Лаптев // Пульмонология. — 1996. — № 2. — С. 16—19.
12. Марчук, И. К. Лечение острых абсцессов легких / И. К. Марчук // Врачебное дело. — 1980. — № 4. — С. 17—19.
13. Мезинов, О. А. Микробный пейзаж у больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких / О. А. Мезинов, В. Т. Улаев // Сб. тезисов 15-го нац. конгресса по болезням органов дыхания. — М., 2005. — № 53. — С. 19.
14. Мильченко, К. П. Анаэробные бактерии в плевро-пульмональной патологии / К. П. Мильченко, С. Г. Ясыр, И. П. Билько // I Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. — Киев, 1990. — С. 459.
15. Путов, Н. В. Инфекционные деструкции легких. Руководство по пульмонологии / Н. В. Путов, В. Л. Толузаков, Ю. Н. Левашов. — Л., 1984. — С. 182—200.
16. Путов, Н. В. Этиология и патогенез острых инфекционных деструкций легких / Н. В. Путов, Ю. Н. Левашов, Б. В. Медвенский // Клиническая медицина. — 1986. — № 12. — С. 62—64.
17. Путов, Н. В. Абсцесс и гангрена легкого / Н. В. Путов, Ю. Н. Левашов // Болезни органов дыхания. Руководство для врачей : в 4 т. / ред. Н. Р. Палеев. — М., 1989. — Т. 2. — С. 102—181.
18. Шойхет, Я. Н. Острый абсцесс и гангрена легкого / Я. Н. Шойхет // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / ред. А. Г. Чучалин. — М., 2004. — С. 357—368.

Поступила 17.06.24

Принята к печати 28.06.24





<sup>1</sup>Ю. Н. ОРЛОВСКИЙ, <sup>1</sup>Ю. М. ГАИН, <sup>1</sup>Т. Э. ВЛАДИМИРСКАЯ, <sup>1</sup>Т. М. ЮРАГА,  
<sup>2</sup>О. Н. ЧЕРНОВ

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СТРИКТУР БИЛИОДИГЕСТИВНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПРИ ИХ МОДЕЛИРОВАНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Создать экспериментальную модель стриктуры холедохоеюноанастомоза у лабораторных животных, максимально приближенную по своим характеристикам к клиническим условиям, оценив при этом роль биохимических маркеров, связанных с повреждением сосудов, воспалением и фиброзом, в крови и тканях зоны формирования патологического процесса, в развитии стриктур внепеченочных желчных протоков.

**Материал и методы.** Все животные были разделены на две группы: контрольную (группа 1) и основную (группа 2). Время наблюдения после моделирования патологии составило 15 и 30 сут. В группе 1 формировали стандартный холедохоеюноанастомоз на петле по Ру; в подгруппе 2а формировали холедохоеюноанастомоз на петле по Ру с импрегнацией зоны анастомоза нитратом калия для формирования стриктуры; в подгруппе 2б — холедохоеюноанастомоз на петле по Ру с механической травмой зоны анастомоза для формирования стриктуры. После выведения выполняли забор материала (участок зоны холедохоеюноанастомоза) для последующего морфологического и иммунологического исследований.

**Результаты.** В группе контроля (группа 1) на 15-е и 30-е сут. отмечалось адекватное заживление анастомоза с формированием в зоне соустья невыраженной рубцовой ткани (как элемент стандартных регенеративных процессов при формировании соустья). В подгруппах 2а и 2б на фоне воздействия на ткани соустья нитрата калия и механической травмы отмечено формирование некроза слизистой оболочки и глубжележащих тканей с образованием рубца, формирующегося как при ишемическом повреждении ткани с развитием грубой соединительной ткани и стриктуры анастомоза.

**Заключение.** В результате экспериментального моделирования стриктуры холедохоеюноанастомоза на лабораторных животных выявлена роль специфических биомаркеров в установлении причин избыточного рубцевания билиодигестивных соустьев. Предлагаемая модель позволяет изучить фазность течения патологического процесса и патогенеза развития стриктуры холедохоеюноанастомоза и наметить пути профилактики ее формирования в клинических условиях.

**Ключевые слова:** эксперимент, моделирование, стриктура, холедохоеюноанастомоз.

**Objective.** To create an experimental model of choledochojunostomy stricture in laboratory animals, which would be as close as possible in its characteristics to clinical conditions, while assessing the role of biochemical markers associated with vascular damage, inflammation and fibrosis in the blood and tissues of the pathological process formation zone, in the development of extrahepatic bile duct strictures.

**Materials and methods.** All animals were divided into two groups: control (group 1) and main (group 2). The observation time after pathology modeling was 15 and 30 days. Group 1 — a standard choledochojunostomy was formed on a Roux-en-Y loop; subgroup 2a — a choledochojunostomy was formed on a Roux-en-Y loop with impregnation of the anastomosis zone with potassium nitrate to form a stricture; subgroup 2b — a choledochojunostomy was formed on a Roux-en-Y loop with mechanical trauma to the anastomosis zone to form a stricture. After removal, material was collected (a section of the choledochojunostomy zone) for subsequent morphological and immunological studies.

**Results.** In the control group (group 1), adequate healing of the anastomosis was noted on days 15 and 30 with the formation of unexpressed scar tissue in the anastomosis zone (as an element of standard regenerative processes during anastomosis formation). In subgroups 2a and 2b against the background of the effect of potassium nitrate on the anastomosis tissue and mechanical trauma, necrosis of the mucosa and deeper tissues was noted with the formation of a scar, formed as in ischemic tissue damage with the development of coarse connective tissue and anastomotic stricture.

**Conclusion.** As a result of experimental modeling of choledochojunostomy stricture on laboratory animals, the role of specific biomarkers in establishing the causes of excessive scarring of biliodigestive anastomoses

*was revealed. The proposed model allows studying the phases of the pathological process and pathogenesis of the development of choledochojejunostomy stricture and outlining ways to prevent its formation in clinical conditions.*

**Key words:** *experiment, modeling, stricture, choledochojejunostomy.*

HEALTHCARE. 2024; 10: 69—77

#### **PATHOGENETIC FEATURES OF FORMATION OF STRICTURES OF BILIODIGESTIVE ANASTOMOSES DURING THEIR IN EXPERIMENTAL MODELING**

Y. N. Arlouski, Y. M. Gain, T. E. Vladimirskaia, T. M. Yuraga, O. N. Chernov

В настоящее время частота развития стриктур билиодигестивных анастомозов после реконструктивных вмешательств на желчевыводящих путях варьирует от 5 до 69 %. Среднее время до образования стриктуры после вмешательства колеблется от 11 до 30 мес. Это тяжелое осложнение, приводящее к развитию холангита, а в 9,2 % наблюдений — вторичного билиарного цирроза и портальной гипертензии, способствуя инвалидизации пациента [1].

Сегодня все чаще обсуждаются вопросы, ведутся поиски новых методов морфологического исследования с изучением молекулярных механизмов развития и ремоделирования стриктур желчных протоков. Известно, что повреждение тканей в зоне сформированного соустья желчных протоков с кишкой может быть вызвано различными агентами (инфекцией, токсинами, ишемией, механическими повреждениями), что влечет первичную воспалительную реакцию в зоне соединения и инициацию фиброза.

В развитии и поддержании воспалительной реакции участвует целый ряд клеточных элементов крови, а также тромбоциты, поврежденные эпителиальные и эндотелиальные клетки, которые выделяют химически активные вещества для привлечения моноцитов и нейтрофилов в зону повреждения тканей. Этот механизм имеет важное значение в процессе заживления любой раны, однако эти же клетки выделяют большое количество токсичных веществ, наносящих вред окружающим тканям. Так, активированные тромбоциты секретируют тромбоцитарный фактор роста (PDGF), являющийся мощным индукто-

ром клеток воспаления, и трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ 1), стимулируя при этом синтез межклеточного вещества фибробластами и провоцируя развитие фиброза [2—4]. Ключевым компонентом этого процесса является TGF- $\beta$ 1, отличающийся выраженной провоспалительной и профибротической активностью. Макрофаги при этом выступают в роли одних из основных клеток, синтезирующих TGF- $\beta$ 1. Этот тромбоцитарный фактор роста, выступая в роли активного профибротического цитокина, непосредственно индуцирует дифференцировку фибробластов в направлении коллаген-секретирующих миофибробластов. Любое восстановление тканей после повреждения включает в себя сложный комплекс взаимодействий между клетками с участием химических сигналов и белков внеклеточного матрикса, создающих определенную микросреду. Параллельно с нейтрофилами макрофаги проникают в ишемизированную рану изначально в меньших количествах, но со временем (через 2—3 сут.) становятся в ней самыми распространенными клетками воспаления. Как и нейтрофилы, макрофаги незаменимы при удалении из раны некротизированных тканей и защите ее от инфекции, также они необходимы для регуляции процесса ремоделирования. Это во многом зависит от их способности вырабатывать и высвобождать цитокины (PDGF, TGF- $\beta$  и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)), регулирующие функции фибробластов и ангиогенез [5; 6]. Этот «коктейль» растворимых факторов мощно стимулирует пролиферацию, миграцию и дифференцировку кератиноцитов, фибробластов

и эндотелиальных клеток, способствуя активации ангиогенеза и ремоделирования. Количество провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина 6 (IL-6) и С-реактивного белка, коррелирует с выраженностью гипоксии [7; 8]. Продолжающаяся при фиброзе гипоксия постоянно увеличивает уровни TGF- $\beta$ 1 и, следовательно, производство межклеточного вещества, тем самым увеличивая фиброз [9].

К настоящему времени в доступных источниках литературы исследований по изучению патогенеза развития стриктур билиодигестивных анастомозов не установлено, что определяет высокую актуальность данной темы.

### Материал и методы

Эксперимент проведен на половозрелых кроликах (в возрасте 6—8 мес.) массой 3—4,5 кг, смешанных пород, содержащихся в стационарных условиях вивария на полноценном стандартном пищевом рационе и в соответствии с необходимыми требованиями на базе научно-исследовательской лаборатории НИИ экспериментальной и клинической медицины Белорусского государственного медицинского университета в стандартных условиях операционного блока. При выполнении всех манипуляций были соблюдены этические принципы, изложенные в постановлении Межпарламентской ассамблеи государств — участников Содружества Независимых Государств от 31.10.2007 № 29-17 «О модельном законе «Об обращении с животными» и в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986).

Выполнение запланированных оперативных вмешательств под внутривенным наркозом у животных осуществляли с соблюдением всех правил биоэтики. Обезболивания достигали введением наркотических веществ (фентанил 0,005 % +

дроперидол 0,01 % в соотношении 2 : 1 на 100 г массы тела животного).

Все животные были разделены на две группы. Время наблюдения после моделирования патологии составило 15 и 30 сут. По истечении указанного времени животных выводили из эксперимента в соответствии со стандартами GLP путем введения максимальной дозировки тиопентала натрия 2 %. После выведения выполняли забор материала (участок зоны холедохоеюноанастомоза с участком печени) для последующего морфологического исследования.

В группе 1 (10 животных) под общим обезболиванием выполняли лапаротомию и визуальную ревизию внутренних органов. Выделяли общий желчный проток (ОЖП) на всем протяжении. Дистальную часть ОЖП резецировали. Формировали анастомоз между проксимальной частью ОЖП и петель тонкой кишки, выключенной по Ру однорядным узловым швом монофиламентной нитью 6/0—7/0. Далее формировали терминолатеральный энтероэнтероанастомоз по общепринятой методике в 10 см от связки Трейца однорядным непрерывным швом монофиламентной нитью 5/0—6/0. Брюшную стенку послойно ушивали непрерывным швом (рис. 1\*).

В группе 2 операцию выполняли по той же методике, что и в группе 1, но с обкалыванием зоны анастомоза (участок ОЖП и тощей кишки) нитратом калия (селитра) (подгруппа 2а — 15 животных) и наносили механическую травму пинцетом (подгруппа 2б — 15 животных). На 15-е и 30-е сут. после операции кроликов выводили из эксперимента и производили забор тканей зоны анастомоза и участка печени для гистологического и иммуногистохимического исследований, а также брали сыворотку крови для иммуноферментного анализа (ИФА).

**Морфологические исследования.** Для проведения гистологического исследования брали зону анастомоза, участка печени. Эти фрагменты фиксировали в нейтральном

\*Рис. 1—6 размещены на вклейке между с. 72 и 73.

формалине 10 %. Затем промывали в проточной воде в течение 24 ч, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (70 %, 80 %, 96 %, абсолютный спирт). После этого полученный материал проводили по стандартному протоколу и заливали в парафин. Из готовых парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином (обзорная окраска) и трихромом (выявление соединительной ткани). Изучение препаратов и изготовление микрофотографий выполняли с помощью светового микроскопа Motic (Китай).

**Иммуноферментный анализ.** В сыворотке крови экспериментальных животных (кролики) методом количественного твердофазного ИФА типа «сэндвич» определяли содержание уровней VEGF, IL-1 $\beta$ , PDGF, IL-6 с помощью коммерческих наборов реагентов фирмы FineTest (Китай). Измерение проводили с помощью фотометра универсального Ф300 («Витязь», Беларусь), количественное содержание перечисленных показателей в исследуемых образцах рассчитывали по калибровочной кривой, построенной по известным концентрациям в стандартах.

**Иммуногистохимические исследования.** Иммуногистохимические (ИГХ) исследования уровней экспрессии маркеров клеточной пролиферации проведены с использованием поликлональных антител PAI-1 (ингибитор активации плазминогена), VEGF, IL-1 $\beta$ , IL-6, Collagen 1 и 3, TGF- $\beta$ 1, Bcl-2 (регулятор апоптоза) проводили в соответствии с протоколами производителя. Количественную оценку экспрессии биомолекулярных маркеров выполняли путем анализа цифрового изображения, полученного с помощью микроскопа Leica DMLS с программным изображением (Leica, Германия) и цифровой камерой JVC с использованием алгоритма positive pixel count и программы для морфометрии Aperio Image Scope 12.3.3 (Leica, Германия).

**Статистический анализ.** Полученные данные обрабатывали с помощью статисти-

ческого метода исследования (пакет приложений Microsoft Office XP и программа Statistica 10.0). Проверку числовых значений на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Различия между выборками оценивали используя U-тест Манна — Уитни и тест Краскелла — Уоллеса. При распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и интервала между 25-м и 75-м процентиллями. Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

У всех животных примерно через 1 нед. появлялись признаки общей интоксикации: все кролики становились беспокойными, клинически отмечалось повышение температуры тела, развивалась тахикардия. Макроскопически в группе 2 при выведении животных из эксперимента в брюшной полости наблюдали умеренно выраженный спаечный процесс в верхнем этаже, расширение холедоха выше зоны анастомоза до 5—7 мм, напряжение желчного пузыря и проксимальных отделов желчевыводящих путей. При макроскопическом исследовании печени определяли отеочность ткани органа. После пересечения холедоха выше зоны анастомоза при заборе материала желчь изливалась под давлением, была темно-зеленой окраски, жидкой консистенции, мутная, иногда встречались мягкие желчные сгустки.

При проведении гистологического исследования тканей, взятых из краев зоны анастомоза, у животных группы 1 на 15-е сут. отмечена воспалительная инфильтрация стенки ОЖП, более выраженная со стороны слизистой оболочки, с образованием рыхлой отеочной соединительной ткани. Стенка холедоха была отеочной, в слизистой оболочке выявлены кровоизлияния, расширенные и полнокровные сосуды микроциркуляторного русла (рис. 2, а), вокруг швов визуализировался плотный рубец (рис. 2, б).



На 30-е сут. в зоне анастомоза отмечено формирование грубого соединительнотканного рубца (рис. 3, а). В области швов визуализировалась грануляционная и незрелая рубцовая ткань (рис. 3, б). Вокруг шовного материала выявлялись многочисленные клетки инородных тел и диффузно-очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. Признаки эпителизации и участки нерезорбированного некроза отсутствовали.

В группе 2 на 15-е сут. в зоне анастомоза наблюдались распространенная выраженная лимфоцитарная инфильтрация всех слоев ОЖП, наложения фибрина по линии анастомоза. Определялся язвенно-некротический дефект слизистой оболочки, частично заполненный гнойно-некротическими массами. Со стороны тканей в области соустья наблюдалась выраженная сосудистая реакция: капилляры были резко расширены, переполнены кровью. В области швов отмечены некроз и воспаление тканей. Выявлено значительное утолщение стенки протока за счет разрастания грануляционной и фиброзной тканей (очагово замещающей мышечную и серозную оболочки) с очагами склероза (рис. 4, а) и грануляционной ткани разной степени зрелости (рис. 4, б).

В группе 2 на 30-е сут. в зоне анастомоза (в слизистой и мышечной оболочках) отмечалась выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Вокруг шва располагалась рыхлая отечная соединительная ткань

(рис. 5, а). Наблюдались обилие клеток инородных тел, мелкие локусы некроза в слизистой оболочке, обширные поля грануляционной и фиброзной тканей разной степени зрелости (рис. 5, б). Коллагеновые волокна соединительной ткани располагались хаотично, клеточная структура была представлена преимущественно фибробластами. Стенка протока была утолщена за счет формирования плотного рубца (рис. 5, в).

Таким образом, результаты морфологического исследования показали, что в группе контроля (группа 1) на 15-е и 30-е сут. отмечалось адекватное заживление анастомоза с формированием в зоне соустья невыраженной рубцовой ткани (как элемент стандартных регенеративных процессов при формировании соустья). В группе 2 (подгруппы 2а и 2б) на фоне воздействия на ткани соустья нитрата калия и механической травмы отмечено формирование некроза слизистой оболочки и глубжележащих тканей с образованием рубца, формирующегося как при ишемическом повреждении ткани с развитием грубой соединительной ткани и стриктуры анастомоза и последующими изменениями в ткани печени — возникновением холангита и холестатического синдрома.

Результаты ИГХ исследования экспрессии основных биомаркеров воспаления и начала фибротических процессов в зоне анастомоза представлены в табл. 1.

Таблица 1

Иммуногистохимическая оценка экспрессии биомаркеров в зоне анастомоза кроликов

Срок выве- дения	Показатели								p
	VEGF (40,93)*	PAI 1 (39,48)	IL-1β (53,69)	IL-6 (31,86)	Coll.1 (46.62)	Coll.3 (27,23)	TGF-β (21,42)	Bcl-2 (36,24)	
Группа 1 (ИЭ %)									
15-е сут.	78,64	43,85	78,30	41,69	44,14	37,42	46,04	30,95	< 0,05
30-е сут.	50,67	52,31	38,44	34,52	43,07	37,45	26,38	44,90	< 0,05
Подгруппа 2а (ИЭ %)									
15-е сут.	51,42	39,25	46,79	42,65	67,80	35,46	43,23	44,37	<0,05
30-е сут.	37,83	47,54	32,81	50,52	41,41	26,51	51,11	58,47	< 0,05
Подгруппа 2б (ИЭ %)									
15-е сут.	38,82	26,84	23,14	32,04	68,77	26,29	63,01	13,48	< 0,05
30-е сут.	44,67	24,02	35,77	23,71	48,62	57,05	24,57	47,75	< 0,05

\* — контрольные значения.

Воспаление всегда сопряжено с процессами ангиогенеза. К наиболее хорошо изученным регуляторам ангиогенеза относятся VEGF. При количественном анализе экспрессии VEGF были установлены достоверные различия ( $p < 0,05$ ) экспрессии биомаркера между всеми группами и группой контроля через 15 сут. эксперимента. Максимальный уровень экспрессии эндотелиального фактора роста наблюдали в группе 1 через 15 сут. эксперимента. Через 30 сут. наблюдения экспрессия VEGF в группе 2 достоверно не отличалась от контрольных значений, что может свидетельствовать об интенсификации процесса склерозирования.

На раннем сроке эксперимента не было выявлено статистически значимых различий уровней экспрессии PAI-1 в экспериментальной и контрольной группах. В динамике экспрессия PAI-1 повышалась. Высвобождение провоспалительных цитокинов в сочетании с повышенным уровнем тромбина также провоцирует и усиливает синтез PAI-1, являющегося белком острой фазы воспаления. PAI-1 оказывает антифиброзный эффект, который связан с повышенной активностью матриксных металлопротеиназ, повышенной проницаемостью сосудов, ингибированием плазминогена и изменением содержания TGF- $\beta$ , который способствует фиброгенезу. Снижение экспрессии PAI-1 является прогностическим признаком фиброза. Количественный анализ экспрессии PAI-1 показал достоверные различия ( $p < 0,05$ ) экспрессии биомаркера в зоне анастомоза кроликов между подгруппами 2a и 2b и группой контроля через 30 сут. опыта.

Уровень экспрессии IL-1 $\beta$  был статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) у кроликов группы 1 через 15 сут. эксперимента по сравнению с животными группы 2. В динамике наблюдения уровень экспрессии провоспалительного фактора у кроликов группы 1 снижался ( $p < 0,05$ ). У кроликов группы 2 не наблюдали статистически значимых различий в уровне IL-1 $\beta$  как по

сравнению с группой контроля, так и в динамичном наблюдении.

При количественной оценке экспрессии IL-6 в зоне анастомоза выявили достоверное повышение ( $p < 0,05$ ) исследуемого фактора в экспериментальных подгруппах по сравнению с группой контроля на всех сроках наблюдения. Через 30 сут. эксперимента уровень IL-6 был значительно выше ( $p < 0,05$ ) в группе 2, чем в группе 1. Статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) по уровню экспрессии биомаркера в динамическом наблюдении отмечено не было.

Таким образом, количественный анализ экспрессии IL-6 показал статистически значимое повышение экспрессии этого цитокина по сравнению с контрольными значениями, при этом уровень его экспрессии оставался стабильно высоким и в динамике эксперимента. В то же время количественный анализ экспрессии IL-1 $\beta$  выявил резкое повышение уровня провоспалительного цитокина в группе 1 и в основном на ранних сроках эксперимента. Так как IL-6 является одним из основных медиаторов воспаления с широким спектром действия, повышение его экспрессии свидетельствует о выраженной воспалительной реакции, при этом повышение IL-1 $\beta$  на ранних сроках эксперимента может свидетельствовать об острейшей фазе воспаления.

По мере развития воспалительного процесса в ткани холедохоеюноанастомоза наблюдалось ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) стенки холедоха, заключающееся в изменении содержания коллагена I и III типа и TGF. Соотношение коллагена I типа и коллагена III типа у кроликов группы 2 было максимальным за счет значительного повышения синтеза коллагена I типа и уменьшения синтеза коллагена II типа, что свидетельствует об усилении жесткости ЭЦМ и усилении процесса склерозирования. У кроликов подгруппы 2b через 30 сут. наблюдения синтез высокопрочного коллагена I типа был снижен, однако наблюдалось

увеличение синтеза коллагена III типа; через 15 сут., где у животных происходила перестройка активности коллагенообразования в сторону увеличения синтеза основной матрицы ремоделирования — коллагена III типа и снижения коллагена I типа. При этом фибротические процессы преобладали на 15-е сут. опыта, механизмы компенсации процесса ремоделирования активно включались на 30-е сут. Аналогичная динамика экспрессии тканевого фактора TGF в зоне анастомоза у кроликов подгруппы 2b также свидетельствовала о включении компенсаторных механизмов, тогда как у животных подгруппы 2a динамика экспрессии TGF показывала стабильное его повышение, что свидетельствовало о развитии склеротических/рубцовых процессов.

Экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 по сравнению с группой контроля была значимо ниже ( $p < 0,05$ ) у животных подгруппы 2b и выше у животных подгруппы группы 2a на 15-е сут. эксперимента. К 30-м сут. экспрессия Bcl-2 у кроликов этих групп повышалась и была значительно выше ( $p < 0,05$ ) контрольных значений. Высокая экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 в определенной мере ограничивает апоптоз, способствуя активной пролиферации клеток, в том числе синтезирующих основные компоненты ЭЦМ. Ингибирование апоптоза в зоне анастомоза наблюдалось в большей степени у животных группы 2, оно ассоциируется с высокой экспрессией тканевого фактора фибро-

за и коллагена I типа. Результаты ИФА представлены в табл. 2.

Сниженные показатели VEGF в группе 2 в сыворотке крови кроликов свидетельствуют о выраженной тканевой пролиферации в зоне анастомоза и начале репаративных процессов. Повышенные значения IL-1 $\beta$  и IL-6 свидетельствуют о выраженном воспалении в зоне соустья, особенно на 30-е сут. на фоне повреждения тканей при инъекции нитрата калия и запуске репаративных процессов с формированием грубоволокнистой соединительной ткани.

Данные гистопатологии стриктуры холедохоеюноанастомоза у лабораторных животных выявили информативные иммуногистохимические критерии острой и острейшей фаз воспаления и склероза. Выявленные прямые зависимости между экспрессией вышеуказанных биомаркеров в ткани холедохоеюноанастомоза у кроликов и концентрацией этих биомаркеров в сыворотке крови дают возможность использовать лабораторные показатели крови для оценки гистопатологических изменений.

Гиперэкспрессия VEGF в ткани холедохоеюноанастомоза, с одной стороны, может свидетельствовать о начале неоангиогенеза, а с другой — о вовлечении VEGF в процесс активации миграции воспалительных клеток. Выявленные прямая умеренная (группа 1) и сильная (группа 2) корреляции экспрессии в ткани VEGF в сыворотке крови позволит использовать этот биохимический маркер для оценки фазы воспалительного процесса.

Таблица 2

Динамика биомаркеров в сыворотке крови кроликов

Сроки выведения	Показатели				p
	VEGF (1096,00) *	PDGF (18,35)	IL-1β (125,50)	IL-6 (446,00)	
Группа 1 (ИЭ %)					
15-е сут.	858,00	21,00	112,00	438,00	< 0,05
30-е сут.	810,00	28,10	131,00	451,00	< 0,05
Группа 2 (ИЭ %)					
15 сутки	858,00	20,50	143,00	496,00	< 0,05
30-е сут.	810,00	17,25	235,50	1025,50	< 0,05

\* — контрольные значения.

IL-6 является одним из основных медиаторов воспаления с широким спектром действия, повышение его экспрессии свидетельствует о выраженной воспалительной реакции. Максимальное повышение экспрессии IL-6 отмечается у кроликов группы 2, гистологическое исследование показывает наличие выраженной воспалительной инфильтрации ткани холедоха. Так как отмечается сильная корреляционная связь между ИФА и ИГХ исследованием для IL-6 у кроликов группы 2, повышение этого показателя в сыворотке крови экспериментальных животных (подгруппы 2а и 2б) свидетельствует об остром воспалительном процессе у кроликов в зоне холедохоеюноанастомоза.

В отличие от животных группы 1 и подгруппы 2а у кроликов подгруппы 2б отмечалась сильная связь между ИФА и ИГХ исследованием для IL-1 $\beta$  ( $r = 0,842$ ). Так как провоспалительный цитокин IL-1 $\beta$  связан с противовоспалительным цитокином IL-10, соотношение которых формирует фенотип иммунного ответа, можно предположить, что изменение содержания в крови IL-1 $\beta$  свидетельствует о включении компенсаторных механизмов про- или противовоспалительного фенотипа в зависимости от преобладания воспаления или фиброза. Таким образом, повышение уровня IL-6 указывает на воспалительный процесс при развитии стриктуры холедохоеюноанастомоза, повышение уровня IL-1 $\beta$  — о включении провоспалительных механизмов при прогрессировании фиброза.

На всех сроках эксперимента экспрессия PDGF была повышенной по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), максимум экспрессии PDGF отмечен через 30 сут. у животных группы 2. Поскольку PDGF также является важным фактором хемотаксиса, пролиферации и активации матрикс-образующих клеток (в том числе миофибробластов), можно предположить, что повышенная экспрессия биомаркера связана с процессами

фиброза. Выявленная статистически значимая сильная корреляционная взаимосвязь между ИФА и ИГХ PDGF открывает перспективы для использования этого биомаркера в диагностике и прогнозировании развития фиброза.

По результатам анализа установлены прямые корреляционные связи умеренной силы между содержанием в ткани и крови IL-6, эндотелиального и тромбоцитарного факторов роста у кроликов группы 1, тогда как для IL-1 $\beta$  корреляционная связь оставалась слабой. Для кроликов группы 2 прямые сильные корреляционные связи были отмечены между ИФА и ИГХ исследованием для VEGF, PDGF и IL-6 (рис. 6). У кроликов подгруппы 2б были отмечены прямые сильные корреляционные связи между ИГХ исследованием и ИФА для IL-1 $\beta$  и PDGF.

## В ы в о д ы

1. Разработанная и апробированная новая экспериментальная модель стриктуры холедохоеюноанастомоза у кроликов, подтверждаемая морфологическим исследованием и корреляционным анализом биомаркеров в тканях и сыворотке крови, показала, что регенерация в зоне анастомоза у животных группы 1 завершается адекватным рубцеванием, у животных группы 2 отмечаются удлинение сроков регенерации, сохранение воспалительного инфильтрата тканей в зоне соустья на 30-е сут. с отсутствием эпителизации, избыточным разрастанием грубоволокнистой соединительной ткани и появлением очагов склероза (формирование рубцовых стриктур).

2. При прогрессировании фиброза в зоне холедохоеюноанастомоза увеличивается экспрессия антиапоптотического фактора Bcl-2, что является неблагоприятным фактором, ведущим к развитию стриктуры.

По мере развития воспалительного процесса в ткани холедохоеюноанастомоза наблюдается ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, заключающееся



в изменении содержания коллагена I и III типа и TGF ( $p < 0,05$ ). Прогностическими лабораторными маркерами развития стриктуры желчных протоков может являться повышение концентрации в сыворотке крови PDGF, VEGF, IL-6.

#### Контактная информация:

Орловский Юрий Николаевич — к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней.

Белорусский государственный медицинский университет.

Ул. Кижеватова, 58, 220024, г. Минск.

Сл. тел. +375 29 637-46-68.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ю. Н. О., Ю. М. Г., Т. Э. В., Т. М. Ю., О. Н. Ч.

Сбор информации и обработка материала: Ю. Н. О., Ю. М. Г., Т. Э. В., Т. М. Ю., О. Н. Ч.

Написание текста: Ю. Н. О., Ю. М. Г.

Редактирование: Ю. Н. О., Ю. М. Г.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Long-term impact of iatrogenic bile duct injury / A. M. Schreuder [et al]. — *Dig Surg.* — 2020. — Vol. 37. — № 1. — P. 10—21.
2. Chambers, R. C. Procoagulant signalling mechanisms in lung inflammation and fibrosis: novel opportunities for pharmacological intervention? / R. C. Chambers // *British J. of Pharmacol.* — 2008. — Vol. 153, № S1. — P. S367—S378.
3. Growth factors and cytokines in wound healing / S. Barrientos [et al] // *Wound Repair and Regeneration.* — 2008. — Vol. 16, № 5. — P. 585—601.
4. In liver fibrosis, dendritic cells govern hepatic inflammation in mice via TNF- $\alpha$  / M. K. Connolly [et al.] // *The J. of Clin. Investigation.* — 2009. — Vol. 119, № 11. — P. 3213—3225.
5. Mirza, R. Selective and specific macrophage ablation is detrimental to wound healing in mice / R. Mirza, L. A. Dipietro, T. J. Koh // *The Am. J. of Patholgy.* — 2009. — Vol. 175, № 6. — P. 2454—2462.
6. Inadequate blood supply persists in keloids. Scand / K. Ueda [et al] // *J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* — 2004. — Vol. 38. — P. 267—271.
7. Donor Toll-like receptor 4 contributes to ischemia and reperfusion injury following human kidney transplantation / B. Krüger [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* — 2009. — Vol. 106, № 9. — P. 3390—3395.
8. Toll-like receptor and cytokine gene expression in the early phase of human lung transplantation / C. F. Andrade [et al] // *The J. of Heart and Lung Transplant.* — 2006. — Vol. 25, № 11. — P. 1317—1323.
9. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis / O. Distler [et al.] // *Circulation Research.* — 2004. — Vol. 95, № 1. — P. 109—116.

Поступила 20.08.2024

Принята к печати 03.09.2024



Т. А. ЕРМАЛИНСКАЯ-КОВЕШНИКОВА

**К 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ  
АЛЕКСАНДРА ФЕДОРОВИЧА ЕРМАЛИНСКОГО,  
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА (1929—1991)**



Александр Федорович Ермалинский родился 23 января 1929 г. в д. Калиновке Любанского р-на Минской обл. В 1955 г. после окончания Минского государственного медицинского института (МГМИ) стал работать врачом-терапевтом в Любани. С 1960 г. — аспирант (заочная форма обучения) кафедры пропедевтики внутренних болезней МГМИ под руководством доктора медицинских наук, профессора И. Д. Мишенина.

В 1961 г. А. И. Нестеров и В. И. Сачков (Институт ревматизма АМН СССР) установили, что «у больных коллагенозами существуют общие для этой группы болезней антигены», а у больных активным ревматизмом — «особый ревматический антиген», или специфический ревматический антиген (РА). Авторы предложили метод специфической диагностики ревматизма — иммуноэлектрофорез белков сыворотки крови больного ревматизмом и иммунной кроличьей

сыворотки (Нестеров А. И., Сачков В. И. Вопросы ревматизма. № 1. 1961; Сачков В. И. Иммунологические методы изучения ревматизма и других коллагеновых болезней. М., 1962).

Основываясь на этих данных, а также на более ранних исследованиях о наличии в крови больных ревматизмом специфического РА (Т. Д. Залесский, В. П. Казначеев, Г. Ф. Белов, 1957), А. Ф. Ермалинский осуществил самостоятельное исследование по выделению РА.

В «сыворотке крови больных ревматическим кардитом без полиартрита высокоспецифическим методом сенсibilизации и анафилаксии на морских свинках (Л. А. Зильбер) определялся РА, характерный только для ревматизма». С помощью кожно-аллергической пробы изучали напряженность противоревматического иммунитета, сыворотку крови, содержащую РА, вводили в кожу предплечья с постановкой контроля. У здоровых людей (500 человек разных возрастных групп) иммунитет к ревматической инфекции определяли в 75 % случаев. У больных активным ревматизмом реакции на введение сыворотки, содержащей РА, не было, то есть отсутствовал иммунитет к ревматической инфекции.

Так Александр Федорович обосновал и впервые в мире применил гамма-глобулин у больных с тяжелым течением ревматизма, госпитализированных в районную больницу г. Любани, и получил положительный результат. В 1961 г. в журнале «Здравоохранение Белоруссии» (№ 10) вышла статья «О кожной реакции при ревматизме и лечебном эффекте гамма-глобулина». В 1966 г. в Витебском медицинском институте защищена кандидатская диссертация «О кожной диагностической реакции и лечебном действии гамма-глобулина при ревматизме».

В докторской диссертации А. Ф. Ермалинский продолжил исследования по выделению РА, была усовершенствована методика проведения кожно-аллергической пробы. Предложена оригинальная методика ранней специфической диагностики ревматизма с помощью реакции связывания комплемента (РСК). В серии опытов высокоспецифическим методом

сенсibilизации и анафилаксии по Л. А. Зильберу на морских свинках показана связь поражения сердца с РА, использована сыворотка крови больных ревматизмом с поражением сердца, поражением суставов, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, узелковым периартериитом, склеродермией, скарлатинозным артритом. В эксперименте на кроликах осуществлено моделирование ревматизма по В. П. Казначееву и его типичных проявлений, мукоидного и фибриноидного отека, гранулемы Ашоффа — Талалаева, показана эффективность гамма-глобулина, гамма-глобулин инактивирует РА *in vitro* и *in vivo*.

Результаты кожно-аллергической пробы и РСК вносят необходимую диагностическую ясность, могут быть использованы для прогноза течения заболевания, контроля эффективности лечения; в случае положительной РСК и отрицательной реакции кожно-аллергической пробы в течение нескольких месяцев существует вероятность поражения клапанов сердца.

Обосновывая выбор научной проблемы, Александр Федорович говорил: «Главная цель нашей работы состоит в поиске и разработке общедоступной и специфической для ревматизма диагностической реакции». В 1971 г. на I Всесоюзном съезде ревматологов в Москве он выступил с докладом «Обнаружение специфического для ревматизма антигена в моче реакцией связывания комплемента в целях ранней диагностики ревматизма».

В июне 1972 г. в МГМИ защитил докторскую диссертацию «Материалы к иммунологии и специфической диагностике ревматизма», где представил исследование РСК у 645 больных с различной патологией: ревматизмом — 187; ангиной, хроническим тонзиллитом и гайморитом — 158; ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью — 100; хроническими болезнями легких и пневмонией — 83; гломеруло- и пиелонефритом — 29; ревматоидным артритом и другими болезнями соединительной ткани — 35; другой патологией — 53.

В работах этого периода Александр Федорович определяет ревматизм как «острое инфекционное, иногда принимающее хроническое течение заболевание, в патогенезе которого ведущим является поражение сосудистой системы, а клиника определяется главным образом тем, сосуды какого органа или системы преимущественно поражены» (1971, 1973).

В 1973 г. в работе «К вопросу о связи ангины и других гнойных очагов с ревматизмом» (Здра-

воохранение Белоруссии. 1973. № 4) указал на то, что РА выделяется с мочой больных «специфической ревматической ангиной» в первые дни развития заболевания.

Путь новатора в науке непрост, но Александр Федорович не был одинок, его окружали замечательные люди и ученые: научный руководитель, заслуженный деятель науки, академик АН БССР, доктор медицинских наук, профессор И. Д. Мишенин; заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии МГМИ, доктор медицинских наук, профессор А. П. Красильников; заведующий кафедрой патологической анатомии, член-корреспондент АМН СССР, доктор медицинских наук, профессор Ю. В. Гулькевич; министр здравоохранения, кандидат медицинских наук, профессор И. А. Инсаров; ректор МГМИ, затем главный редактор журнала «Здравоохранение Белоруссии», доктор медицинских наук, профессор, З. К. Могилевчик и др.

Дружеские отношения связывали Александра Федоровича с известным российским ученым, доктором медицинских наук, профессором Владимиром Ивановичем Сачковым, в архиве семьи хранится книга с его дарственной надписью (Сачков В. И., Самсонов М. А. Вяло текущий возвратный ревмокардит. М., 1973).

В 1973 г. сотрудничество А. Ф. Ермалинского и заведующего кафедрой микробиологии и иммунологии профессора А. П. Красильникова отмечено получением иммунной кроличьей сыворотки и оформлено как рационализаторское предложение.

В 1984 г. доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии Новосибирского медицинского института В. Е. Яворовская в знак глубокого уважения подарила А. Ф. Ермалинскому свою монографию о ревматизме, в которой представлены результаты исследований о «влиянии гамма-глобулина на динамику основных факторов гуморальной защиты организма при экспериментальной Коксаки А13 — стрептококковой инфекции и у больных ревматизмом» (Ревматизм (вопросы этиологии и фармакотерапии) / В. Е. Яворовская [и др]. Томск, 1982. 171 с).

Для точности изложения приведены выдержки: «С 1970 по 1977 г. в клиниках Новосибирского и Свердловского медицинских институтов проведена детальная клиническая апробация гамма-глобулина для лечения непрерывно-рецидивирующего и затяжного ревматизма у взрослых больных в Свердловске, а также для подготовки больных ревматизмом к комиссуротомии

в Новосибирске. До начала лечения всем больным проводили внутривенную пробу, при положительных ее результатах гамма-глобулин не назначали».

Гамма-глобулин был применен в комплексном лечении «у 243 больных в активной фазе, 177 больных контрольной группы получали обычную противоревматическую терапию. В итоге отмечены выраженные положительные клинические изменения, ни у одного из 7 больных с первичным ревмокардитом не сформировался порок сердца, у 80 % больных уменьшились или исчезли признаки недостаточности кровообращения (54 % в группе контроля). Благодаря лечению удалось направить на комиссуротомию 35 больных, 12 из которых было ранее отказано в связи с непрерывно-рецидивирующим течением заболевания». В Новосибирске результаты применения гамма-глобулина у 85 больных ревматизмом (40 человек — группа контроля) также были положительными, «при повторном лечении у 85 % больных отмечено снижение активности процесса».

Украинский период жизни и работы заведующим кафедрой госпитальной терапии Полтавского медицинского стоматологического института — это продолжение и развитие принятой А. Ф. Ермалинским концепции ревматизма. Под его руководством защищены диссертации по профилактике ревматизма, атеросклерозу, опубликованы исследования по применению иммуноглобулина при ревматоидном артрите (с выходом информационного письма Министерства здравоохранения УССР от 24.03.1988). Были

продолжены начатые в Минске исследования по ревматизму мозга, саркоидозу, лечению онкологической патологии.

Нельзя не остановиться на масштабном исследовании по изучению патогенеза ИБС и развитию атеросклероза, проведенного среди работников алмазного завода в Полтаве: на большом числе наблюдений было показано, что при наличии хронических очагов инфекции ИБС развивается в 4,4 раза чаще. В 1989 г. под руководством А. Ф. Ермалинского его ученик А. К. Балакин защитил кандидатскую диссертацию «Роль гнойной очаговой инфекции в развитии ишемической болезни сердца и вопросы ее терапии», которая могла иметь продолжение в докторскую работу по актуальности проблемы и уровню исследований.

17 января 1991 г. ученый совет Полтавского стоматологического института ходатайствовал о выдвижении Александра Федоровича Ермалинского в члены-корреспонденты АН УССР по специальности «Терапия».

Проходит время, многое из научного наследия Александра Федоровича — обычная лечебная практика, а многое еще требует дальнейшего изучения и понимания, и прежде всего это относится к предложенной А. Ф. Ермалинским специфической для ревматизма диагностической реакции — РСК, так необходимой и пациентам, и врачам.

*Поступила 13.06.2024*

*Принята к печати 28.06.2024*



**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.mprcmt.by](http://www.mprcmt.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

Информация, реклама Т. П. Вронская  
Верстка: Н. М. Сыдыков, В. И. Гончаров  
Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 08.10.2024. Тираж 960. Зак. 892.  
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».  
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.  
Ул. Веры Хорушей, 13/61, 220123, г. Минск.