



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№ 12(933)/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

№ 12(933)/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

Точило С. А., Якимов Д. А., Марочков А. В., Липницкий А. Л., Дозорцева О. В., Ковалева Е. С. Особенности агрегации тромбоцитов у пациентов с абдоминальным сепсисом.....4

Рагузин А. А., Строцкий А. В., Сидорович Р. Р., Забродец Г. В. Сакральная нейромодуляция как метод лечения нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря у пациентов с повреждением спинного мозга: отдаленные результаты.....12

Уселенок Г. О., Кирпиченко А. А., Марцинкевич А. Ф. Метод определения тяжести синдрома зависимости от алкоголя по нейропсихологическим показателям.....18

Нечай О. В., Миланович Н. Ф., Смольникова В. В., Гриневич В. Ю. Особенности иммунной реконституции пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....27

Организация здравоохранения

Мисюк Л. Ф., Якубова Л. В., Кежун Л. В. Мотивация врачей общей практики к непрерывному медицинскому образованию.....35

Лекции и обзоры

Лицкевич Л. В. Принципы медицинской реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями легких до и после проведения трансплантации легких (Аналитический обзор)...43

Медицинская аккредитация

Кугач И. Н. Проведение медицинской аккредитации государственных организаций здравоохранения в рамках административной процедуры.....49

Обмен опытом

Карпенко Ф. Н., Еремин В. Ф. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита В, впервые выявленного у доноров крови.....54

Лаптев А. Н., Коровкин В. С., Штейн А. Л., Голайдо М. М. Gangrene of the lung: etiology, clinical forms, variants of the course, treatment tactics.....66

К 100-летию журнала «Здравоохранение»

Черная Д. А. «Здравоохранение» — в руки каждого медика!.....79

Contents

3

Clinical medicine

Tachyla S. A., Yakimov D. A., Marochkov A. V., Lipnitski A. L., Dozortseva O. V., Kavaliova L. S. Features of platelet aggregation in patients with abdominal sepsis

Rahuzin A. A., Strotsky A. V., Sidorovich R. R., Zabrodets G. V. Sacral neuromodulation as a method for treating neuromuscular dysfunction of the bladder in patients with spinal cord injury: long-term results

Usalionak G. O., Kirpichenka A. A., Martsinkevich A. F. Method of determining the severity of alcohol dependence syndrome by neuropsychological indicators

Nechay O., Milanovich N., Smolnikova V., Grinevich V. Features of immune reconstitution in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Healthcare organization

Misiuk L. F., Yakubova L. V., Kezhun L. V. Motivation of general practitioners for continuing medical education

Lectures and reviews

Litskevich L. V. Principles of medical rehabilitation of patients with chronic lung disease before and after lung transplantation (analytical review)

Medical accreditation

Kuhach I. N. Medical accreditation of state healthcare organizations within the framework of the administrative procedure

Exchange of experience

Karpenko F. N., Eremin V. F. Molecular-genetic characterisation of hepatitis B virus detected for the first time in blood donors

Laptev A. N., Korovkin V. S., Shtein A. L., Golaido M. M. Gangrene of the lung: etiology, clinical forms, course variants, treatment tactics

On the 100th anniversary of the journal «Healthcare»

Chernaya D. A. «Healthcare» is in the hands of every physician!



^{1,2}С. А. ТОЧИЛО, ^{1,2}Д. А. ЯКИМОВ, ^{1,2}А. В. МАРОЧКОВ, ^{1,2}А. Л. ЛИПНИЦКИЙ,
¹О. В. ДОЗОРЦЕВА, ²Е. С. КОВАЛЕВА

ОСОБЕННОСТИ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

¹Могилевская областная клиническая больница, Могилев, Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Цель исследования. Провести анализ изменений показателей агрегации тромбоцитов у пациентов с абдоминальным сепсисом по сравнению со здоровыми людьми и послеоперационными пациентами.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование было включено 74 пациента. Выделено три исследуемые группы: 1-я группа — здоровые доноры компонентов крови ($n = 26$); 2-я группа — пациенты травматологического профиля в послеоперационном периоде после эндопротезирования крупных суставов ($n = 23$); 3-я группа — пациенты с хирургической патологией органов брюшной полости и наличием сепсиса, после абдоминальных операций ($n = 25$). Определение агрегационной активности тромбоцитов у каждого из обследуемых проводили однократно. Использовали автоматический анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110 (ЗАО «СОЛАР», Беларусь), который позволяет изучать агрегационные свойства тромбоцитов *in vitro* турбидиметрическим методом.

Результаты. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов 2-й группы была снижена по сравнению со здоровыми донорами компонентов крови 1-й группы. Степень агрегации достигла с индуктором: адреналин 2,5 мкМ — 41,9 [26,2; 59,4] % против 71,6 [68,5; 76,6] % ($p < 0,001$); адреналин 5,0 мкМ — 52,0 [27,9; 62,7] % против 76,3 [74,0; 79,0] % ($p < 0,001$); коллаген 2,0 мг/мл — 67,7 [47,7; 81,3] % против 83,9 [82,5; 86,9] % ($p < 0,01$). У пациентов 3-й группы агрегационная активность также была снижена по сравнению со здоровыми донорами (1-я группа). Степень агрегации составила с индуктором: адреналин 2,5 мкМ — 37,6 [17,1; 60,1] % против 71,6 [68,5; 76,6] % ($p < 0,001$); адреналин 5,0 мкМ — 39,5 [24,6; 63,8] % против 76,3 [74,0; 79,0] % ($p < 0,001$).

Заключение. У пациентов 3-й группы агрегационная активность была снижена по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, тромбоциты, коагуляционное равновесие, сепсис, абдоминальный сепсис.

Objective. To analyze changes in platelet aggregation indicators in patients with abdominal sepsis in comparison with healthy people and postoperative patients.

Materials and methods. The prospective cohort study included 74 patients. Three study groups were identified: group 1 — healthy blood component donors ($n = 26$); group 2 — trauma patients in the postoperative period after replacement of large joints ($n = 23$); group 3 — patients with surgical pathology of organs abdominal cavity and the presence of sepsis, after abdominal operations ($n = 25$). Determination of platelet aggregation activity in each of the subjects was carried out once. We used an automatic platelet aggregation analyzer AR 2110 (ZAO "SOLAR", Belarus), which allows us to study the aggregation properties of platelets *in vitro* using the turbidimetric method.

Results. Platelet aggregation activity in patients with joint replacement was reduced compared to a group of healthy blood component donors. The degree of aggregation reached with the inducer adrenaline 2.5 μM — 41.9 [26.2; 59.4] % versus 71.6 [68.5; 76.6] % ($p < 0.001$), adrenaline 5.0 μM — 52.0 [27.9; 62.7] % versus 76.3 [74.0; 79.0] % ($p < 0.001$), collagen 2.0 mg/ml — 67.7 [47.7; 81.3] % versus 83.9 [82.5; 86.9] % ($p < 0.01$). In patients with abdominal sepsis, aggregation activity was also reduced compared to healthy donors. The degree of aggregation was with the inducer adrenaline 2.5 μM — 37.6 [17.1; 60.1] % versus 71.6 [68.5; 76.6] % ($p < 0.001$), adrenaline 5.0 μM — 39.5 [24.6; 63.8] % versus 76.3 [74.0; 79.0] % ($p < 0.001$).

Conclusion. In patients with abdominal sepsis, aggregation activity was reduced in comparison with healthy donors and patients with joint replacement.

Key words: platelet aggregation, platelets, coagulation balance, sepsis, abdominal sepsis.

HEALTHCARE. 2024; 12: 4—11

FEATURES OF PLATELET AGGREGATION IN PATIENTS WITH ABDOMINAL SEPSIS

S. A. Tachyla, D. A. Yakimov, A. V. Marochkov, A. L. Lipnitski, O. V. Dozortseva, L. S. Kavaliova

У пациентов с сепсисом характерно возникновение различных вариантов нарушений коагуляционного равновесия [1; 2]. Наиболее часто возникает гиперкоагуляция, которая может

привести к тромбозам и повышает риск тромбозмболии легочной артерии и других тромбозмболий [3]. Однако при прогрессировании тромбообразования возникает коагулопатия

потребления, которая проявляется дефицитом факторов свертывания крови и склонностью к кровотечениям [3]. Профилактике и лечению гиперкоагуляционного синдрома при сепсисе уделяют повышенное внимание. В международных рекомендациях движения за выживание при сепсисе предлагают использовать фармакологическую профилактику венозной тромбоэмболии при отсутствии противопоказаний [4].

Отдельную важную роль при сепсисе играет тромбоцитарное звено гемостаза. Широко известен факт, что в ряде случаев при сепсисе отмечается тромбоцитопения [3; 5]. При этом низкий уровень тромбоцитов ассоциирован с повышенной летальностью [3; 5]. Однако функциональная активность тромбоцитов при сепсисе изучена недостаточно. Не определено, существует ли потребность к отдельному медикаментозному воздействию на тромбоцитарное звено гемостаза.

Цель исследования — провести анализ изменений показателей агрегации тромбоцитов у пациентов с абдоминальным сепсисом в сравнении со здоровыми людьми и послеоперационными пациентами.

Материал и методы

С июля 2022 г. по март 2024 г. проведено проспективное когортное исследование у пациентов отделения анестезиологии и реанимации (ОАР) УЗ «Могилевская областная клиническая больница» и здоровых доноров. На проведение исследования получено одобрение независимого этического комитета, у обследуемых взято информированное согласие.

Критерии включения: наличие абдоминального сепсиса, оперативное вмешательство на органах брюшной полости, госпитализация в послеоперационном периоде в ОАР, возраст старше 18 лет. Сепсис определяли по критериям консенсуса 2016 г. как опасную для жизни органную дисфункцию, вызванную нарушением регуляторного ответа организма на инфекцию, и оценивали по шкале последовательной органной недостаточности (SOFA) 2 балла и более.

Также были набраны две группы: 1-я — здоровые доноры компонентов крови; 2-я — пациенты после эндопротезирования крупных суставов в послеоперационном периоде.

Критерии исключения: переливание тромбоцитов в течение последних 15 сут., онко-

логические заболевания, ВИЧ-инфекция, заболевания печени, тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$).

Определение агрегационной активности тромбоцитов у каждого из обследуемых проводили однократно; у пациентов, находившихся в ОАР, — в течение первых 3 сут. после их поступления. Использовали автоматический анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110 (ЗАО «СОЛАР», Беларусь), который позволяет изучать агрегационные свойства тромбоцитов *in vitro* турбидиметрическим методом. Данный метод основан на регистрации процесса агрегации тромбоцитов, запускаемого добавлением к богатой тромбоцитами плазме стандартного количества вещества, стимулирующего агрегацию (индуктора). Процесс агрегации тромбоцитов регистрируется фотометрически по снижению оптической плотности. В качестве индукторов использовали: аденозиндифосфат (АДФ) в четырех дозах (0,3, 0,6, 1,25 и 2,5 мкг/мл), адреналин в двух дозах (2,5 и 5,0 мкМ) и коллаген (2 мг/мл). Для каждого индуктора проводили отдельный тест, который длился 10 мин. В ходе теста в автоматическом режиме выполняли построение кривой агрегации (агрегатограммы), на основании которой высчитывали параметры агрегации: степень (%) — максимальный уровень относительного светопропускания плазмы после внесения индуктора агрегации; время (с) — время, соответствующее максимальной степени агрегации с момента введения индуктора; скорость (%/мин) — изменение относительного светопропускания плазмы после внесения индуктора, которое измеряется на отрезке длиной 30 с от точки минимального светопропускания латентного периода агрегации [6].

Для статистического анализа полученных данных использовали программу Statistica 7.0. Сначала проверяли гипотезу соответствия данных нормальному распределению по критерию Шапиро — Уилка. Если распределение было нормальным, данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения. Если распределение в группах отличалось от нормального, для описательной статистики использовали медиану и квартили. Для сравнения двух независимых групп применяли критерий Манна — Уитни, а для сравнения категориальных величин — критерий

Пирсона (χ^2). При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони. Результаты считали статистически значимыми, если значение p было меньше 0,05.

Результаты и обсуждение

В исследование был включен 81 пациент, 7 пациентам отказали по критериям исключения. В итоге в исследовании приняли участие 74 пациента. Выделено три исследуемые группы: 1-я группа — здоровые доноры компонентов крови ($n = 26$); 2-я группа — пациенты травматологического профиля в послеоперационном периоде после эндопротезирования крупных суставов ($n = 23$); 3-я группа — пациенты с хирургической патологией органов брюшной полости и наличием сепсиса после абдоминальных операций ($n = 25$). Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании, представлена в табл. 1. Пациенты не различались по полу, возрасту, массе тела, росту, количеству тромбоцитов.

Доноры 1-й группы на момент обследования не имели острых заболеваний. Согласно требованиям к донорам, их возраст составил от 18 до 65 лет, масса тела — более 50 кг. По результатам осмотра врача-терапевта и сдачи общего анализа крови перед донацией они были признаны здоровыми. Из сопутствующих заболеваний у 5 (19,2 %) человек имелось нарушение жирового обмена (НЖО). Никто из них не принимал антикоагулянтные и антиагрегантные лекарственные средства.

Пациенты 2-й группы имели основной диагноз «костартроз» или «гонартроз». Им выполняли операции по тотальному эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава (12 (52,2 %) и 7 (30,4 %) соответственно), а также ревизионное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава (2 (8,7 %) и 2 (8,7 %) соответственно). Все

пациенты 2-й группы принимали антикоагулянтные лекарственные средства, так как это было необходимо в соответствии с протоколами лечения: 6 (26,1 %) пациентов принимали низкомолекулярные гепарины, 17 (73,9 %) — ривароксабан. Кроме того, 4 (17,4 %) пациента дополнительно к антикоагулянтам принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК). Пациенты имели следующие сопутствующие патологии: ишемическую болезнь сердца — 16 (69,6 %); артериальную гипертензию — 16 (69,6 %); НЖО — 5 (21,7 %); сахарный диабет — 7 (30,4 %).

У пациентов 3-й группы сепсис развился на фоне острого или хронического панкреатита (9 (36 %)), холангита (8 (32 %)) или перитонита (8 (32 %)). Причиной перитонита явилась перфорация (5 (20 %)) или гангрена кишечника (3 (12 %)). Пациентам выполняли лапаротомные операции (21 (84 %)) или дренирование под ультразвуковым контролем (4 (16 %)). Умерли 9 (36 %) пациентов. Пациентов 3-й группы включали в исследование вне зависимости от приема лекарственных средств. Из них 12 (48 %) пациентов не получали антикоагулянты и антиагреганты, остальные 13 (52 %) получали антикоагулянты: 8 (32 %) — низкомолекулярные гепарины, 3 (12 %) — нефракционированный гепарин, 2 (8 %) пациента дополнительно получали антиагреганты (гепарин и АСК). Сопутствующая патология у пациентов: ишемическая болезнь сердца — 13 (52 %); артериальная гипертензия — 18 (72 %); НЖО — 6 (24 %); сахарный диабет — 8 (32 %).

Результаты определения агрегационной активности тромбоцитов представлены в табл. 2. При сравнении с пациентами 1-й группы у пациентов 2-й группы отмечено значительное повышение ($p < 0,05$) степени агрегации тромбоцитов при использовании индуктора АДФ в низких дозах (0,3 и 0,6 мкг/мл).

Таблица 1

Характеристика пациентов в группах

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Пол:				
— муж.	14 (53,8 %)	10 (43,5 %)	14 (56 %)	> 0,05
— жен.	12 (46,2 %)	13 (56,5 %)	11 (44 %)	
Возраст, лет	50 [43,7; 57]	57 [48; 63]	55 [45,5; 64]	> 0,05
Масса тела, кг	86,5 [80; 91]	90 [70; 99]	84 [72,3; 97]	> 0,05
Рост, см	168 [165; 174]	166 [165; 172]	170 [160; 175]	> 0,05
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	200,5 [175; 260]	220 [180; 299]	226 [156; 316]	> 0,05

Таблица 2

Показатели агрегационной активности тромбоцитов

Индуктор	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин
АДФ, 0,3 мкг/мл	19,8 [14,4; 24,0] (13—26)	63 [55; 72] (66—102)	21,4 [15,8; 35,2] (13—24)	36,8 [23,6; 57,4]*	92 [80; 111]*	29,6 [25,6; 42,8]**	19,6 [10,6; 46,5]	100 [74; 127]*	17 [10,2; 31,6]
АДФ, 0,6 мкг/мл	42,6 [30,4; 61,8] (53—64)	105 [90; 421] (360—540)	29,8 [25,4; 41,6] (26—43)	62,6 [45,9; 70,5]***	142 [102; 164]	43,4 [30,8; 53]**	45 [24,3; 57]	132 [84; 194]	24,8 [11,2; 39,6]
АДФ, 1,25 мкг/мл	61,2 [65,1; 77,9] (56—74)	367 [344; 435,5] (420—540)	46,9 [32,9; 57,2] (28—46)	72,2 [63,5; 80]	189 [155; 217]*	45,6 [37,2; 57]	55 [32,3; 65,8]*	155 [96; 318]*	35,2 [12,2; 42,4]**
АДФ, 2,5 мкг/мл	77,7 [71,6; 80,1] (56—80)	320 [295; 389] (480—540)	55,8 [47,4; 64,2] (30—48)	78,6 [73,1; 83]	211,5 [196; 247]*	51,9 [43; 57,4]	57,5 [49,3; 72]*	194 [140; 262]*	37,6 [17,4; 51,4]*
Адреналин, 2,5 мкМ	71,6 [68,5; 76,6] (52,3—68,2)	538 [437; 589] (498—552)	18,2 [13,0; 20,4] (8,6—18,6)	41,9 [26,2; 59,7]*	350 [286; 537]*	13 [10; 18,4]	37,6 [17,1; 60,1]*	519 [387; 604]	8,6 [4; 15,8]***
Адреналин, 5,0 мкМ	76,3 [74,0; 79,0] (54—76)	530 [428; 575] (480—600)	17,9 [15,0; 21,1] (8,9—21)	52 [27,9; 62,7]*	360 [271; 601]	15,4 [9,4; 23,4]	39,5 [24,6; 63,8]*	579 [459; 609]	8,8 [3,8; 18,6]**
Коллаген, 2 мг/мл	83,9 [82,5; 86,9] (70—90)	326 [305; 391] (300—570)	10,2 [7,2; 17,8] (2—9)	67,7 [47,7; 81,3]***	283 [260; 339]***	7,4 [6; 8,8]***	71 [58,7; 84]***	390 [339; 463]**	8 [5; 12,2]

Примечание: В круглых скобках указаны референтные значения согласно источнику [6]; * — $p < 0,05$ при сравнении показателей с контрольной группой (критерий Манна — Уитни); ** — $p < 0,01$ при сравнении показателей с контрольной группой (критерий Манна — Уитни); *** — $p < 0,001$ при сравнении показателей с контрольной группой (критерий Манна — Уитни).

Применение индукторов адреналина (2,5 и 5 мкМ) и коллагена вызывало значимое снижение степени агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$). Время агрегации тромбоцитов снижалось ($p < 0,05$) при добавлении индуктора АДФ в высоких дозах (1,25 и 2,5 мкг/мл), адреналина в дозе 2,5 мкМ (адреналин в дозе 5,0 мкМ также вызывал снижение времени агрегации, но статистически не значимо) и коллагена.

При сравнении с 1-й группой у пациентов 3-й группы индуктор АДФ 0,3 мкг/мл приводил к повышению только времени агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$). При использовании индуктора АДФ в высоких дозах установлено снижение ($p < 0,05$) степени, времени и скорости агрегации тромбоцитов (при этом относительно нормальных значений скорость находилась в пределах нормы, степень — на нижней границе нормы, а время агрегации было значительно ниже нормы). Степень и скорость агрегации снижались ($p < 0,05$) также при добавлении индуктора адреналина (2,5 и 5,0 мкМ).

При сравнении пациентов 2-й и 3-й групп установлено, что степень и скорость агрегации были ниже ($p < 0,05$) в 3-й группе при использовании индуктора АДФ во всех дозах (рис. 1—3). Время агрегации в 3-й группе было

значимо выше при использовании индукторов адреналина (2,5 и 5,0 мкМ) и коллагена.

Анализируемая тема определения агрегации тромбоцитов у пациентов является малоизученной. Первоначально исследователи обратили внимание на наличие гиперагрегации тромбоцитов у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом, были предложены методы лечения с использованием антиагрегантов [7; 8]. Дальнейшие публикации были посвящены роли тромбоцитов в заживлении ран [9; 10]. Помимо участия в гемостазе и образовании тромба тромбоциты одними из первых проникают в очаг воспаления и активно взаимодействуют с иммунной системой [9]. Тромбоциты выделяют большое количество иммуномодуляторов, которые оказывают положительное влияние на процесс заживления ран, способствуют привлечению и активации нейтрофилов и макрофагов [10]. М. R. Thomas и R. F. Storey обращают внимание на способность тромбоцитов образовывать агрегаты с лейкоцитами в виде мостиков между лейкоцитами и эндотелием, в значительной степени опосредованные Р-селектином тромбоцитов [11]. Некоторые авторы считают, что тромбоцитопения при сепсисе обусловлена «потреблением тромбоцитов», связанным с их активацией, хемотаксисом и изоляцией в микроциркуляторном русле [4].

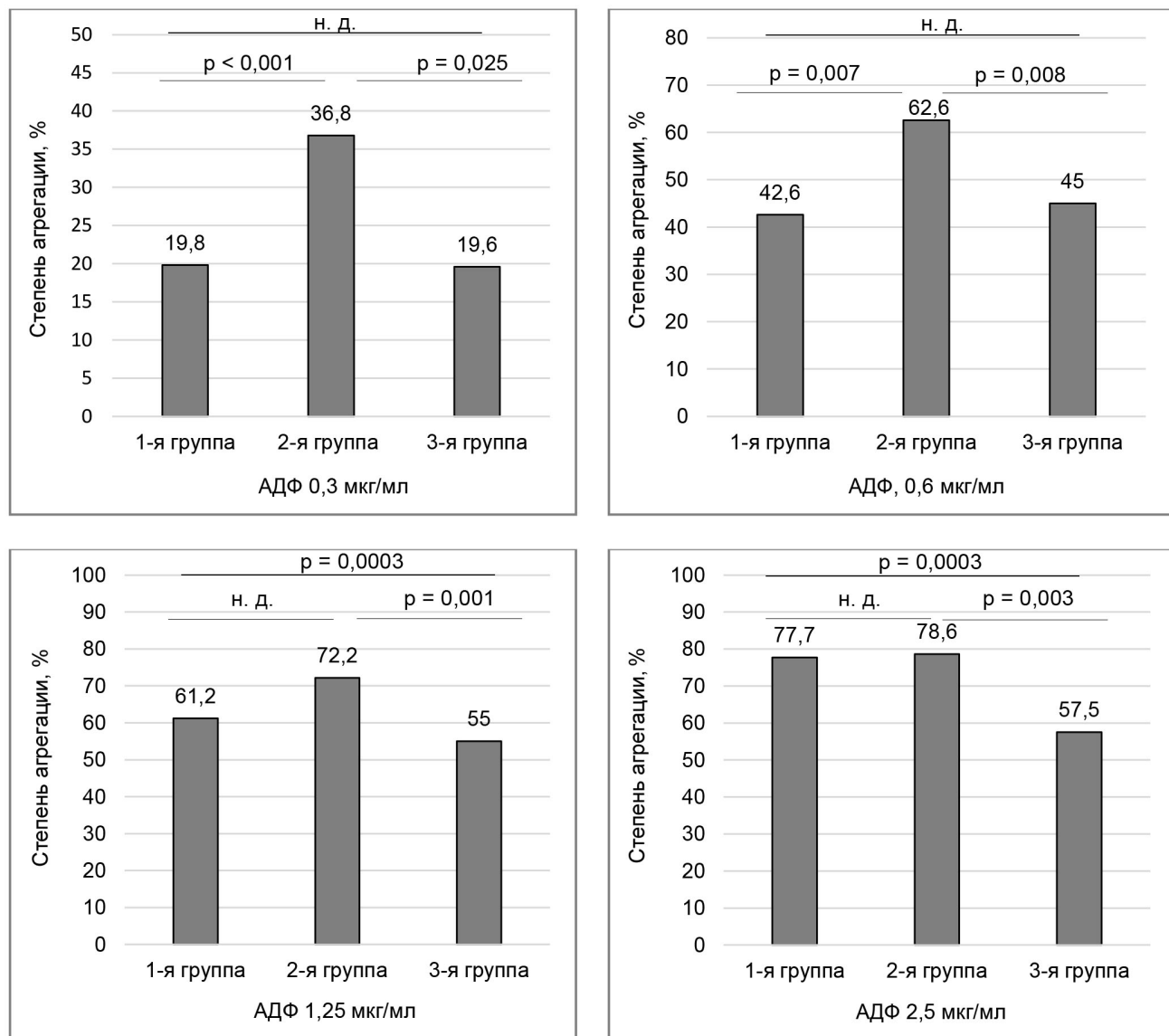


Рис. 1. Изменение степени агрегации тромбоцитов

Не много работ посвящены агрегации тромбоцитов у пациентов с абдоминальным сепсисом. Р. В. Кошелев и соавт. проанализировали морфофункциональное состояние тромбоцитов у 78 пациентов с абдоминальным сепсисом [12]. У пациентов с сепсисом ($n = 38$) выявлено повышение уровня фибриногена ($4,5 \pm 1$ г/л, $p = 0,0001$) на фоне незначительной тромбоцитопении ($238 \pm 12 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,0001$). Агрегационная активность тромбоцитов была также повышена (48 ± 3 %, $p = 0,0001$). У пациентов с тяжелым сепсисом ($n = 40$) установлены удлинение активированного частичного тромбопластинового времени до 57 ± 2 с ($p = 0,0001$), увеличение протромбинового индекса до 117 ± 4 ($p = 0,0025$), умень-

шение уровня фибриногена до $1,6 \pm 2$ г/л ($p = 0,0001$) и тромбоцитов до $110 \pm 9 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,0001$), снижение их агрегационной способности до 24 ± 3 % ($p = 0,0001$). Указанные данные близки к результатам, полученным в нашем исследовании. В. В. Масляков и В. Г. Барсуков установили, что у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде после спленэктомии отмечается повышение максимальной степени агрегации тромбоцитов до $46,2 \pm \pm 0,3$ % против $33,2 \pm 0,1$ % в контрольной группе ($p < 0,05$) [13].

Существуют работы, посвященные прогностической значимости оценки функциональной активности тромбоцитов у пациентов с сепсисом.

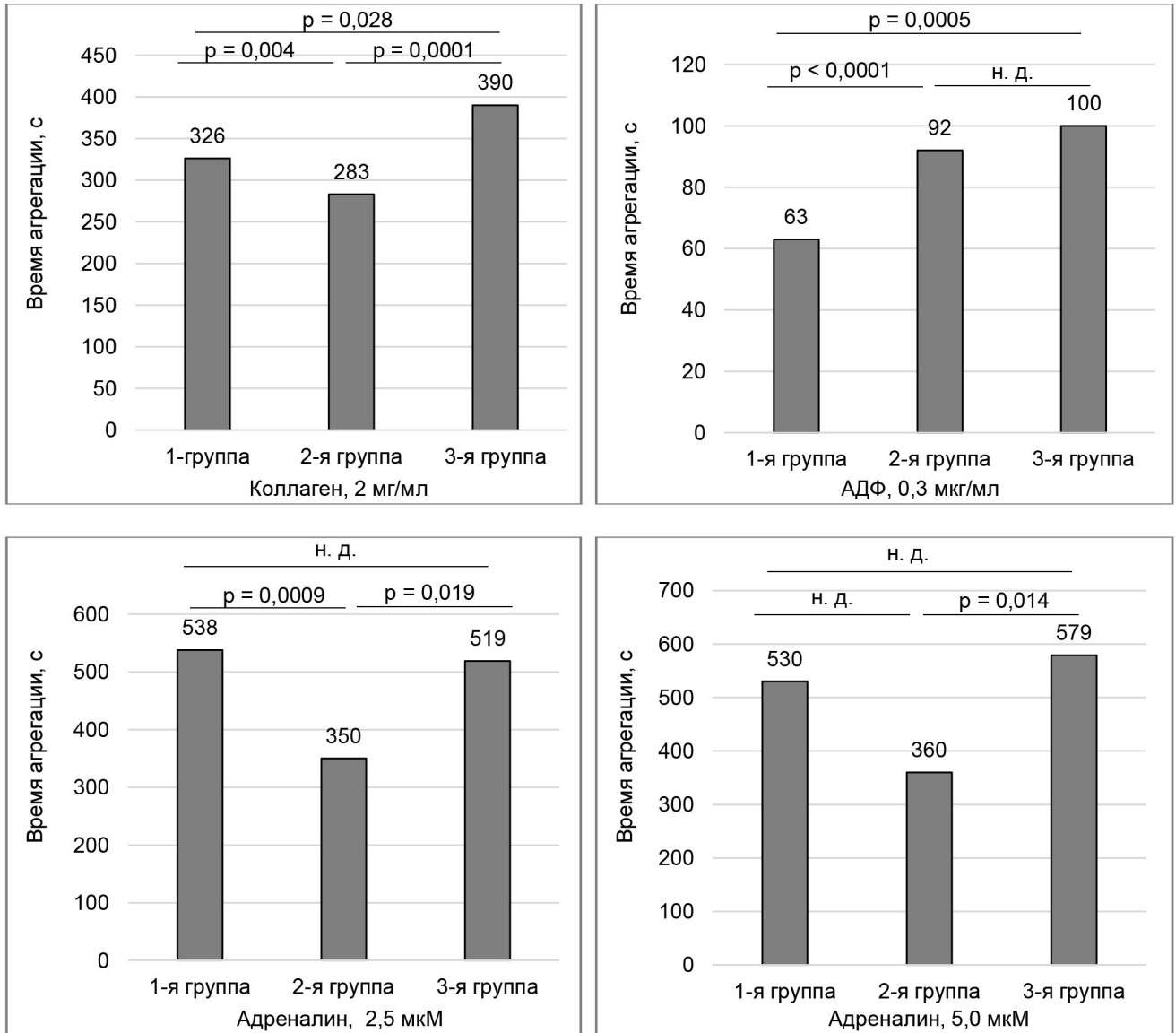


Рис. 2. Изменение времени агрегации тромбоцитов

В работе Y. Сао и соавт. оценивали скорость агрегации тромбоцитов в ответ на введение индуктора АДФ [14]. Первичная конечная точка — 28-дневная смертность. В исследование включены 86 пациентов с сепсисом, из них умер 21 человек. Площадь под характеристической кривой (AUC) для прогнозирования смертности составила 0,814 ($p < 0,001$). Анализ Каплана — Мейера показал, что уровень агрегации тромбоцитов менее 35,8 % был ассоциирован с низкой выживаемостью. W. Wu и соавт. предлагают для прогноза использовать параметр максимальной скорости агрегации тромбоцитов [15]. У пациентов с сепсисом отмечали значимое снижение ($p < 0,05$) агрегации тромбоцитов при использовании четырех индукторов (ара-

хидоновая кислота, АДФ, адреналин и коллаген). Для прогнозирования сепсиса AUC скорости агрегации тромбоцитов составила от 0,653 до 0,715 в зависимости от индуктора. При этом установлена AUC для С-реактивного белка (0,688), прокальцитонина (0,872), шкалы SOFA (0,852). В работе G. Woth и соавт. основное внимание уделяется спонтанной агрегации у пациентов с тяжелым сепсисом. Агрегацию тромбоцитов измеряли с использованием индукторов адреналина, АДФ, коллагена и физиологического раствора [16]. Показатели индуцируемой агрегации ухудшались у септических пациентов. В исследовании у пациентов с сепсисом не было обнаружено существенной разницы между функциями тромбоцитов при сравнении выживших и умерших.

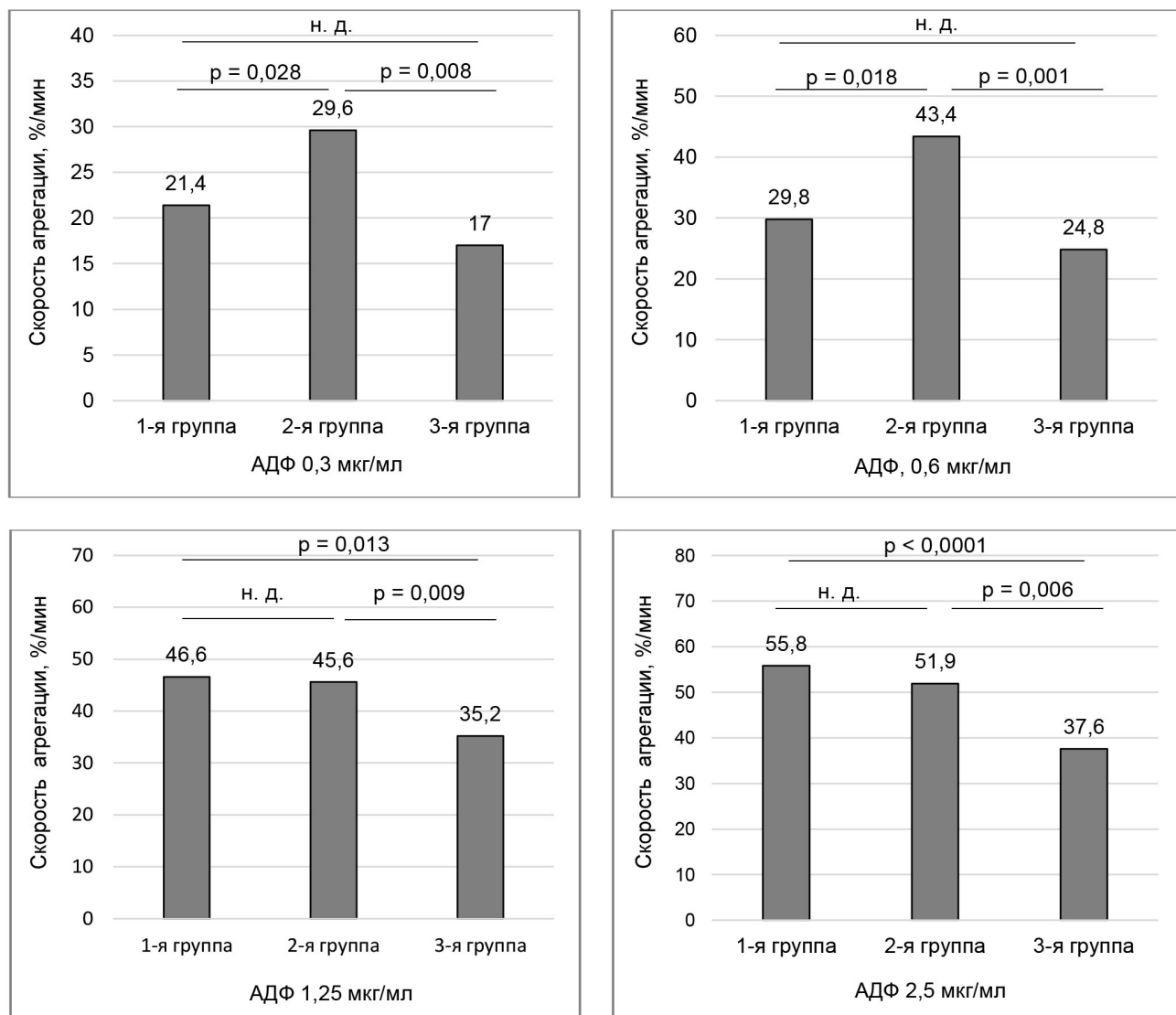


Рис. 3. Изменение скорости агрегации тромбоцитов

Авторы пришли к заключению, что индуцируемая агрегация тромбоцитов не имела прогностического значения для исхода. Это противоречит выводам, полученным Y. Сао и соавт. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения прогностической роли агрегационной активности тромбоцитов при сепсисе.

Выводы

1. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов 2-й группы в целом была снижена по сравнению со здоровыми добровольцами из 1-й группы. Степень агрегации достигла с индуктором: адреналин 2,5 мкМ — 41,9 [26,2; 59,4] % против 71,6 [68,5; 76,6] % ($p < 0,001$); адреналин 5,0 мкМ — 52,0 [27,9; 62,7] % против 76,3 [74,0; 79,0] % ($p < 0,001$);

коллаген 2,0 мг/мл — 67,7 [47,7; 81,3] % против 83,9 [82,5; 86,9] % ($p < 0,01$).

2. У пациентов 3-й группы агрегационная активность также была снижена по сравнению со здоровыми добровольцами из 1-й группы. Степень агрегации составила с индуктором: адреналин 2,5 мкМ — 37,6 [17,1; 60,1] % против 71,6 [68,5; 76,6] % ($p < 0,001$); адреналин 5,0 мкМ — 39,5 [24,6; 63,8] % против 76,3 [74,0; 79,0] % ($p < 0,001$).

3. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов 3-й группы была снижена в большей степени, чем у пациентов 2-й группы. Степень агрегации при использовании индуктора АДФ 1,25 мкг/мл — 55,0 [32,3; 65,8] % против 72,2 [63,5; 80,0] % ($p < 0,001$); АДФ 2,5 мкг/мл — 57,3 [49,3; 72,0] % против 78,8 [73,1; 83,0] % ($p < 0,001$).

Контактная информация:

Точило Сергей Анатольевич — к. м. н., доцент, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, зав. филиалом кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. Могилевская областная клиническая больница. Ул. Бельницкого-Бирули, 12, 212026, г. Могилев. Сл. тел. +375 222 76-58-81.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. А. Т.
Сбор информации и обработка материала: С. А. Т., Д. А. Я., А. Л. Л., О. В. Д., Е. С. К.
Написание текста: С. А. Т., Д. А. Я., А. В. М., А. Л. Л.
Редактирование: С. А. Т., Д. А. Я., А. В. М., А. Л. Л., О. В. Д., Е. С. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey / T. Iba [et al.] // *BMJ Open*. — 2017. — Vol. 7, № 9. — P. e017046.
2. Potential biomarkers for early diagnosis, evaluation, and prognosis of sepsis-induced coagulopathy / Y. Li [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2023. — Vol. 29. — P. 10760296231195089.
3. Зуховицкая, Е. В. Диагностические аспекты и интенсивная терапия пациентов с сепсис-ассоциированным ДВС-синдромом / Е. В. Зуховицкая, Р. Э. Якубцевич // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. — 2022. — Т. 8, № 1. — С. 49—57.
4. Серебряная, Н. Б. Тромбоциты в развитии сепсиса, септического шока и синдрома полиорганной недостаточности / Н. Б. Серебряная, П. П. Якуцени // *Медицинская иммунология*. — 2020. — Т. 22, № 6. — С. 1085—1096.
5. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock / L. Evans [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2021. — Vol. 47, № 11. — P. 1181—1247.
6. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике : пособие для врачей / Е. Т. Зубовская [и др.]. — Минск : ПроняПлюс, 2018. — 69 с.
7. Изучение механизма коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с нарушением толерантности к углеводам или сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией / О. А. Трубачева [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. — 2019. — Т. 34, № 4. — С. 112—117.
8. Волкова, Н. Ю. Влияние окислительного стресса на агрегацию тромбоцитов человека / Н. Ю. Волкова, С. Н. Беляева // *Тенденции развития науки и образования*. — 2023. — Т. 100, № 4. — С. 19—24.
9. Blood Platelets in Infection: The multiple roles of the platelet signalling machinery / S. M. G. Trivigno [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2023. — Vol. 24, № 8. — P. 7462.
10. Platelet derivatives and the immunomodulation of wound healing / F. Scopelliti [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2022. — Vol. 24, № 8. — P. 8370.
11. Thomas, M. R. The role of platelets in inflammation / M. R. Thomas, R. F. Storey // *Thromb. Haemost.* — 2015. — Vol. 114, № 3. — P. 449—458.
12. Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов периферической крови при сепсисе / Р. В. Кошелев [и др.] // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т. 46, № 7. — С. 672—681.
13. Масляков, В. В. Изменения агрегации тромбоцитов у больных, оперированных с травмой селезенки, в отдаленном послеоперационном периоде / В. В. Масляков, В. Г. Барсуков // *Вестник Авиценны*. — 2013. — Т. 57, № 4. — С. 14—18.
14. Early predictive value of platelet function for clinical outcome in sepsis / Y. Cao [et al.] // *J. Infect.* — 2022. — Vol. 84, № 5. — P. 628—636.
15. Platelet maximum aggregation rate serves as a marker in diagnosis and prognosis in patients with sepsis / W. Wu [et al.] // *Ann. Palliat. Med.* — 2020. — Vol. 9, № 3. — P. 847—857.
16. Platelet aggregation in severe sepsis / G. Woth [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. — 2011. — Vol. 31, № 1. — P. 6—12.

Поступила 24.10.2024

Принята к печати 04.11.2024

¹А. А. РАГУЗИН, ¹А. В. СТРОЦКИЙ, ²Р. Р. СИДОРОВИЧ, ²Г. В. ЗАБРОДЕЦ

САКРАЛЬНАЯ НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь²Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить эффективность постоянной сакральной нейромодуляции у пациентов с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря после травматического повреждения спинного мозга в отдаленном периоде.

Материал и методы. С августа 2020 г. по сентябрь 2023 г. на базе нейрохирургических отделений РНПЦ неврологии и нейрохирургии совместно с врачом-урологом по показаниям выполнено 30 операций по установке крестцового нейромодулятора. Пациентов разделили на две группы: группа 1 — 20 пациентов (с частично или полностью сохраненным мочеиспусканием); группа 2 — 10 пациентов (без сохраненного мочеиспускания). У 1 пациента из группы 2 работа нейромодулятора оказалась неэффективной, в связи с этим импульсный генератор был удален.

Результаты. Пациенты были обследованы через 6 и 12 мес.: через 6 мес. заполнены опросник и дневники мочеиспусканий; через 12 мес. выполнено комплексное уродинамическое исследование (КУДИ), заполнены опросник и дневник мочеиспусканий. У пациентов в группе 1 через 6 мес. после установки постоянного сакрального нейромодулятора качество жизни согласно шкале опросника SF-Qualiveen улучшилось с исходных $3,2 \pm 0,7$ до $1,6 \pm 0,4$ балла (улучшение на 50 %), а через 12 мес. сохранилось — $1,7 \pm 0,3$ балла (улучшение на 46,8 %). В группе 2 динамика показателей была менее выражена, чем в группе 1, однако изменения были также статистически достоверны ($p < 0,05$). В группе 2 через 6 мес. качество жизни согласно опроснику SF-Qualiveen улучшилось с исходных $3,5 \pm 0,4$ до $2,4 \pm 0,3$ балла (улучшение на 31,4 %), через 12 мес. сохранилось на уровне $2,5 \pm 0,3$ балла (улучшение на 28,6 %). Уродинамический показатель $\max P_{det}$, полученный в ходе выполнения КУДИ исходно и через 12 мес. после установки постоянного СНМ, имел следующую динамику: в группе 1 снизился с $40,8 \pm 12$ до $32,5 \pm 8,3$ см водн. ст. (улучшение на 20,3 %); в группе 2 повысился с $5,8 \pm 1,2$ до $7,0 \pm 1,1$ см водн. ст. (улучшение на 17,1 %).

Заключение. Качество жизни пациентов с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря после травматического повреждения спинного мозга после установки постоянного нейромодулятора улучшилось как в группе 1, так и в группе 2 ($p < 0,05$).

Ключевые слова: дисфункция мочевого пузыря, повреждение спинного мозга, сакральная нейромодуляция, отдаленные результаты.

Objective. To study the long-term effectiveness of continuous sacral neuromodulation in patients with spinal cord injury.

Materials and methods. From August 2020 to September 2023, 30 surgeries to install a sacral neuromodulator were performed at the neurosurgical departments of the Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery together with a urologist, according to indications. Patients were divided into two groups: group 1 — 20 patients (with partially or completely preserved urination); group 2 — 10 patients (without preserved urination). In one patient from group 2, the neuromodulator was ineffective, and therefore the pulse generator was removed.

Results. The patients were examined after 6 and 12 months: after 6 months, a questionnaire and voiding diaries were filled in; after 12 months, a comprehensive urodynamic study (CUDS) was performed, and a questionnaire and voiding diary were filled in. In patients in group 1, 6 months after the installation of a permanent SUI, the quality of life according to the SF-Qualiveen questionnaire scale improved from the initial 3.2 ± 0.7 points to 1.6 ± 0.4 points (an improvement of 50 %), and after 12 months it remained at 1.7 ± 0.3 points (an improvement of 46.8 %). In group 2 the dynamics of the indicators were less pronounced than in group 1, but the changes were also statistically significant ($p < 0.05$). In group 2, after 6 months, the quality of life according to the SF-Qualiveen questionnaire improved from the initial 3.5 ± 0.4 points to 2.4 ± 0.3 points (improvement by 31.4 %) and after 12 months remained at the level of 2.5 ± 0.3 points (improvement by 28.6 %). The urodynamic index $\max P_{det}$ obtained during the cystometry initially and 12 months after the installation of a permanent SNM had the following dynamics: in group 1, this index decreased from 40.8 ± 12 to 32.5 ± 8.3 cm H₂O (improvement by 20.3 %); group 2, this index increased from 5.8 ± 1.2 to 7.0 ± 1.1 cm H₂O (improvement by 17.1 %).

Conclusion. The quality of life of patients with neuromuscular dysfunction of the bladder after traumatic spinal cord injury after the installation of permanent neuromodulators improved in both group 1 and group 2 ($p < 0.05$).

Key words: bladder dysfunction, spinal cord injury, sacral neuromodulation, long-term results.

HEALTHCARE. 2024; 12: 12—17

SACRAL NEUROMODULATION AS A METHOD FOR TREATING NEUROMUSCULAR DYSFUNCTION OF THE BLADDER IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY: LONG-TERM RESULTS

A. A. Rahuzin, A. V. Strotsky, R. R. Sidorovich, G. V. Zabrodets

Пациенты с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря представляют собой наиболее тяжелый контингент реабилитационных центров. Распространенность нейрогенной дисфункции мочевого пузыря в популяции, по данным российских исследователей, составляет 6—15 % [1; 2]. Зарубежные публикации указывают частоту в популяции нейрогенных расстройств мочеиспускания 10—30 % [3—5]. Значимость данных нарушений обусловлена не столько их высокой распространенностью, сколько возможностью развития тяжелых осложнений и влиянием на качество жизни пациентов [6]. Контроль за функцией нижних мочевыводящих путей — сложный, многоуровневый процесс, включающий в себя взаимодействие периферической и центральной нервных систем [7].

Нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей (НДНМП) влияет на жизни миллионов людей по всему миру, оказывая значительное влияние на качество их жизни, а также приводит к значительным экономическим затратам для системы здравоохранения [8; 9]. Стандартное лечение, такое как применение антимускариновых препаратов, альфа1-адреноблокаторов и/или самокатетеризация, часто имеет побочные эффекты или оказывается недостаточно эффективными [10]. Сакральная нейромодуляция (СНМ) — минимально инвазивный метод лечения, успешно применяется у пациентов с ненейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей (неНДНМП), рефрактерных к консервативной терапии [11—16]. Поскольку СНМ заключается в электрической стимуляции афферентных сакральных нервов, первоначально этот метод лечения рассматривали только у пациентов с идиопатическими нарушениями нервной системы. Однако появляется все больше сообщений, предполагающих, что СНМ также может быть эффективна у пациентов, у которых в основе имеется конкретное неврологическое расстройство [17—22]. В настоящее время недостаточно рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих СНМ для пациентов с НДНМП после травмы спинного мозга [17—19; 21].

При СНМ электроды помещают в крестцовое отверстие S3 или S4 в качестве пробной терапии [23—26]. Если у пациента наблюдается улучшение как минимум на 50 % ключевых переменных данных дневника мочеиспусканий (например, частота мочеиспусканий, количество подтеканий мочи за сутки, объем остаточной мочи после мочеиспускания), нейромодулятор имплантируется для постоянного использования [13; 27]. Поскольку данные рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря (НМДМП) отсутствуют, мы оценили эффективность и безопасность СНМ для лечения пациентов с НМДМП после травмы спинного мозга. Информация по постоянной фазе СНМ у пациентов с НМДМП после травмы спинного мозга крайне противоречива, а результаты считаются непредсказуемыми. Нет работ, детально описывающих параметры изменения мочеиспускания и качества жизни у пациентов с НМДМП после травмы спинного мозга.

Цель исследования — изучить эффективность постоянной сакральной нейромодуляции у пациентов с НМДМП после травмы спинного мозга в отдаленном периоде.

Материал и методы

С августа 2020 г. по сентябрь 2023 г. на базе нейрохирургических отделений РНПЦ неврологии и нейрохирургии совместно с врачом-урологом по показаниям выполнено 30 операций по установке крестцового нейромодулятора у пациентов с неврогенными расстройствами мочеиспускания после травм спинного мозга.

Пациенты были разделены на две группы: группа 1 — 20 пациентов с частично или полностью сохраненным мочеиспусканием; группа 2 — 10 пациентов без сохраненного мочеиспускания. Пробный (тестовый) период для оценки эффективности тестовой фазы СНМ длился от 7 до 14 дней. В результате у 1 (3,3 %) пациента в группе 2 СНМ оказалась неэффективной, поэтому 29 (96,6 %) пациентам после оценки тестовой фазы был установлен постоянный сакральный нейромодулятор.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 12.0. Достоверность различий данных в сравниваемых группах определяли по критерию Стьюдента (T-test). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты были обследованы через 6 и 12 мес.: через 6 мес. заполнены опросник и дневники мочеиспусканий; через 12 мес. выполнено комплексное уродинамическое исследование, заполнены опросник и дневник мочеиспусканий. Полученные данные отражены в табл. 1.

Через 6 мес. у пациентов в группе 1 после установки постоянного сакрального нейромодулятора качество жизни согласно шкале опросника SF-Qualiveen улучшилось с исходных $3,2 \pm 0,7$ до $1,6 \pm 0,4$ балла (улучшение на 50 %) и сохранилось на этом уровне через 12 мес. — $1,7 \pm 0,3$ балла (улучшение на 46,8 %). При этом количество остаточной мочи уменьшилось через 6 мес. с исходных $250,5 \pm 55,5$ до $115 \pm 23,7$ мл (улучшение на 54,1 %) и сохранилось через 12 мес. на уровне $117 \pm 22,5$ мл (улучшение на 53,3 %). Среднее количество мочеиспусканий/кате-

теризаций уменьшилось с исходных $9,5 \pm 2,9$ до $5,7 \pm 2,0$ раза в сутки (улучшение на 40 %) через 6 мес. и сохранилось через 12 мес. на уровне $5,8 \pm 2,5$ раза в сутки (улучшение на 38,9 %). Из этого видно, что эффект от СНМ стабильный в течение 6 мес. и практически не изменяется через 12 мес.

У пациентов в группе 2 динамика показателей была менее выражена, чем в группе 1, однако изменения были статистически достоверны ($p < 0,05$) (табл. 2). Качество жизни согласно опроснику SF-Qualiveen улучшилось через 6 мес. с исходных $3,5 \pm 0,4$ до $2,4 \pm 0,3$ балла (улучшение на 31,4 %) и сохранилось через 12 мес. — $2,5 \pm 0,3$ балла (улучшение на 28,6 %). Объем остаточной мочи уменьшился через 6 мес. с исходных $470 \pm 180,4$ до $235 \pm 48,2$ мл (улучшение на 50 %) и сохранился через 12 мес. на уровне $232,5 \pm 47$ мл (улучшение на 50,5 %). Среднее количество мочеиспусканий/катетеризаций уменьшилось через 6 мес. с исходных $5,4 \pm 1,1$ до $3,9 \pm 1,0$ раза в сутки (улучшение на 27,8 %) и сохранилось через 12 мес. на уровне $3,8 \pm 0,7$ раза в сутки (улучшение на 29,6 %). Полученные данные свидетельствуют о том, что гипорефлекторный мочевого пузыря после травмы спинного мозга более неблагоприятен для восстановления мочеиспускания с использованием

Таблица 1

Данные параметров мочеиспускания и качества жизни пациентов группы 1 через 6 и 12 мес. после установки постоянного сакрального нейромодулятора

Критерий	Исходные данные	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Опросник SF-Qualiveen, баллы	$3,2 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,4$ $p < 0,05^*$	$1,7 \pm 0,3$ $p < 0,05^*$
Объем остаточной мочи, мл	$250,5 \pm 55,5$	$115 \pm 23,7$ $p < 0,05^*$	$117 \pm 22,5$ $p < 0,05^*$
Среднее количество мочеиспусканий в сутки, в том числе самокатетеризаций, раз в сутки	$9,5 \pm 2,9$	$5,7 \pm 2,0$ $p < 0,05^*$	$5,8 \pm 2,5$ $p < 0,05^*$

Примечание: * — p по отношению к исходным данным.

Таблица 2

Данные параметров мочеиспускания и качества жизни пациентов группы 2 через 6 и 12 мес. после установки постоянного сакрального нейромодулятора

Критерий	Исходные данные	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Опросник SF-Qualiveen, баллы	$3,5 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,3$ $p < 0,05^*$	$2,5 \pm 0,3$ $p < 0,05^*$
Объем остаточной мочи, мл	$470 \pm 180,4$	$235 \pm 48,2$ $p < 0,05^*$	$232,5 \pm 47$ $p < 0,05^*$
Среднее количество мочеиспусканий в сутки, в том числе самокатетеризаций, раз в сутки	$5,4 \pm 1,1$	$3,9 \pm 1,0$ $p < 0,05^*$	$3,8 \pm 0,7$ $p < 0,05^*$

Примечание: * — p по отношению к исходным данным.

СНМ, чем гиперрефлекторный, так как полного восстановления мочеиспускания не наблюдалось ни у одного пациента этой группы.

Уродинамический показатель maxPdet, полученный в ходе выполнения комплексного уродинамического исследования исходно и через 12 мес. после установки постоянного сакрального нейромодулятора, имел следующую динамику: в группе 1 снизился с $40,8 \pm 12$ до $32,5 \pm 8,3$ см водн. ст. (улучшение на 20,3 %); в группе 2 повысился с $5,8 \pm 1,2$ до $7,0 \pm 1,1$ см водн. ст. (улучшение на 17,1 %). Полученные данные объективно подтверждают положительные изменения в мочевом пузыре после выполнения СНМ. Они свидетельствуют о снижении максимального внутрипузырного давления у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем после установки сакрального нейромодулятора и его повышении у пациентов с гипоактивным пузырем. К сожалению, повышение сократительной способности детрузора у пациентов группы 2 было не столь выражено после установки сакрального нейромодулятора, чтобы у них восстанавливалось самостоятельное мочеиспускание, что обусловлено, по-видимому, истощением резервных возможностей детрузора. Вполне возможно, что это связано также с тем, что мы устанавливали сакральные нейромодуляторы пациентам спустя длительное время после травмы спинного мозга, когда репаративные и восстановительные процессы самого травматического повреждения организмом были исчерпаны. Резервы для восстановления мочеиспускания после завершения последствий травматического повреждения были небольшими, поэтому результаты нейростимуляции не столь выражены, как бы хотелось. В то же время для решения вопроса о проведении СНМ пациентам в более ранние сроки после травмы спинного мозга требуется специальное, хорошо спланированное исследование. Основная трудность, на наш взгляд, будет заключаться в отборе однородных групп, поскольку процессы репарации после травмы у этих пациентов будут еще не завершены, поэтому неврологический статус, а также характер расстройств мочеиспускания могут меняться. В то же время могут быть получены более значимые результаты СНМ, чем в нашем исследовании, поскольку у пациентов будет сохранен гораздо больший потенциал для восстановления нарушенной иннервации и мочеиспускания.

Arndt van Ophoven и соавт. в 2021 г. опубликовали данные по эффективности лечения пациентов с НДМП [21]. Так, у пациентов с задержкой мочеиспускания количество остаточной мочи после применения СНМ снизилось с 361 ± 97 до 126 ± 47 мл; у пациентов с гиперрефлекторным мочевым пузырем оценивали частоту мочеиспусканий, которая снизилась с $13,5 \pm 2,1$ до $7,4 \pm 0,9$ раза в сутки, также оценивали maxPdet — отмечается снижение показателя с $52,7 \pm 14,9$ до $27,2 \pm 8,8$ см водн. ст. Согласно данным М. Hohenfellner и соавт. (1998) [32], при нейрогенном гиперрефлекторном мочевом пузыре зафиксировано снижение maxPdet с 48 до 24 см водн. ст. на фоне применения СНМ; данные по гипорефлекторному мочевому пузырю отсутствуют. По данным М. D. Liechti (2022) [33], на фоне СНМ улучшение качества жизни согласно шкале SF-Qualiveen произошло с $1,76 \pm 0,81$ до $1,09 \pm 0,73$ балла. Отбор пациентов в этой работе проводили у пациентов с изначально лучшим качеством жизни, чем в нашем исследовании.

В современной литературе выявляется одинаковая эффективность среди нейрогенных и ненейрогенных расстройств мочеиспускания с точки зрения успешной фазы тестирования, имплантации постоянного генератора, результатов уродинамических исследований, данных об изменении качества жизни и безопасности самого медицинского вмешательства. У пациентов с НДМП показатели успеха фазы постоянной имплантации варьируют от 80 до 92 %, что сравнимо с показателями у пациентов с неНДМП [29—32]. В работе А. van Ophoven и соавт. (2021) показатель успеха СНМ ($n = 887$) составил 66,2 %. В зависимости от типа нейрогенной дисфункции мочевого пузыря показатели успешности тестов сильно различались. Самые высокие показатели успеха были достигнуты у пациентов после хирургических вмешательств на спинном мозге и малом тазу (84,1 % и 77,8 % соответственно), что свидетельствует о более высокой вероятности сохранения пластичности или обратимости повреждений. Показатели успешности СНМ трех основных типов НДМП были несколько ниже: 61 % — для нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря; 52 % — для нейрогенной необструктивной задержки мочи; 69 % — для их комбинации. При метаанализе применения постоянных устройств ($n = 428$) вероятность успеха составила 84,2 %.

В ы в о д ы

1. Пациенты с нейрогенными расстройствами мочеиспускания после травм спинного мозга не одинаково реагируют на установку сакрального нейромодулятора.

2. У пациентов с полностью или частично сохраненным мочеиспусканием результаты СНМ лучше, что проявилось снижением значений показателя максимального давления в мочевом пузыре ($\max P_{det}$) с $40,8 \pm 12$ до $32,5 \pm 8,3$ см водн. ст. (улучшение на 20,3 %); улучшением качества жизни с исходных $3,2 \pm 0,7$ до $1,6 \pm 0,4$ балла (улучшение на 50 %), уменьшением частоты мочеиспусканий/катетеризаций мочевого пузыря с $9,5 \pm 2,9$ до $5,7 \pm 2,0$ раза в сутки (улучшение на 40 %) и остаточной мочи с $250,5 \pm 55,5$ до $115 \pm 23,7$ мл (улучшение на 54,1 %).

3. У пациентов без сохраненного мочеиспускания результаты СНМ менее выражены: значение показателя $\max P_{det}$ повысилось с $5,8 \pm 1,2$ до $7,0 \pm 1,1$ см водн. ст. (улучшение на 17,1 %); улучшилось качество жизни с $3,5 \pm 0,4$ до $2,4 \pm 0,3$ балла (улучшение на 31,4 %), уменьшились частота катетеризаций мочевого пузыря с $5,4 \pm 1,1$ до $3,8 \pm 1,0$ раза в сутки (улучшение на 27,8 %) и остаточная моча с исходных $470 \pm 180,4$ до $235 \pm 48,2$ мл (улучшение на 50 %); полного восстановления мочеиспускания не наблюдалось ни у одного из пациентов.

4. Улучшения параметров мочеиспускания и качества жизни, достигнутые к 6 мес. наблюдения после установки сакрального нейромодулятора, оставались стабильными в течение 12 мес. в обеих группах пациентов.

Контактная информация:

Рагузин Андрей Александрович — старший преподаватель кафедры урологии и нефрологии с курсом повышения квалификации и переподготовки. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск. Сл. тел. +375 29 628-71-40.

Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вишневецкий, Е. Л. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания / Е. Л. Вишневецкий, О. Б. Лоран, А. Е. Вишневецкий. — М. : ТЕРРА, 2001. — 96 с.

2. Сочетанные дисфункции висцеральных органов у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря / В. И. Морозов [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. — 2007. — Т. 86, № 6. — С. 35—40.

3. Sacral neurostimulation for urinary retention: 10-year experience from one UK center / S. N. Datta [et al.] // BJU Int. — 2008. — Vol. 101, № 2. — P. 192—196.

4. Dorsher, P. T. Neurogenic bladder / P. T. Dorsher, P. M. McIntosh // Adv. Urol. — 2012. — Vol. 2012. — P. 16.

5. Stohrer, M. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction with suggestions for diagnostic procedures / M. Stohrer // Neurourol. Urodyn. — 1999. — Vol. 18, № 2. — P. 139—158.

6. Шахпаронова, Н. В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: алгоритм диагностики и лечения / Н. В. Шахпаронова, А. С. Кадыков // Consilium Medicum. — 2017. — № 19 (2). — С. 104—109.

7. Fowler, C. J. The neural control of micturition / C. J. Fowler, D. Griffiths, W. C. de Groat // Nat. Rev. Neurosci. — 2008. — Vol. 9, № 6. — P. 453—466.

8. Przydacz, M. What do we know about neurogenic bladder prevalence and management in developing countries and emerging regions of the world? / M. Przydacz, P. Denys, J. Corcos // Ann. Phys. Rehabil. Med. — 2017. — Vol. 60, № 5. — P. 341—346.

9. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD) / J. B. Gajewski [et al.] // Neurourol. Urodyn. — 2018. — Vol. 37, № 3. — P. 1152—1161.

10. Panicker, J. N. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management / J. N. Panicker, C. J. Fowler, T. M. Kessler // Lancet Neurol. — 2015. — Vol. 14, № 7. — P. 720—732.

11. Brazzelli, M., Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence : a systematic review / M. Brazzelli, A. Murray, C. Fraser // J. Urol. — 2006. — Vol. 175, № 3. — P. 835—841.

12. Herbison, G. P. Sacral neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults / G. P. Herbison, E. P. Arnold // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — Vol. 15, № 2. — P. CD004202.

13. Sacral neuromodulation for refractory lower urinary tract dysfunction: results of a nationwide registry in Switzerland / T. M. Kessler [et al.] // Eur. Urol. — 2007. — Vol. 51, № 5. — P. 1357—1363.

14. EAU guidelines on neuro-urology / B. Blok [et al.] // European Association of Urology. — 2022. — 56 p.

15. Incontinence. / P. Abrams [et al.]. — Bristol, UK : International Continence Society, 2017. — 2626 p.

16. Sacral nerve stimulation for urge incontinence and urgency-frequency. — London : National Institute for Health and Care Excellence, 2004. — 154 p.

17. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction : systematic review and metaanalysis / T. M. Kessler [et al.] // Eur. Urol. — 2010. — Vol. 58, № 6. — P. 865—874.

18. Averbek, M. A. Is there a role for sacral neuromodulation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction? / M. A. Averbek, J. Moreno-Palacios, A. Aparicio // Int. Braz. J. Urol. — 2020. — Vol. 46, № 6. — P. 891—901.

19. Averbek, M. A. Worldwide utilization patterns of sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction / M. A. Averbek, C. M. Gomes // *Curr. Bladder Dysfunct. Rep.* — 2016. — Vol. 11, № 4. — P. 356—364.
20. Clinical outcomes of sacral neuromodulation in patients with neurologic conditions / K. M. Peters [et al.] // *Urology.* — 2013. — Vol. 81, № 4. — P. 738—743.
21. Systematic literature review and meta-analysis of sacral neuromodulation (SNM) in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction (nLUTD): over 20 years' experience and future directions / A. van Ophoven [et al.] // *Adv. Ther.* — 2021. — Vol. 38, № 4. — P. 1987—2006.
22. Sacral neuromodulation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: a multicenter retrospective study from China / I. Masood [et al.] // *Neuromodulation.* — 2021. — Vol. 24, № 7. — P. 1278—1283.
23. Spinelli, M. Latest technologic and surgical developments in using InterStim™ therapy for sacral neuromodulation: impact on treatment success and safety / M. Spinelli, K.-D. Sievert // *Eur. Urol.* — 2008. — Vol. 54, № 6. — P. 1287—1296.
24. Kessler, T. M. Sacral neuromodulation for urinary retention / T. M. Kessler, C. J. Fowler // *Nat. Clin. Pract. Urol.* — 2008. — Vol. 5, № 12. — P. 657—666.
25. Kessler, T. M. Prolonged sacral neuromodulation testing using permanent leads: a more reliable patient selection method? / T. M. Kessler, H. Madersbacher, G. Kiss // *Eur. Urol.* — 2005. — Vol. 47, № 5. — P. 660—665.
26. Wollner, J. Sacral neuromodulation. / J. Wollner, C. Hampel, T.M. Kessler // *BJU Int.* — 2012. — Vol. 110, № 1. — P. 146—159.
27. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study / P. E. V. van Kerrebroeck [et al.] // *J. Urol.* — 2007. — Vol. 178, № 5. — P. 2029—2034.
28. Сакральная нейромодуляция в лечении нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря у пациентов с повреждением спинного мозга: тестовая фаза / А. А. Рагузин [и др.] // *Здравоохранение. Healthcare.* — 2024. — № 2. — С. 53—58.
29. Sanford, M. T. Neuromodulation in neurogenic bladder / M. T. Sanford, A. M. Suskind // *Transl. Androl. Urol.* — 2016. — Vol. 5, № 1. — P. 117—126.
30. Эффективность сакральной нейростимуляции в лечении нейрогенной дисфункции органов таза / С. К. Акишулаков [и др.] // *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* — 2020. — № 3 (60). — С. 27—39.
31. Sacral Neuromodulation for Lower Urinary Tract Dysfunction in Spinal Cord Injury : A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Hu [et al.] // *Urol. Int.* — 2019. — Vol. 103, № 3. — P. 337—343.
32. Bilateral chronic sacral neuromodulation for treatment of lower urinary tract dysfunction / M. Hohenfellner [et al.] // *The Journal of Urology.* — 1998 — Vol. 160, № 3. — P. 821—824.
33. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction / M. D. Liechti [et al.] // *N. E. J. M. Evidence.* — 2022. — № 1 (11). — P. 1—11.

Поступила 01.10.2024

Принята к печати 25.10.2024

Г. О. УСЕЛЕНОК, А. А. КИРПИЧЕНКО, А. Ф. МАРЦИНКЕВИЧ

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ ПО НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Цель исследования. Разработать метод определения тяжести синдрома зависимости от алкоголя при помощи автоматизированного программного комплекса NeuroSMG.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 397 практически здоровых человек, также 251 пациент наркологического отделения УЗ «Витебский областной клинический центр психиатрии и наркологии» и граждане, пребывающие в лечебно-трудовом профилактории № 4 г. Витебска. Участники проходили тестирование в автоматизированном программном комплексе нейropsychологической диагностики NeuroSMG. Статистическую обработку результатов проводили в среде R версии 4.4.1.

Результаты. Наибольшей предсказательной способностью обладали следующие показатели: время верных ответов (CBT), время No-Go (GNG), доля сохранений желтого шара (RAT), количество ошибок (CBT), ошибочное время (CBT), сумма выигрыша (RAT), длительность ответа (SCT), длительность касания красных шаров (RAT), средняя длина пути (TMT). На их основании построено дерево принятия решений. В ходе валидации было показано высокое качество полученного дерева принятия решений: так, точность модели составила 91,05 % (с 95 %-м доверительным интервалом, равным 88,58—93,13 %).

Заключение. Предложен метод определения тяжести синдрома зависимости от алкоголя с использованием автоматизированного программного комплекса NeuroSMG. Полученные данные демонстрируют высокую чувствительность метода: 97,73 % для группы сравнения, 86,78 % и 74,62 % соответственно для групп пациентов с начальной (1-я группа) и средней (2-я группа) стадиями синдрома зависимости от алкоголя. Показатели специфичности также оказались высокими: 86,85 % для группы сравнения, 98,10 % и 97,10 % для 1-й и 2-й групп соответственно.

Ключевые слова: нейropsychология, диагностика, NeuroSMG, синдром зависимости от алкоголя.

Objective. To develop a method of determining the severity of alcohol dependence syndrome using the automated program complex NeuroSMG.

Materials and methods. The study involved 397 practically healthy participants, as well as 251 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. Vitebsk. The participants were tested in the automated program complex of neuropsychological diagnostics NeuroSMG. Statistical processing of the results was carried out in the R environment version 4.4.1.

Results. The following indices had the greatest predictive ability: time of correct CBT responses, time of No-Go GNG, proportion of yellow ball RAT saves, number of CBT errors, wrong CBT time, sum of RAT gains, SCT response duration, duration of red ball RAT touches, average TMT path length. Based on these, a decision tree was constructed. During validation, the high quality of the obtained decision tree was shown: thus, the accuracy of the model was 91.05 % (with 95 % confidence interval equal to 88.58—93.13 %).

Conclusion. As a result of this study, a method for determining the severity of alcohol dependence syndrome using the NeuroSMG automated software package was proposed. The obtained data demonstrate high sensitivity of the method: 97.73 % for the comparison group, 86.78 % and 74.62 % for the groups of patients with the initial (first group) and middle (second group) stages of alcohol dependence syndrome, respectively. Specificity rates were also high, amounting to 86.85 % for the comparison group and 98.10 % and 97.10 % for the first and second groups.

Key words: neuropsychology, NeuroSMG, diagnostics, alcohol dependence syndrome.

HEALTHCARE. 2024; 12: 18—26

METHOD OF DETERMINING THE SEVERITY OF ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROME BY NEUROPSYCHOLOGICAL INDICATORS

G. O. Usialionak, A. A. Kirpichenka, A. F. Martsinkevich

Согласно государственной программе «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021—2025 годы одним из приоритетных направлений является разработка мер по укреплению репродуктивного здоровья, формированию культуры здорового образа жизни и здоровьесбережения. Анализ итогов предыдущей программы за 2016—2020 гг. показывает успешное достижение 18 из 20 показателей, однако один из пунктов подпрограм-

мы «Предупреждение и преодоление пьянства и алкоголизма» — «Смертность от случайных отравлений алкоголем на 100 тыс. человек» — остается невыполненным. Одной из причин рассматривается сохранение в структуре потребления алкоголя высокой доли крепких алкогольных напитков, в том числе незарегистрированного алкоголя, недостаточной реализацией мер по ограничению доступности алкогольных напитков для населения [1].

Весьма настораживает факт того, что алкогольная болезнь в значительной степени молодеет, учитывая отдельно, что злоупотребление алкоголем особенно опасно для лиц юного возраста: так, например, согласно докладу ВОЗ, каждая четвертая смерть в Европейском регионе в возрасте от 20 до 24 лет ассоциирована с потреблением алкоголя [2].

Следует отметить, что важным элементом эффективного лечения алкоголизма является выявление заболевания на продромальном уровне и определение его тяжести. Классическая психодиагностика аддиктивного поведения в значительной мере опирается на сбор анамнеза. Однако по тем или иным причинам не все пациенты склонны к правдивому обсуждению проблемы, зачастую преуменьшая количество потребляемого алкоголя. Инструментальные методы диагностики в некоторой степени объективизируют наблюдаемое состояние, но являются трудозатратными, дорогостоящими и сложными в интерпретации.

Относительно новым методом, лишенным обозначенных недостатков, можно считать нейropsychологическую диагностику, которая проводится в автоматизированном режиме, а обучение специалиста краткосрочное и может быть сведено к объяснению инструкций к прохождению того или иного теста. Исследование нейropsychологических паттернов является косвенной оценкой структур головного мозга и способствует повышению точности диагностики, убирая возможность к неискренности респондента. Относительная простота метода способствует возможности получения большого массива данных, отражающих состояние разнородных функциональных единиц нервной системы.

Работа в этом направлении авторами ведется с 2014 г., итогом стало создание автоматизированного программного комплекса нейropsychологической диагностики NeuroSMG, а в дальнейшем привело к его модернизации [3; 4]. В состав комплекса входит восемь нейropsychологических методик, диагностическая ценность которых в определении алкоголизма исследована в предыдущих работах [5—7]. В настоящем исследовании представлен комплексный подход к определению тяжести синдрома зависимости от алкоголя, опирающийся на несколько модулей NeuroSMG, отобранных в ходе статистического анализа.

Цель исследования — разработать метод определения тяжести синдрома зависимости от алкоголя при помощи автоматизированного программного комплекса NeuroSMG.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 648 респондентов: 397 практически здоровых человек (группа сравнения; средний возраст — $36,29 \pm 8,26$ года), также 251 пациент 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)». Респондентов в зависимости от тяжести заболевания определили в 1-ю группу (начальная стадия синдрома зависимости от алкоголя; 121 человек, средний возраст — $35,02 \pm 9,61$ года) и во 2-ю группу (средняя стадия синдрома зависимости от алкоголя; 130 человек, средний возраст — $43,27 \pm 9,38$ года). Группы статистически значимо отличались по возрасту, поэтому данный показатель анализировался дополнительно.

Критерии исключения из исследования: когнитивные нарушения, которые не позволяют выполнять инструкции к тестам; эндогенные психические расстройства; серьезные соматические заболевания; регулярное употребление психоактивных веществ, за исключением никотина и алкоголя; конечная стадия синдрома зависимости от алкоголя; отказ от участия.

Участники проходили тестирование в автоматизированном программном комплексе нейropsychологической диагностики NeuroSMG. Программный комплекс имеет модульную структуру и включает в себя следующие нейropsychологические методики.

1. *Теппинг-тест (FOT — finger oscillation test)* — простой и легко воспроизводимый способ экспресс-диагностики свойств нервной системы по психомоторным показателям. Классический теппинг-тест представляет собой оценку количества отметок, поставленных испытуемым на выделенном фрагменте бумаги за отведенное время правой и левой руками, и применяется для диагностики силы нервных процессов (лабильности, выносливости) путем измерения динамики темпа движений кисти [8]. Сила нервных процессов отражает общую работоспособность человека:

человек с сильной нервной системой способен выдерживать более интенсивную и длительную нагрузку, чем человек со слабой нервной системой. При слабой нервной системе утомление вследствие психического или физического напряжения возникает быстрее, чем при сильной. При прохождении теста FOT испытуемому предлагается с максимальной скоростью совершать касания указательным пальцем экрана мобильного устройства, локоть, запястье и иные пальцы должны быть прижаты к столу и неподвижны.

В результате работы модуль NeuroSMG:FOT генерирует отчет, который содержит следующие данные:

- текущее время касания (с точностью до тысячных секунды);
- время от начала исследования;
- длительность прикосновения;
- координата прикосновения по оси *x*;
- координата прикосновения по оси *y*;
- идентификатор текущей руки.

2. Тест «Склонности к риску» (RAT — *risk appetite test*) — оценивает склонность к риску и рискованное поведение. Перед тестом участника инструктируют, что в ходе исследования ему будут представлены шары трех цветов — красного, желтого и зеленого (всего 90 шт.). При каждом прикосновении к экрану шар «накачивается», увеличивается в размерах, и за это начисляются очки. Задача участника — набрать как можно больше очков, однако шар может «лопнуть» при достижении определенного диаметра, и тогда все заработанные очки теряются. Единственный способ сохранить очки — поместить их в «банк», что приводит к переходу к следующему шару. Начальный размер шара определяется случайно, но максимальный размер зависит от его цвета, что создает вероятность того, что шар может «лопнуть». Например, красный шар можно «накачать» до 8 раз, желтый — до 32, зеленый — до 128. Таким образом, испытуемый балансирует между возможностью потерять имеющиеся очки или же увеличить их количество.

В результате работы модуль NeuroSMG:RAT генерирует отчет, который содержит следующие данные:

- текущее время касания (с точностью до тысячных секунды);
- текущая попытка;

- максимальный размер шара (вероятность лопнуть);
- текущий размер шара;
- текущий радиус шара;
- идентификатор шара в попытке;
- идентификатор касания в пределах всех трех попыток;
- идентификатор касания для текущей попытки;
- продолжительность касания;
- метка действия (накачка шара, взрыв или сохранение выигрыша);
- сумма выигрыша.

3. Тест подсознательных ассоциаций (IAT — *implicit association test*). Данный метод разработан социальными психологами для исследования неосознаваемых (имплицитных) ассоциаций, которые определяются как автоматическое оценивание каких-либо объектов без понимания его причин. Кроме того, IAT позволяет также исследовать тенденции, которые люди не хотят демонстрировать публично и скрывают их. При выполнении теста IAT участники быстро производят серию оцениваний объектов (в частном случае — алкоголя и неалкогольных напитков). Установлено, что ответы на тесно ассоциированные категории (например, «напиток» + «хорошо») воспроизводятся более быстро, чем ответы на менее ассоциированные категории (например, «алкоголь» + «плохо»). Различия во временных характеристиках таких ответов отражают скрытые ассоциации исследуемых лиц.

В результате работы модуль NeuroSMG:IAT генерирует отчет, который содержит следующие данные:

- текущее время касания (с точностью до тысячных секунды);
- текущий блок;
- текущий номер вопроса;
- длительность ответа отнесения слова к категории;
- категория;
- текущий идентификатор слова;
- идентификатор категории;
- верность ответа;
- представляемое слово.

4. Тест «Идти или не идти» (GNG — «Go/No-Go test») — используется для измерения способности участников к устойчивому вниманию и контролю реагирования. Тест состоит из набора простых проб (20 + 200), в каждой

из которых испытуемый должен либо нажать кнопку (Go), если стимул является целевым, либо проигнорировать любой другой стимул, не нажимая ничего. При прохождении теста GNG испытуемому представляется два вида стимулов — старт (x) и стоп (+), причем стимул «+» с вероятностью 20 % появляется через 50 мс после стимула «x». Задача испытуемого состоит в том, чтобы корректно отвечать на стимул «x» и не реагировать на внезапно возникающий стимул «+» [9].

В результате работы модуль NeuroSMG: GNG генерирует отчет, который содержит следующие данные:

- текущее время касания (с точностью до тысячных секунды);
- идентификатор испытания;
- идентификатор стимула;
- время представления стимула;
- длительность таймера.

5. *Цветовой тест Струпа* (SCT — *Stroop color test*). В психологии эффектом Струпа (Stroop effect) называют задержку реакции при прочтении слов, когда цвет слов не совпадает с написанными словами (к примеру, слово «красный» написано синим) [10]. При прохождении теста SCT испытуемому необходимо соотнести цвет, которым окрашено слово (описывающее, в свою очередь, какой-либо цвет) с соответствующей панелью слева или справа. Тест позволяет оценить степень когнитивной ригидности пациента, неготовность изменять концептуальную картину окружающего мира при получении новой информации. Это негибкость мышления, при которой наблюдается затрудненность в переосмыслении и изменении действий, создании новых стратегий поведения в ситуации, объективно требующей их перестройки. В повседневной жизни это проявляется в сложности усвоения и использования новой информации, практических навыков, обучающих материалов.

В результате работы модуль NeuroSMG: SCT генерирует отчет, который содержит следующие данные:

- текущее время касания (с точностью до тысячных секунды);
- длительность касания;
- идентификатор ответа;
- идентификатор слова;
- идентификатор цвета;
- номер попытки.

6. *Тест прокладывания пути* (TMT — *trail making test*) — является классической нейропсихологической методикой, применяемой в том числе для диагностики зрительно-моторной координации. Впервые тест TMT был применен в 1944 г., а в конце 1950-х гг. после ряда исследований был включен в нейропсихологическую батарею тестов Халстеда — Рейтана (Halstead — Reitan battery). На основании классической методики разработан аналог теста, также позволяющий оценить нарушения зрительно-моторной координации. При прохождении теста TMT испытуемому необходимо проложить путь из одной (произвольной) части лабиринта в противоположную.

В результате работы модуль NeuroSMG: TMT генерирует отчет, который содержит следующие данные:

- текущее время касания (с точностью до тысячных секунды);
- текущий номер попытки;
- координата прикосновения по оси x;
- координата прикосновения по оси y;
- метка текущего положения.

7. *Тест «Кубики Корси»* (CBT — *Corsi block test*) — оценивает функции переработки зрительно-пространственной информации и зрительно-пространственную рабочую память [11]. На экране предъявляется до 9 кубиков, которые по очереди загораются. Задача испытуемого — запомнить и затем воспроизвести эту последовательность. Проба начинается с последовательности из 3 кубиков, при правильном ответе длина последовательности увеличивается. Проба прекращается в случае пяти ошибочных воспроизведений последовательности или после полностью правильного ответа в самой сложной последовательности (9 элементов).

В результате работы модуль NeuroSMG: CBT генерирует отчет, который содержит следующие данные:

- номер испытания;
- текущее время касания (с точностью до тысячных секунды);
- время от начала исследования;
- верность ответа.

8. *Тест мысленного вращения* (MRT — *mental rotation task*) — характеризует способность индивидуума к вращению мысленных представлений трехмерных структур (и, соответственно, их двумерных представлений).

Ментальное (мысленное) вращение — одна из когнитивных функций человека, которая позволяет ему узнать измененный объект. Предполагается, что существует связь между некоторыми отделами мозга, которые отвечают за восприятие окружающей действительности, и способностью к мысленному вращению [12]. Также имеет место быть гипотеза о взаимосвязи скорости пространственной обработки и мысленного вращение, которые в конечном итоге коррелируют с общим интеллектом.

В результате работы модуль NeuroSMG: MRT генерирует отчет, который содержит следующие данные:

- текущее время касания (с точностью до тысячных секунды);
- время от начала исследования;
- верность ответа;
- тип фигуры;
- номер попытки.

Статистический анализ проводили в среде R версии 4.4.1, построение дерева принятия решений осуществляли с использованием библиотеки *rpart*, качество модели оценивали при помощи библиотеки *caret*.

Результаты и обсуждение

После успешного завершения тестирования его результаты передавали и анализировали на персональном компьютере. В ходе анализа данных наибольшую диагностическую цен-

ность показали шесть нейропсихологических методик: тесты «Склонности к риску», «Идти или не идти», «Кубики Корси», тест мысленного вращение, тест прокладывания пути, цветовой тест Струпа. Наибольшей предсказательной способностью обладали следующие показатели: время верных ответов (CBT), время No-Go (GNG), доля сохранений желтого шара (RAT), количество ошибок (CBT), ошибочное время (CBT), сумма выигрыша (RAT), длительность ответа (SCT), длительность касания красных шаров (RAT), средняя длина пути (TMT) (рис. 1).

Прочие предикторы, несмотря на то что обладали статистически значимыми отличиями в исследуемых группах, не вошли в итоговую модель, так как были отсечены на этапе ее проектирования автоматически — во избежание построения слишком зашумленного и разветвленного дерева.

Согласно полученным результатам наиболее информативные предикативные характеристики были сгенерированы тестами «Кубики Корси», «Идти или не идти» и тестом прокладывания пути.

Предположительно пациенты с синдромом зависимости от алкоголя обладают ослаблением тормозного контроля, что обуславливает повышение времени ошибочных ответов в тесте GNG. Вместе с тем краткосрочная память также оказывается подвержена влиянию,

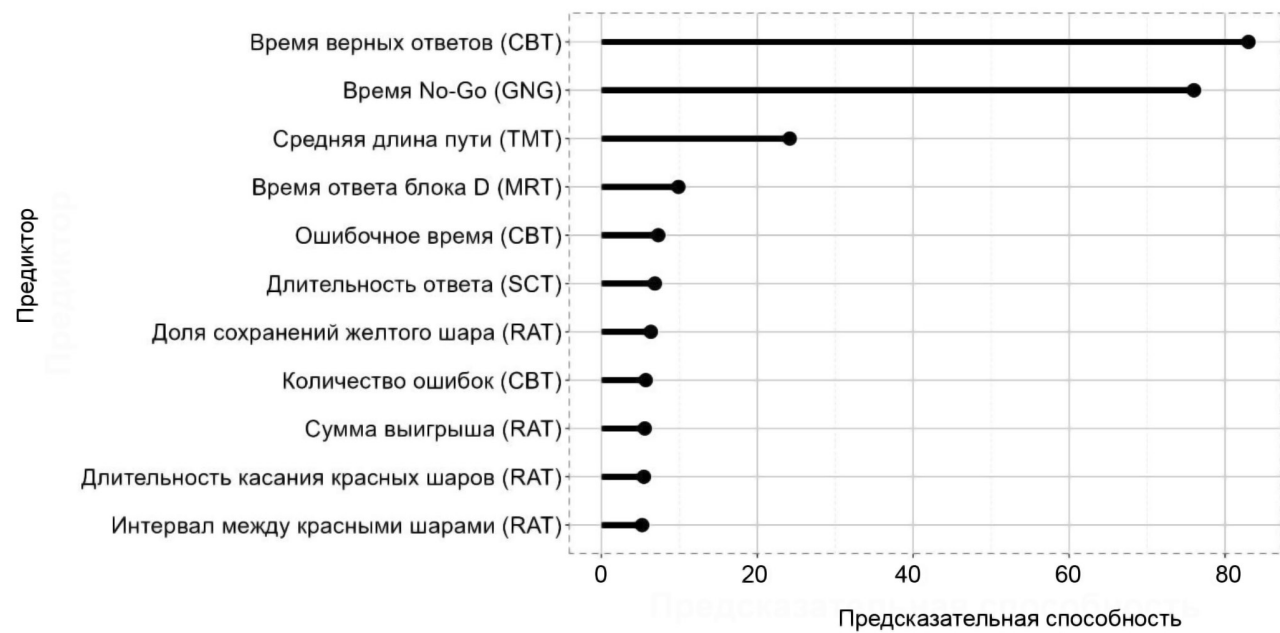


Рис. 1. Оценка прогностической значимости различных предикторов

которое отражается в увеличении времени, необходимого для выполнения задания теста СBT. Снижение пространственно-координатных показателей, в свою очередь, приводит к тому, что респонденты исследуемых групп не могут построить оптимальный маршрут в тесте TMT.

Итоговая модель дерева принятия решений изображена на рис. 2.

На практике определение тяжести синдрома зависимости от алкоголя у конкретного субъекта осуществляется в соответствии со следующим алгоритмом.

1. Если время верных ответов CBT < 587, время No-Go < 387, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя начальной стадии.
2. Если время верных ответов CBT < 587, время No-Go ≥ 387, доля сохранений желтого шара RAT < 0,15, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя средней стадии.
3. Если время верных ответов CBT < 587, время No-Go ≥ 387 и доля сохранений желто-

го шара RAT ≥ 0,15, интервал между красными шарами RAT < 1302 и ошибочное время CBT < 1916, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя отсутствует.

4. Если время верных ответов CBT < 587, время No-Go ≥ 387, доля сохранений желтого шара RAT ≥ 0,15, интервал между красными шарами RAT < 1302 и ошибочное время CBT ≥ 1916, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя средней стадии.
5. Если время верных ответов CBT < 587, время No-Go ≥ 387, доля сохранений желтого шара RAT ≥ 0,15, интервал между красными шарами RAT < 1302 и сумма выигрыша RAT < 8,2, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя начальной стадии.
6. Если время верных ответов CBT < 587, время No-Go ≥ 387, доля сохранений желтого шара RAT ≥ 0,15, интервал между красными шарами RAT < 1302 и сумма выигрыша RAT ≥ 8,2, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя начальной стадии.



Рис. 2. Графическое представление модели дерева принятия решений

7. Если время верных ответов CBT ≥ 587, время No-Go GNG < 422, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя начальной стадии.

8. Если время верных ответов CBT ≥ 587, время No-Go GNG ≥ 422, время ответа блока D MRT < 2629, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя начальной стадии.

9. Если время верных ответов CBT ≥ 587, время No-Go GNG ≥ 422, время ответа блока D MRT ≥ 2629 и количество ошибок CBT ≥ 4, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя средней стадии.

10. Если время верных ответов CBT ≥ 587, время No-Go GNG ≥ 422, время ответа блока D MRT ≥ 2629, количество ошибок CBT < 4 и длительность ответа SCT ≥ 101, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя средней стадии.

11. Если время верных ответов CBT ≥ 587, время No-Go GNG ≥ 422, время ответа блока D MRT ≥ 2629, количество ошибок CBT < 4, длительность ответа SCT < 101 и длительность касания красных шаров RAT ≥ 55, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя отсутствует.

12. Если время верных ответов CBT ≥ 587, время No-Go GNG ≥ 422, время ответа блока D MRT ≥ 2629, количество ошибок CBT < 4, длительность ответа SCT < 101, длительность касания красных шаров RAT < 55 и средняя длина пути TMT ≥ 299 000, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя начальной стадии.

13. Если время верных ответов CBT ≥ 587, время No-Go GNG ≥ 422, время ответа блока D MRT ≥ 2629, количество ошибок CBT < 4, длительность ответа SCT < 101, длительность касания красных шаров RAT < 55 и средняя длина пути TMT < 299 000, то у испытуемого синдром зависимости от алкоголя средней стадии.

В ходе валидации было показано высокое качество полученного дерева принятия решений: так, точность модели составила 91,05 % (с 95 %-м доверительным интервалом, равным 88,58—93,13 %).

Значения *no information rate* (0,6127) ($p < 0,001$), κ (0,8324), результаты теста МакНемара ($p < 0,001$) свидетельствуют о преобладании построенной модели по сравнению со случайным классификатором.

Отнесение субъектов исследования к той или иной группе, исходя из фактической принадлежности или прогноза, представлено в табл. 1.

Таблица 1

Матрица сопряженности

Фактически \ Прогноз	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа
Группа сравнения	388	6	27
1-я группа	4	105	6
2-я группа	5	10	97

Определение использованных терминов может быть дано исходя из табл. 2.

Таблица 2

Матрица сопряженности (обобщенная форма)

Фактически \ Прогноз	+	–
+	A	B
–	C	D

Примечание: A — количество субъектов, фактически и прогностически обладающих признаком;
B — количество субъектов, фактически не обладающих признаком, которых модель распознала как обладающих признаком;
C — количество субъектов, фактически обладающих признаком, которых модель распознала как не обладающих признаком;
D — количество субъектов, фактически и прогностически не обладающих признаком.

Чувствительность модели (доля верно классифицированных испытуемых с признаком) определяли как:

$$\text{Sensitivity} = \frac{A}{A + C}.$$

Специфичность модели (доля верно классифицированных испытуемых без признака) определяли как:

$$\text{Specificity} = \frac{D}{B + D}.$$

Распространение (доля признака среди всех испытуемых) определяли как:

$$\text{Prevalence} = \frac{A + C}{A + B + C + D}.$$

Положительную прогностическую ценность (*positive predictive value* (PPV), вероятность наличия признака при положительном результате модели) определяли как:

$$\text{PPV} = \frac{\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence}}{\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence} + (1 - \text{Specificity}) \times (1 - \text{Prevalence})}.$$

Отрицательную прогностическую ценность (*negative predictive value* (NPV), вероятность отсутствия признака при отрицательном результате модели) определяли как:

$$\text{NPV} = \frac{\text{Specificity} \times (1 - \text{Prevalence})}{(1 - \text{Sensitivity}) \times \text{Prevalence} + \text{Specificity} \times (1 - \text{Prevalence})}.$$

Частоту выявления (доля верно классифицированных испытуемых с признаком по отношению ко всей исследуемой выборке) определяли как:

$$\text{Detection Rate} = \frac{A}{A + B + C + D}.$$

Т а б л и ц а 3

Характеристики модели дерева принятия решений

Показатель	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа
Чувствительность (Sensitivity)	0,9773	0,8678	0,7462
Специфичность (Specificity)	0,8685	0,981	0,971
Положительная прогностическая ценность (PPV)	0,9216	0,913	0,8661
Отрицательная прогностическая ценность (NPV)	0,9604	0,97	0,9384
Распространение (Prevalence)	0,6127	0,1867	0,2006
Частота выявления (Detection Rate)	0,5988	0,162	0,1497
Частота распространения (Detection Prevalence)	0,6497	0,1775	0,1728
Сбалансированная точность (Balanced Accuracy)	0,9229	0,9244	0,8586

Частоту распространения (доля положительно классифицированных испытуемых по отношению ко всей исследуемой выборке) определяли как:

$$\text{Detection Prevalence} = \frac{A + B}{A + B + C + D}.$$

Сбалансированную точность определяли как полусумму чувствительности и специфичности:

$$\text{Balanced Accuracy} = \frac{\text{Sensitivity} + \text{Specificity}}{2}.$$

Характеристики модели, исходя из приведенных выше определений, отражены в табл. 3.

Таким образом, определение тяжести синдрома зависимости от алкоголя является крайне важным аспектом для клинициста, поскольку от этого напрямую зависит как выбор терапевтической стратегии, так и определение реабилитационного потенциала. Чем точнее и объективнее будет диагностика, тем больше шансов на успех в лечении и профилактике рецидивов. Применение комплекса NeuroSMG позволяет избежать субъективных ошибок, связанных с неискренностью пациентов или недостаточной полнотой анамнеза. Это особенно актуально на начальных стадиях заболевания, когда раннее выявление зависимости может предотвратить ее прогрессирование и уменьшить риски для здоровья пациента.

В результате проведенного исследования предложен метод определения тяжести синдрома зависимости от алкоголя с использованием автоматизированного программного комплекса NeuroSMG. Полученные данные демонстрируют высокую чувствительность метода: 97,73 % для группы сравнения, 86,78 % и 74,62 % для 1-й и 2-й групп соответственно. Показатели специфичности также оказались высокими, составив 86,85 % для участников группы сравнения, 98,10 % и 97,10 % соответственно для пациентов 1-й и 2-й групп. Эти данные показывают, что разработанный инструмент способен различать пациентов

с разными уровнями тяжести заболевания и имеет значительный потенциал для клинического применения.

Автоматизация процесса диагностики существенно снижает нагрузку на медицинский персонал и делает возможным проведение массовых скринингов. Простота использования комплекса позволяет внедрять его как в стационарных условиях, так и в амбулаторной практике, а также в отделениях дневного пребывания, что расширяет спектр его применения в различных медицинских учреждениях. В итоге данный метод может стать неотъемлемой частью комплексного подхода к лечению зависимости от алкоголя, улучшая как диагностику, так и контроль динамики заболевания.

Дальнейшие исследования в этом направлении могут способствовать совершенствованию диагностических методов и более глубокому пониманию нейropsychологических паттернов алкогольной болезни.

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., А. Ф. М.
Сбор информации и анализ нейropsychологических и психологических характеристик: Г. О. У., А. А. К., А. Ф. М.
Статистическая обработка данных: А. Ф. М.
Написание текста: Г. О. У., А. А. К., А. Ф. М.
Редактирование: Г. О. У.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. О Государственной программе «Здоровье на-
рода и демографическая безопасность» на 2021—
2025 годы [Электронный ресурс] : постановле-
ние Совета Министров Респ. Беларусь, 19 янв.
2021 г., № 28. — Режим доступа: [https://etalonline.
by/document/?regnum=c22100028](https://etalonline.by/document/?regnum=c22100028). — Дата доступа:
03.08.2024.

2. *Global status report on alcohol and health 2018* [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>. — Date of access: 03.08.2024.
3. *NeuroSMG (Neuro systematization, measurments and generalization)* : свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 1304 / Г. О. Уселенок, А. Ф. Марцинкевич ; заявитель и правообладатель УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». — Заявл. 26.05.2020 ; зарегистрир. 11.06.2020.
4. *NeuroSMG (Neuro systematization, measurments and generalization)* : свидетельство о добровольной регистрации и депонировании объекта авторского права № 1622-КП / Г. О. Уселенок ; заявитель и правообладатель Г. О. Уселенок. — Заявл. 10.08.2023 ; зарегистрир. 16.08.2023.
5. Использование приложения *NeuroSMG:FOT* для проведения теппинг-теста / Г. О. Уселенок [и др.] // *Вестник ВГМУ*. — 2021. — Т. 20, № 5. — С. 69—77.
6. Уселенок, Г. О. Использование теста имплицитных ассоциаций для диагностики алкогольной зависимости / Г. О. Уселенок, А. А. Кирпиченко, А. Ф. Марцинкевич // *Вестник ВГМУ*. — 2021. — Т. 20, № 3. — С. 55—61.
7. Кирпиченко, А. А. Анализ показателей теппинг-теста у лиц с синдромом алкогольной зависимости на разных стадиях / А. А. Кирпиченко, Г. О. Уселенок, А. Ф. Марцинкевич // *Вопросы охраны психического здоровья*. — 2023. — Т. 21, № 1. — С. 17—23.
8. Ильин, Е. П. Проблема монотонии и пути ее решения / Е. П. Ильин // *Психофизиологические основы физического воспитания и спорта*. — 1972. — С. 127—141.
9. Gomez, P. A model of the go/no-go task / P. Gomez, R. Ratcliff, M. A. Perea // *J. Exp. Psychol.* — 2007. — Vol. 3 — P. 389—413.
10. Stroop, J. Studies of interference in serial verbal reactions / J. Stroop // *J. Exp. Psychol.* — 1935. — Vol. 18 — P. 643—662.
11. Corsi, P. Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International* / P. Corsi. — Montreal, 1973. — 891 p.
12. Cooper, L. A. Mental rotation of random two-dimensional shapes / L. A. Cooper // *J. Cogn. Psychol.* — 1975. — Vol. 7. — P. 20—43.

Поступила 10.10.2024
Принята к печати 15.10.2024

О. В. НЕЧАЙ, Н. Ф. МИЛАНОВИЧ, В. В. СМОЛЬНИКОВА, В. Ю. ГРИНЕВИЧ

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕКОНСТИТУЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Восстановление иммунитета после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) представляет собой ключевой фактор, определяющий процесс восстановления после трансплантации, поскольку большинство клинических ситуаций в посттрансплантационном периоде, таких как острая реакция «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ), инфекционные осложнения, и рецидив связаны со скоростью, количеством и качеством восстановления иммунных клеток.

В статье представлены результаты изучения иммунной реконституции пациентов после аллоТГСК с акцентом на особенности иммунной реконституции пациентов с и без ОРТПХ.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток, иммунная реконституция, реакция «трансплантат против хозяина», реакция «трансплантат против лейкемии».

Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHSCT) is a key factor determining the clinical course after transplantation, since most clinical situations in the post-transplant period, such as acute graft-versus-host disease (aGVHD), infectious complications, and relapse are associated with the speed, quantity, and quality of immune cell reconstitution.

This article presents the results of a study of immune reconstitution in patients after alloHSCT, with an emphasis on the features of immune reconstitution in patients with and without aGVHD.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, immune reconstitution, graft-versus-host disease, graft-versus-leukemia disease.

HEALTHCARE. 2024; 12: 27—34

FEATURES OF IMMUNE RECONSTITUTION IN PATIENTS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

O. Nechay, N. Milanovich, V. Smolnikova, V. Grinevich

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) создает новую иммунную и гемопоэтическую системы у пациентов, страдающих тяжелыми нарушениями нормального кроветворения или иммунной дисфункцией. В случае злокачественных нарушений кроветворения, таких как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), успех аллоТГСК критически зависит от реакции «трансплантат против лейкемии» (РТПЛ), иммунологической реакции, при которой донорские Т-клетки определяют и устраняют минимальные остаточные лейкозные клетки.

АллоТГСК создает одно из самых глубоких иммуносупрессивных состояний в медицине, имеет общие черты с такими состояниями, как врожденный иммунодефицит или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Давно установлено, что восстановление иммунитета после аллоТГСК должно повторять иммунный онтогенез, но идет иными путями, чем природные [1—3]. В естественном онтогенезе лимфопоэз начинается внутриутробно, оснащен широким репертуаром наивных Т-клеток при рождении

и продолжает созревать в раннем детстве, когда ткань тимуса наиболее активна. Напротив, лимфопоэз после аллоТГСК протекает в aberrантной среде, где тимус активен лишь частично, органы повреждаются в результате химиотерапии и воспаления, а организм подвергается значительному воздействию внутренних и внешних антигенов. Кроме того, иммунная функция должна подавляться при проведении аллоТГСК с помощью иммуносупрессоров для предотвращения или лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — иммуноопосредованного ятрогенного заболевания, которое вызвано искусственным столкновением двух иммунных систем в одном организме. Тем не менее способность восстанавливать иммунную систему посредством генерации и пролиферации иммунных эффекторных клеток огромна [4], и при условии целенаправленного вмешательства и поддержки иммунитет может быть восстановлен в течение нескольких месяцев.

Иммунная реконституция — многомерный уникальный процесс, который существенно различается у разных пациентов [5].

Это может зависеть от источника трансплантата, дозы клеток, барьеров человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), состояния пациента перед аллотГСК и посттрансплантационных вмешательств, включая те, которые направлены на предотвращение или лечение осложнений аллотГСК. Аллогенный трансплантат помимо того, что является источником гемопоэтических стволовых клеток для восстановления кроветворения, выступает резервуаром иммунных клеток и инициирует сложный процесс иммунной реконституции. Этот процесс достигается за счет двух разных, но дополняющих друг друга волн регенерации иммунных клеток, которые тесно взаимосвязаны, и их трудно разделить. Первая волна опосредована донорскими лимфоцитами, присутствующими в трансплантате. При переливании лимфодеплетированному хозяину эти зрелые лимфоциты обладают способностью расширяться и пролиферировать в ответ на антигенную или цитокиновую стимуляцию в процессе, называемом гомеостатической периферической экспансией, обеспечивая раннюю, но неполную иммунную защиту от вторжения патогенов. Более полная иммунная реконституция основана на лимфопозе *de novo* из донорских стволовых клеток в костном мозге и/или тимусе, и этот процесс может занять до нескольких месяцев.

Иммунное воздействие донорских Т-клеток против остаточных лейкозных клеток хозяина является основным путем, с помощью которого аллотГСК борется с гематологическими злокачественными новообразованиями. В целом большее количество Т-клеток в трансплантате связано с более низкой частотой рецидивов, но за счет более высокой заболеваемости острой РТПХ (оРТПХ) [6]. Пациенты с ранним восстановлением противовирусных Т-клеток имеют более высокую вероятность безрецидивной выживаемости [7], а большое количество интерферон-гамма (IFN γ)-реактивных Т-клеток во время ранней иммунной реконституции связано с улучшением общей выживаемости [7—8]. Однако, конечно, не все донорские Т-клетки способствуют предполагаемому эффекту РТПЛ, и участвующие в нем специфические субпопуляции Т-клеток до сих пор не известны.

Со времени первых сообщений о вкладе иммунологического эффекта РТПЛ в успех

аллотГСК в 1980-х гг. [9] отделение эффекта РТПЛ от оРТПХ считалось «святым Граалем» аллотГСК. В стремлении усилить эффект РТПЛ без увеличения риска РТПХ были изучены два общих подхода. Первый направлен на различие субпопуляций Т-клеток, которые могут опосредовать РТПЛ, от субпопуляций, которые опосредуют оРТПХ, тем самым обеспечивая более безопасный и более эффективный состав Т-клеток с помощью трансплантационной инженерии. Второй подход пытается определить минорные антигены гистосовместимости, которые ограничены гемопоэтической линией, и вызвать специфические ответы Т-клеток против этих антигенов после ТГСК. Однако оба подхода еще не внедрены в рутинную клиническую практику. Поэтому одним из важных аспектов изучения оРТПХ является изучение биологических маркеров, которые позволяют предсказать развитие острой реакции и прогнозировать эффективность ее лечения. Принимая во внимание, что режимы профилактики оРТПХ в настоящий момент быстро меняются и модифицируются, и те факторы риска, которые были важны при классических подходах профилактики, могут утратить свое значение при использовании новых препаратов, изучение клинических факторов риска (в том числе биомаркеров) на фоне использования новых протоколов крайне значимо для современной трансплантологии.

Цель исследования — определить иммунную реконституцию лимфоцитов у пациентов после аллотГСК, установить иммунологические маркеры РТПХ.

Материал и методы

Проведен анализ иммунной реконституции 31 пациента с различными онкогематологическими заболеваниями, прошедших процедуру аллотГСК в гематологическом отделении трансплантации костного мозга ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2022 г. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице.

С целью мониторинга иммунной реконституции пациентов за день до начала кондиционирования, в дни +30, +60, +90, +120 после аллотГСК, а также при констатации симптомов, сопряженных с оРТПХ, проводили

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Характеристика	Показатель
Количество пациентов	31
Возраст, лет	31,5 [18—59]
Пол:	
— жен.	14 (45,2 %)
— муж.	17 (54,8 %)
Основное заболевание:	
— ОМЛ	13 (41,9 %)
— ОЛЛ	5 (16,1 %)
— бифенотипический лейкоз	2 (6,5 %)
— неходжкинская лимфома	1 (3,2 %)
— хронический миелолейкоз	4 (12,9 %)
— миелодиспластический синдром	4 (12,9 %)
— первичный миелофиброз	2 (6,5 %)
Аллогенная трансплантация:	
— родственная	14 (45,1 %)
— неродственная:	17 (54,9 %)
• полностью совместимая	11 (64,7 %)
• частично совместимая	6 (35,3 %)
Источник трансплантата:	
— периферические стволовые клетки	21 (67,7 %)
— костный мозг	10 (32,3 %)
Режим кондиционирования (для аллоТГСК):	
— миелоаблативный	10 (32,3 %)
— сниженной интенсивности	21 (67,7 %)
— использование TOT в кондиционировании	2 (6,5 %)
Режим профилактики РТПХ:	
— циклоспорин А/такролимус + МТХ	8 (25,8 %)
— АТГ	13 (41,9 %)
— посттрансплантационный циклофосфамид	10 (32,3 %)

Примечание: TOT — тотальное облучение тела; АТГ — антиtimoцитарный глобулин.

исследование иммунных статусов пациентов. Забор периферической крови осуществляли методом венопункции в объеме 2,0 мл в пробирку с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА-K2). Исследование иммунных статусов проводили в клинико-диагностической лаборатории службы трансплантации костного мозга методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре BD FACSCantoTM II (Becton Dickinson, США), оснащенный тремя лазерами (488, 633 и 405 нм). Данный прибор в сочетании с цифровой электроникой позволяет анализировать до 10 000 событий в секунду и поддерживать использование до 8 флуорохромов в клинических исследованиях.

Результаты и обсуждение

Исследовали популяцию долгоживущих Т-клеток памяти человека, обладающих повышенной способностью к самообновлению и мультипотентной способностью образовывать Т-клетки центральной памяти, эффекторной памяти, и эффекторные Т-клетки. Клетки

памяти определяли по экспрессии CD45RA, CD197 (CCR7) среди Т-хелперных клеток на 30, 60 и 90-е сут. после аллогенной трансплантации. Особое внимание уделялось иммунной реконституции пациентов с признаками оРТПХ, так как данное осложнение не всегда легко диагностируется и нет установленных лабораторных предикторов данного осложнения.

Нами была исследована популяция Т-хелперов среди пациентов с и без оРТПХ, а именно: «наивные» Т-хелперы с фенотипом CD45RA+CD197+; Т-хелперы центральной памяти с фенотипом CD45RA+CD197–; Т-хелперы эффекторной памяти CD45RA–CD197–; «терминально-дифференцированные эффекторные» Т-хелперы CD45RA–CD62L+ (рис. 1).

Установлено, что у пациентов, у которых не развилась оРТПХ, в периферической крови с +30-х сут. определяется и сохраняется пул «наивных» Т-клеток, тогда как у пациентов с оРТПХ на +30-е сут. полностью отсутствует данный пул клеток, а Т-клетки памяти представлены только Т-хелперами центральной и эффекторной памяти. Также у пациентов

с оРТПХ на +60-е и +90-е сут. после аллогенной трансплантации популяционный состав Т-хелперов характеризовался снижением пула «наивных» Т-клеток менее 10 %, а Т-клетки памяти были представлены преимущественно Т-хелперами центральной и эффекторной памяти.

При сравнительном анализе групп пациентов с и без оРТПХ статистически значимым в последующем развитии оРТПХ стал уровень «наивных» Т-хелперов менее 10 % ($p = 0,00999$) на +60-е и +90-е сут. после аллотГСК (рис. 2).

Снижение уровня «наивных» клеток при оРТПХ может указывать на миграцию

их в различные органы и ткани, при этом в периферической крови регистрируются Т-хелперы центральной и эффекторной памяти. Среди исследуемых пациентов, у которых в последующем констатировали оРТПХ, на +30-е сут. наблюдался высокий уровень экспрессии рецептора IL-2R, CD25 (≥ 15 %, $p = 0,049$) (рис. 3), что может также указывать на наличие пролиферативных процессов. Такая же ситуация сохранялась и на +60-е сут. после аллотГСК — уровень экспрессии рецептора IL-2R (CD25) составил 15 % и более у пациентов с развившейся в последующем оРТПХ.

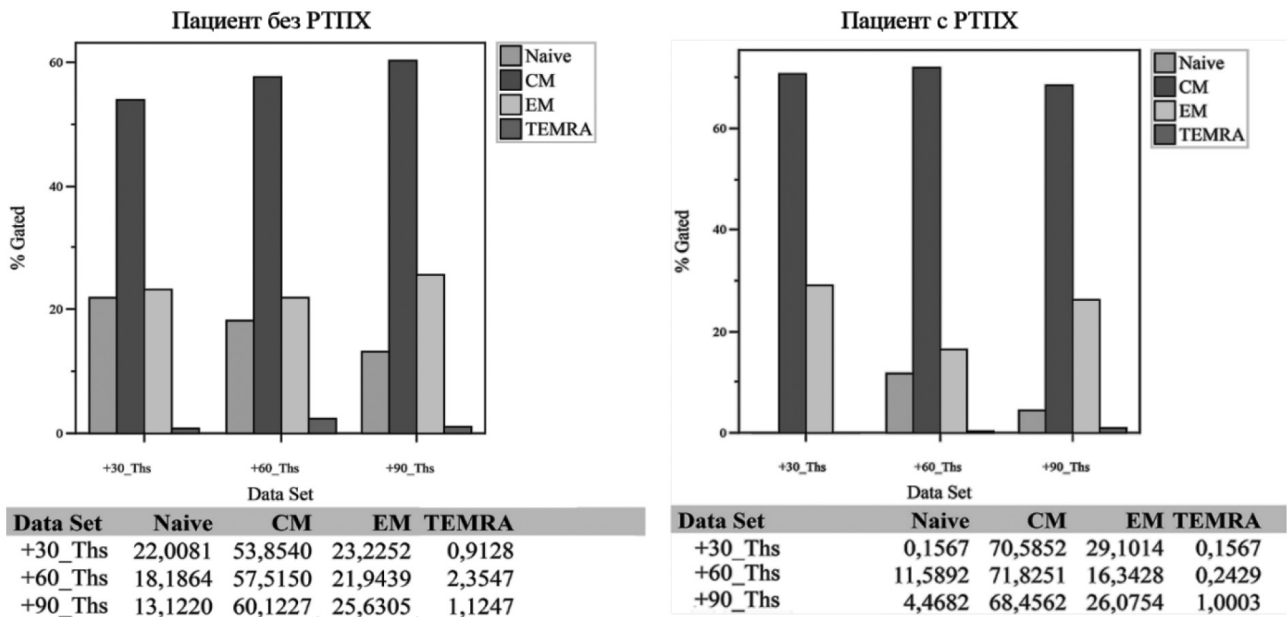


Рис. 1. Распределение Т-хелперных клеток по субпопуляциям клеток памяти на 30, 60 и 90-е сут. после аллогенной трансплантации костного мозга: Naive — «наивные» Т-хелперы; CM — Т-хелперы центральной памяти; EM — Т-хелперы эффекторной памяти; TEMRA — «терминально-дифференцированные эффекторные» Т-хелперы

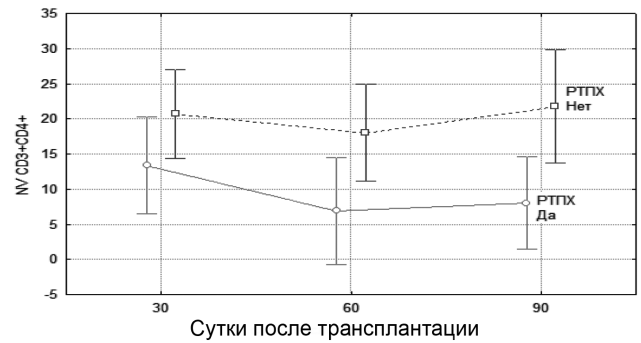


Рис. 2. Уровень «наивных» Т-хелперных клеток на 30, 60 и 90-е сут. после аллогенной трансплантации костного мозга

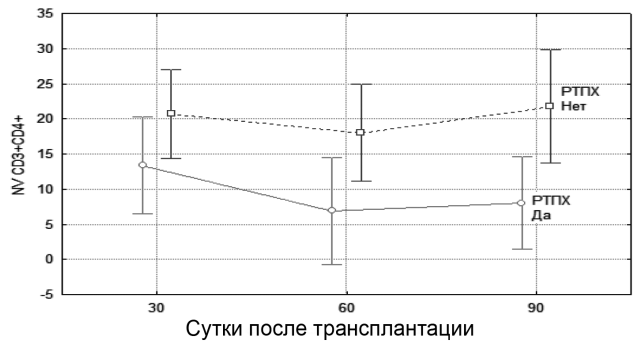


Рис. 3. Уровень экспрессии CD25 CD3+ клетками на 30, 60 и 90-е сут. после аллогенной трансплантации костного мозга

Также мы исследовали экспрессию хемокиновых рецепторов на хелперных Т-клетках центральной и эффекторной памяти. Считается, что именно клетки центральной и эффекторной памяти, но не «терминально-дифференцированные» или «наивные» Т-хелперы, способны менять свою поляризацию и спектр продуцируемых цитокинов. На основании экспрессии CXCR5 и рецепторов «хоуминга» в лимфоидную ткань CCR7 и CD62L Т-хелперами был описан принципиально новый тип Th—Tfh, основной функцией которых является

участие в регуляции и запуске специфического гуморального ответа, опосредованного В-лимфоцитами, за счет синтеза IL-21.

У пациентов с РТПХ установлено снижение или полное отсутствие Tfh в Т-хелперах как центральной, так и эффекторной памяти, что указывает на нарушение регуляции специфического гуморального ответа, опосредованного В-лимфоцитами. Результаты определения типов Т-хелперов центральной и эффекторной памяти у пациентов без и с оРТПХ на +30-е сут. после аллотГСК представлены соответственно на рис. 4 и 5.

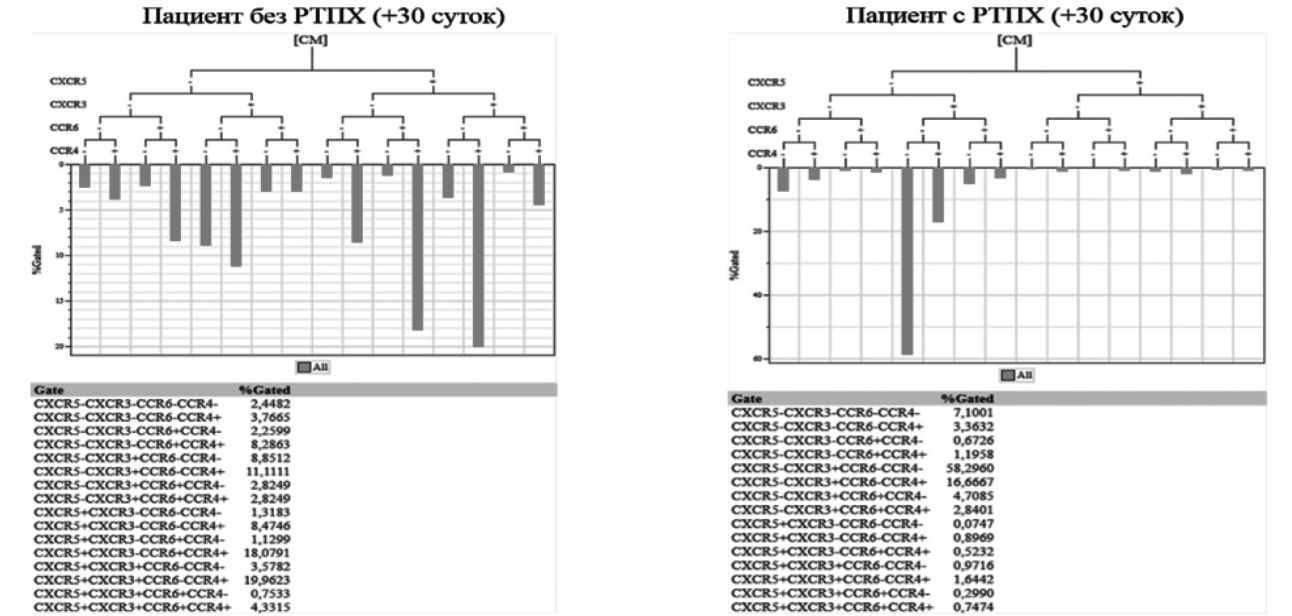


Рис. 4. Типы Т-хелперов центральной памяти у пациентов без и с оРТПХ на +30-е сут. после аллотГСК

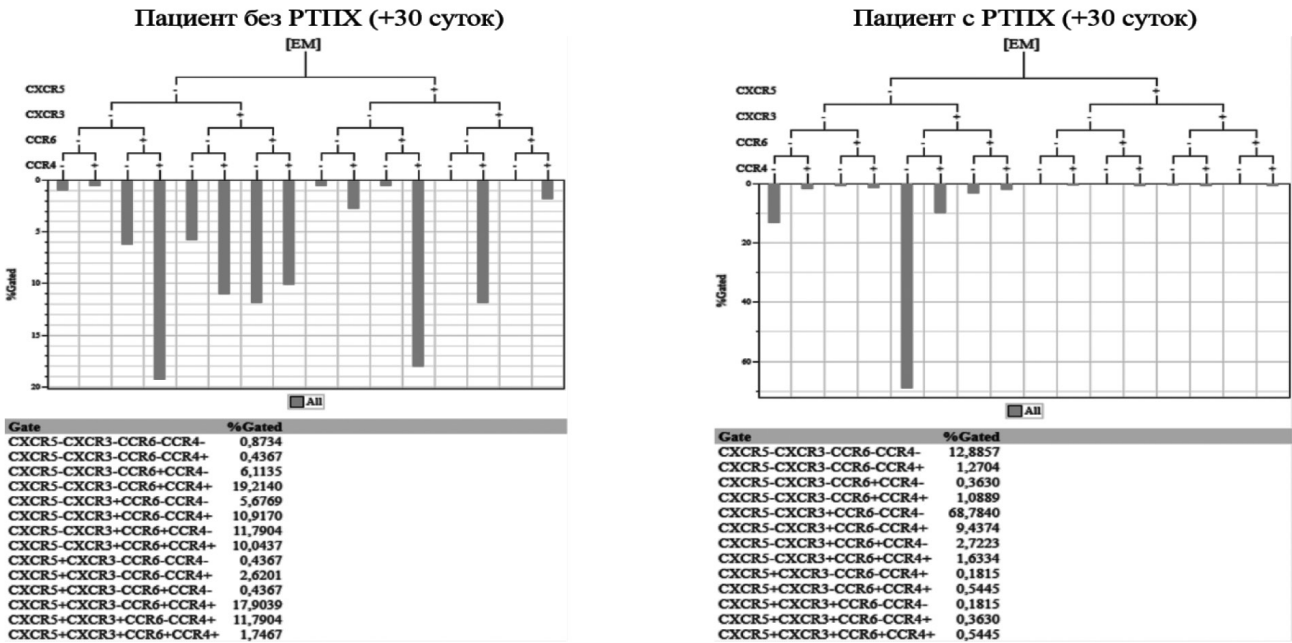


Рис. 5. Типы Т-хелперов эффекторной памяти у пациентов без и с оРТПХ на +30-е сут. после аллотГСК

Аналогичные различия среди Т-хелперов центральной и эффекторной памяти у пациентов с и без оРТПХ сохранялись и на +60-е, и на +90-е сут. после аллотГСК (рис. 6—9).

Хемокины (хемотаксические цитокины) представляют собой большое семейство небольших секретируемых белков, которые передают сигналы через гептаспиральные хе-

мокиновые рецепторы, связанные с G-белком на поверхности клетки. Они наиболее известны своей способностью стимулировать миграцию клеток, в первую очередь лейкоцитов. Следовательно, хемокины играют центральную роль в развитии и гомеостазе иммунной системы и участвуют во всех защитных или деструктивных иммунных и воспалительных реакциях.

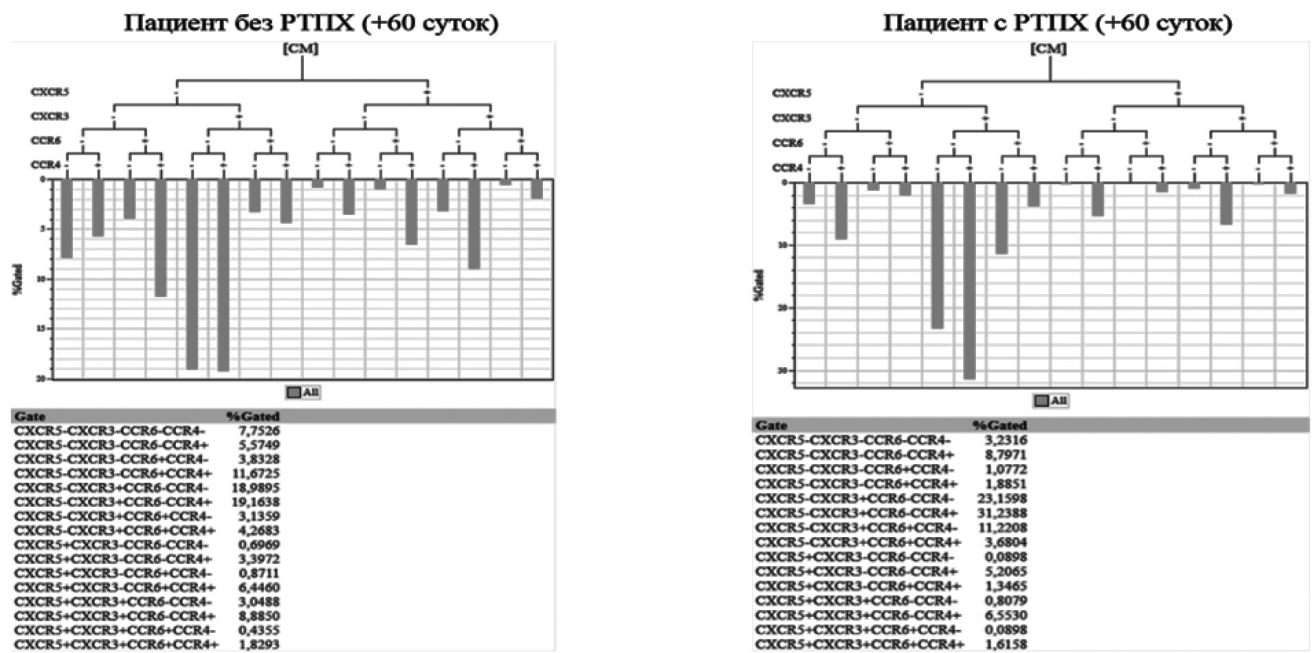


Рис. 6. Типы Т-хелперов центральной памяти у пациентов без и с оРТПХ на +60-е сут. после аллотГСК

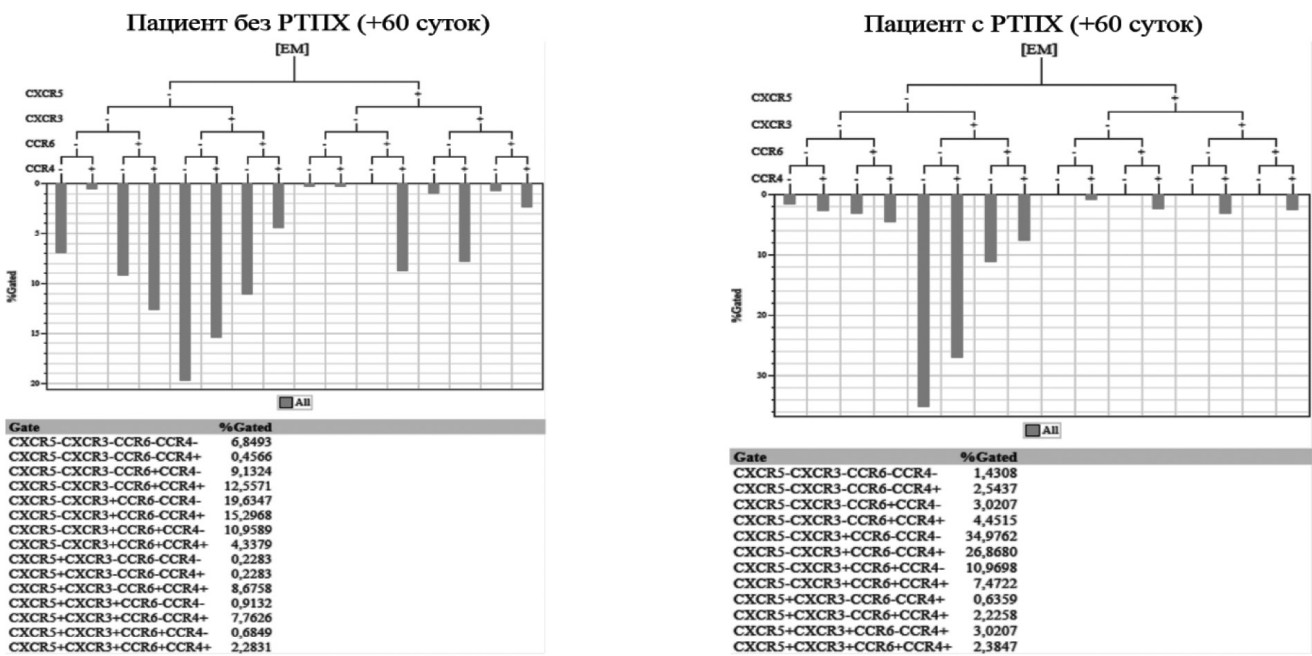


Рис. 7. Типы Т-хелперов эффекторной памяти у пациентов без и с оРТПХ на +60-е сут. после аллотГСК

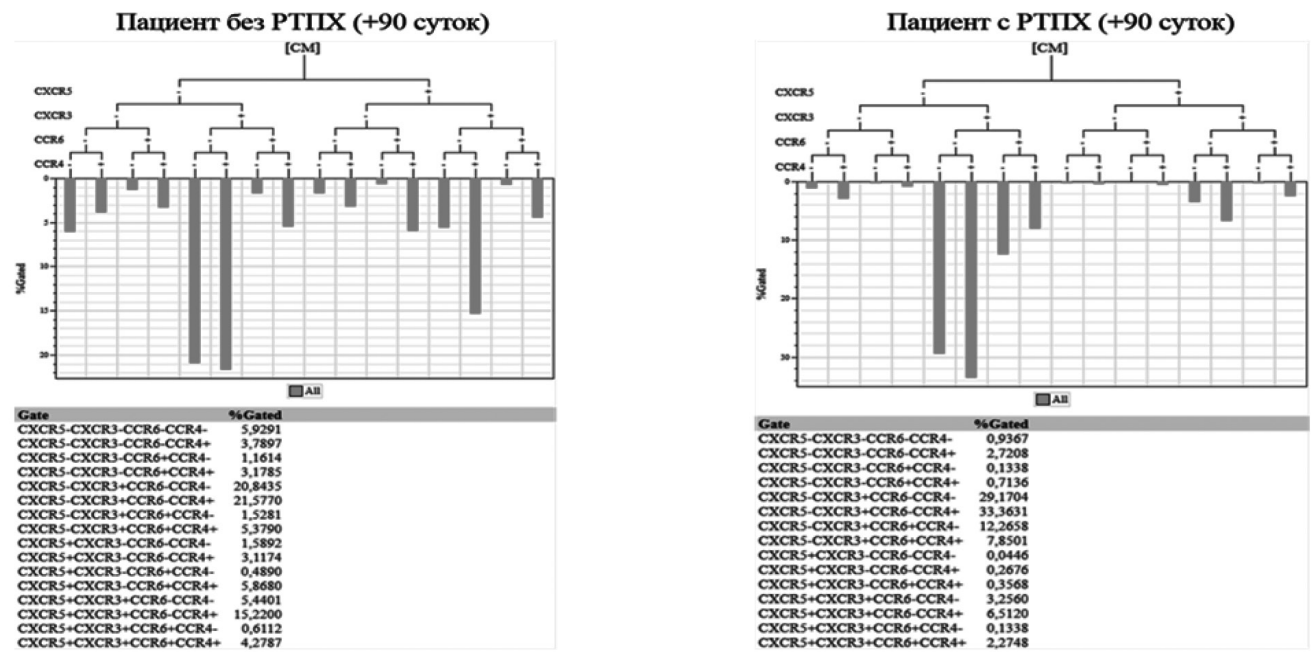


Рис. 8. Типы Т-хелперов центральной памяти у пациентов без и с оРТПХ на +90-е сут. после аллотГСК

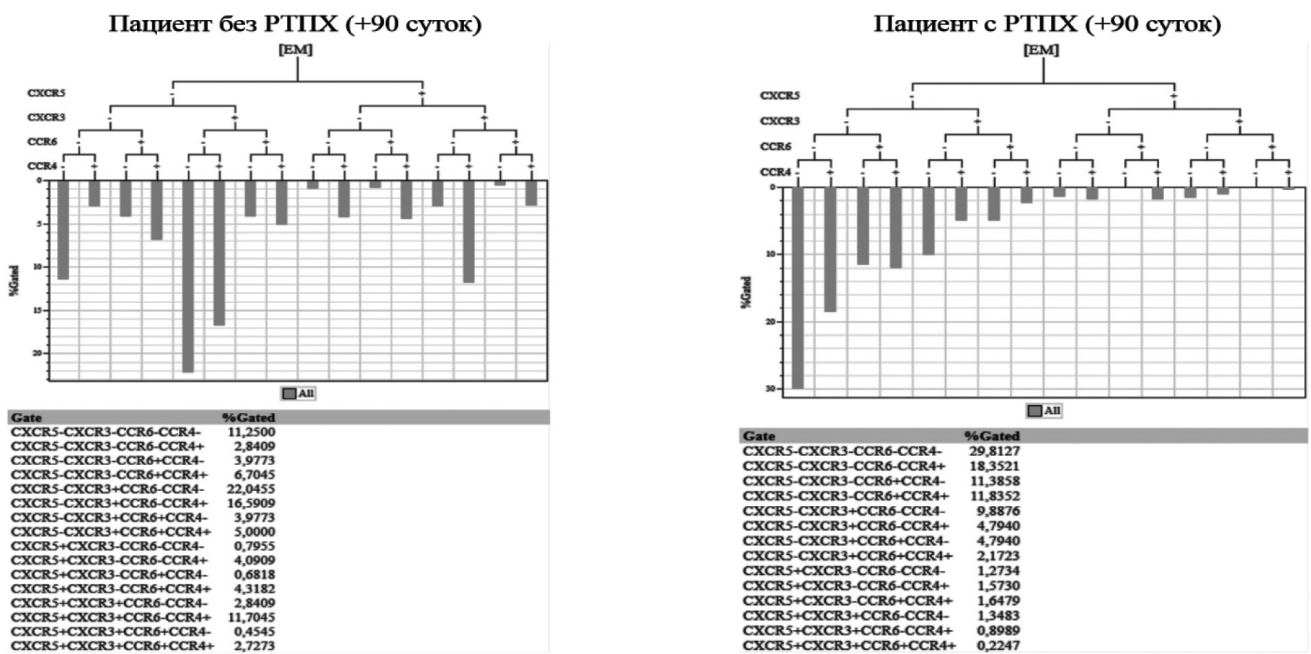


Рис. 9. Типы Т-хелперов эффекторной памяти у пациентов без и с оРТПХ на +90-е сут. после аллотГСК

Выводы

С момента выполнения первой аллотГСК в 1968 г. специалисты пытаются найти золотую середину между оРТПХ и РТПЛ, достигнув максимального эффекта после аллотГСК с минимальными осложнениями для пациента в виде оРТПХ. Поэтому в мире не прекращаются работы по изучению различных особенностей посттрансплантационного периода,

отдельно выделяя иммунную реконституцию. Глубокое понимание данного процесса позволит эффективнее предотвращать инфекционные осложнения, а также позволит персонализировать проводимую профилактику и терапию оРТПХ. В результате проведенной работы нами были установлены следующие особенности иммунного восстановления у пациентов после аллотГСК.

1. У пациентов с оРТПХ на +30-е сут. полностью отсутствует пул «наивных» Т-хелперов, а Т-клетки памяти представлены только Т-хелперами центральной и эффекторной памяти.

2. У пациентов с оРТПХ на +60-е и +90-е сут. после аллогенной трансплантации популяционный состав Т-хелперов характеризовался снижением пула «наивных» Т-клеток менее 10 %, а Т-клетки памяти представлены преимущественно Т-хелперами центральной и эффекторной памяти.

3. Для пациентов, у которых в последующем была констатирована оРТПХ, статистически значимым в развитии оРТПХ стал уровень «наивных» Т-хелперов менее 10 % ($p = 0,00999$) на +60-е и +90-е сут. после аллотГСК.

4. Для пациентов, у которых в последующем была констатирована оРТПХ, статистически значимым в развитии данного осложнения установлен уровень экспрессии рецептора IL-2R (CD25) 15 % и более на +30-е и +60-е сут. после аллотГСК.

5. У пациентов с оРТПХ установлено снижение или полное отсутствие Tfh в Т-хелперах как центральной, так и эффекторной памяти во все дни исследований, что указывает на нарушение регуляции специфического гуморального ответа, опосредованного В-лимфоцитами.

Полученные результаты можно использовать как «ранние предикторы» развития оРТПХ, что позволит при возможности усилить иммуносупрессивную терапию данной категории пациентов, улучшить результативность проводимых аллотГСК, а также расширить использование альтернативных доноров (гаплоидентичные, частично несовместимые).

ЛИТЕРАТУРА

1. Berger, M. Lymphocyte subsets recovery following allogeneic bone marrow transplantation (BMT): CD4+ cell count and transplant-related mortality / M. Berger, O. Figari, B. Bruno // *Bone marrow transplantation*. — 2008. — Vol. 41, № 1. — P. 55—62.
2. Buckner, J. H. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases / J. H. Buckner // *Nature reviews. Immunology*. — 2010. — Vol. 10, № 12. — P. 849—859.
3. Bueger, M. Tissue distribution of human minor histocompatibility antigens. Ubiquitous versus restricted tissue distribution indicates heterogeneity among human cytotoxic T lymphocyte-defined non-MHC antigens / M. Bueger, A. Bakker, J. J. Van Rood // *Journal of immunology*. — 1992. — Vol. 149, № 5. — P. 1788—1794.
4. Carlson, M. J. In vitro differentiated TH17 cells mediate lethal acute graft-versus-host disease with severe cutaneous and pulmonary pathologic manifestations / M. J. Carlson, M. L. West, J. M. Coghill // *Blood*. — 2009. — Vol. 113, № 6. — P. 1365—1374.
5. Chklovskaja, E. Reconstitution of dendritic and natural killer-cell subsets after allogeneic stem cell transplantation: Effects of endogenous flt3 ligand / E. Chklovskaja, P. Nowbakht, C. Nissen // *Blood*. — 2004. — Vol. 103, № 10. — P. 3860—3868.
6. Cohen, J. L. CD4(+)CD25(+) immunoregulatory T Cells: new therapeutics for graft-versus-host disease / J. L. Cohen, A. Trenado, D. Vasey // *J. Exp. Med.* — 2002. — Vol. 196, № 3. — P. 401—406.
7. Robb, R. J. The interferon-dependent orchestration of innate and adaptive immunity after transplantation / R. J. Robb, G. R. Hill // *Blood*. — 2012. — Vol. 119, № 23. — P. 5351—5358.
8. Serody, J. S. T-lymphocyte production of macrophage inflammatory protein-1alpha is critical to the recruitment of CD8(+) T cells to the liver, lung, and spleen during graft-versus-host disease / J. S. Serody, S. E. Burkett, A. Panoskaltsis-Mortari // *Blood*. — 2000. — Vol. 9, № 9. — P. 2973—2980.

Поступила 03.10.2024
Принята к печати 16.11.2024

Контактная информация:

Нечай Оксана Валерьевна — врач-гематолог гематологического отделения трансплантации костного мозга № 3.
Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии.

Ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 207-96-34.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. В. Н., Н. Ф. М.
Сбор информации и обработка материала: О. В. Н., В. В. С., В. Ю. Г.
Написание текста: О. В. Н., В. В. С.
Редактирование: Н. Ф. М.

Конфликт интересов отсутствует.



Л. Ф. МИСЮК, Л. В. ЯКУБОВА, Л. В. КЕЖУН

МОТИВАЦИЯ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ К НЕПРЕРЫВНОМУ МЕДИЦИНСКОМУ ОБРАЗОВАНИЮ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Оценить исходный уровень знаний врачей общей практики (ВОП) в зависимости от стажа работы, наличия квалификационной категории.

Материал и методы. В анкетировании приняли участие 65 ВОП, которые были разделены на четыре группы: 1-я группа — 29 (44,6 %) человек со стажем работы по специальности 10 лет и более; 2-я группа — 36 (55,4 %) человек со стажем работы менее 10 лет; 3-я группа — 29 (44,6 %) человек с наличием квалификационной категории; 4-я группа — 36 (55,4 %) человек без квалификационной категории.

Результаты. Дана оценка исходного уровня знаний ВОП, которые проходили курсы повышения квалификации на кафедре общей врачебной практики и поликлинической терапии, по 10 вопросам разработанной на кафедре анкеты, включавшим диагностику, лечение и профилактику терапевтических заболеваний.

Выявлен недостаточный уровень знаний ВОП по актуальным вопросам терапии, с низким процентом правильных ответов по: хронической обструктивной болезни легких — 32 %; остеопорозу — 18,5 %; целевым уровням липидов — 26 %; ишемической болезни сердца — 52 %; наджелудочковой тахикардии — 44,5 %. Осведомленность ВОП по большинству предложенных вопросов не зависит от стажа работы и наличия квалификационной категории. Только знание диагностических критериев остеопении и остеопороза было выше при наличии квалификационной категории (31,0 % против 8,3 %, $p = 0,02$).

Заключение. В современном мире, чтобы быть успешным, необходимо совершенствоваться каждый день. Это значит, что врач должен не только получить образование на всю жизнь, но и продолжать обучение в течение всей жизни.

Ключевые слова: врач общей практики, анкетирование, уровень знаний, повышение квалификации.

Objective. To assess the initial level of knowledge of general practitioners (GPs), depending on work experience, the availability of a medical category and the need for professional training.

Materials and methods. 65 GPs took part in the survey and were divided into four groups: group 1 — 29 people (44.6 %) had 10 years or more work experience in the specialty; group 2 — 36 people (55.4 %) less than 10 years of experience; group 3 — 29 people (44.6 %) had qualification categories; group 4 — 36 people (55.4 %) without qualification category.

Results. The article provides an assessment of the initial level of knowledge of GPs who took advanced training courses at the department of general medical practice and outpatient therapy according to 10 questions of a questionnaire developed at the department.

An insufficient level of knowledge of GPs on current issues of therapy was revealed, with a low percentage of correct answers for: chronic obstructive pulmonary disease — 32 %; osteoporosis — 18.5 %; target lipid levels — 26 %; ischemic disease heart disease — 52 %; supraventricular tachycardia — 44.5 %. GPs' awareness of most of the proposed issues does not depend on their length of service or category. Only knowledge of diagnostic criteria for osteopenia and osteoporosis was higher in the presence of a category (31.0 % versus 8.3 %, $p = 0.02$).

Conclusion. In today's world, to achieve success, you need to improve every day. This means that a doctor should not only receive a «lifelong education» but also continue «lifelong education».

Key words: general practitioner, questionnaire, level of knowledge, advanced training.

HEALTHCARE. 2024; 12: 35—42

MOTIVATION OF GENERAL PRACTITIONERS FOR CONTINUING MEDICAL EDUCATION

L. F. Misiuk, L. V. Yakubova, L. V. Kezhun

Система здравоохранения Республики Беларусь непрерывно совершенствуется в направлении достижения высшего уровня здоровья всего населения, доступности и качества медицинской помощи. В стране уделяется большое внимание первичному звену здравоохранения, вопросам оптимизации первичной медицинской помощи, являющейся фундаментом стратегического развития здра-

воохранения. В 2020 г. обеспечено выполнение целевого показателя Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016—2020 годы: доля врачей общей практики (ВОП) в общем количестве участковых терапевтов — 100 % [1]. Внедрение института ВОП в амбулаторно-поликлинические организации здравоохранения и работа в команде

показали свою эффективность. ВОП несут основную ответственность за организацию медицинской помощи прикрепленного населения, а качество медицинской помощи напрямую зависит от их профессионализма и уровня квалификации.

Значительное внимание уделяется кадровому обеспечению отрасли путем развития системы медицинского образования, внедрению прогрессивных форм обучения, новых организационных форм и технологий непрерывного профессионального образования. Анализ жизненных ценностей, изучение моделей профессионального поведения, лежащих в основе трудовой деятельности врача, выявление мотивирующих и демотивирующих факторов и методов мотивации к непрерывному медицинскому образованию — актуальные направления совершенствования качества медицинской помощи населению.

В Республике Беларусь созданы условия для получения качественного медицинского образования, в том числе на законодательном уровне решен вопрос необходимости непрерывного медицинского образования. Статьей 55 Трудового кодекса Республики Беларусь предусмотрено, что при организации труда работников наниматель обязан обеспечивать профессиональную подготовку, повышение квалификации, переподготовку, стажировку работников и прохождение работниками аттестации в соответствии с законодательством [2].

Успешность в профессии врача во многом зависит от личностных качеств и профессионализма человека, выбравшего медицинскую специальность. В настоящее время на первый план выходит не способность осваивать определенный набор знаний (хорошая обученность), а умение обучаться и быть способным к переобучению, а лучшим способом личностного роста является непрерывное самосовершенствование. Непрерывность образования является одним из условий получения качественного медицинского образования.

Для достижения поставленной цели нужна моральная и материальная мотивация к непрерывному образованию. Значимыми факторами мотивирования непрерывного повышения профессионального потенциала являются конкурентоспособность на рынке труда, фактор увлеченности и познавательный интерес, избегание неудач, ощущение собственной полноценности.

Главным стимулом врача к повышению своего профессионального уровня должна быть внутренняя мотивация, направленная на получение новых знаний, понимание своей миссии, своей роли в жизни людей, доверивших врачу свое здоровье.

Профессиональные факторы внутренней мотивации — необходимость подготовки отчетов и прохождения аттестации каждые 5 лет, наличие заинтересованности руководства в повышении квалификации врачей, профессиональный рост, веяние времени (например, появление новых методов исследования), стремление стать лучшим в профессии. Внутренняя мотивация может исходить из личностных побуждений — потребности в осмыслении собственного опыта и в самореализации, немаловажное значение имеют материальная заинтересованность и карьерный рост.

Тем не менее неожиданными оказались результаты социально-гигиенического исследования в Российской Федерации с участием 5090 врачей, по данным которого 72,3 % респондентов считают, что курсы повышения квалификации не нужно проходить каждые 5 лет. Более половины (54,6 %) врачей с опытом работы до 5 лет считают, что необходимо только практическое обучение (без теории), а 11,7 % врачей, имеющих стаж работы более 15 лет, считают, что курсы повышения квалификации отвлекают внимание. Проходить обучение чаще 1 раза в 5 лет хотят лишь 12,2 % опрошенных врачей. При этом большинство (66,4 %) респондентов недовольны уровнем преподавания и организацией курсов повышения квалификации [3]. Полученные результаты нацеливают на совершенствование и модернизацию курсов повышения квалификации с использованием инновационных образовательных программ и технологий. Важно также формировать у студентов, интернов, врачей мотивацию к самообразовательной работе на основании постоянно обновляемых знаний.

Медицинское образование комбинирует классические методики и новые технологии обучения. Необходимо создать условия для развития у обучающихся широкого спектра компетенций и прочно закрепленных практических навыков. В нашей стране один из главных шагов на пути решения этой задачи —

создание современной республиканской системы симуляционного обучения. И хотя золотым стандартом подготовки врачей называют обучение «у постели больного» — это не замена такой практики. В настоящее время симуляционное обучение становится обязательным компонентом профессиональной подготовки. Создание условий для отработки практических навыков позволяет развить способности быстрого принятия решений и успешного выполнения манипуляций или вмешательств, в том числе при неотложных состояниях.

Высокого уровня профессиональных знаний нельзя достичь без постоянной самостоятельной подготовки. Самообразование врача заключается в постоянном мониторинге медицинских новостей с использованием специализированных интернет-ресурсов, обмену профессиональной информацией с коллегами в интерактивной среде, участии в онлайн- и офлайн-конференциях, вебинарах, чтении новых монографий и медицинских журналов. Важный и эффективный путь повышения квалификации — приобщение врачей к научно-исследовательской работе с углубленным изучением нерешенной медицинской проблемы, соответствующей его интересам.

Цель исследования — оценить исходный уровень знаний ВОП в зависимости от стажа работы и наличия квалификационной категории.

Материал и методы

Объектом исследования являлись оценка исходного уровня знаний ВОП, проходивших курсы повышения квалификации на кафедре общей врачебной практики и поликлинической терапии УЗ «Гродненский государственный медицинский университет» по образовательной программе дополнительного образования взрослых «Профилактика, диагностика и лечение терапевтических заболеваний в амбулаторных условиях». Оценку исходного уровня знаний проводили методом анкетирования ВОП в первый день занятий на курсе. Разработана анкета с 10 вопросами, включающая вопросы по диагностике, лечению и профилактике терапевтических заболеваний. Анкета содержала 10 вопросов, за каждый правильный ответ начислялся 1 балл.

В анкетировании приняли участие 65 ВОП, которые были разделены на четыре группы:

1-я группа — 29 (44,6 %) человек со стажем работы по специальности 10 лет и более; 2-я группа — 36 (55,4 %) человек со стажем работы менее 10 лет; 3-я группа — 29 (44,6 %) человек с наличием квалификационной категории; 4-я группа — 36 (55,4 %) человек без квалификационной категории. Врачи со стажем работы 10 лет и более чаще имели врачебную категорию (89,7 % против 8,3 %, $p < 0,00001$).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), частота правильных ответов — в процентах. Для сравнения двух групп между собой использовали U-критерий Манна — Уитни. Сравнительный анализ величин между группами проводили с помощью t-критерия. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты анкетирования исходного уровня знаний ВОП представлены в таблице.

Согласно данным таблицы уровень знаний ВОП по большинству предложенных вопросов не зависит от стажа работы и наличия квалификационной категории ($p > 0,05$). Средний балл составил: в 1-й группе — $5,4 \pm 1,8$, во 2-й группе — $5,7 \pm 1,7$ ($p > 0,05$); в 3-й группе — $5,7 \pm 1,7$, в 4-й группе — $5,4 \pm 1,7$ ($p > 0,05$). Только знание диагностических критериев остеопении и остеопороза было достоверно выше при наличии квалификационной категории (31,0 %) по сравнению с врачами без квалификационной категории (8,3 %) ($p = 0,02$).

Анализ анкетирования показал, что только каждый третий врач способен правильно интерпретировать показатель спирометрии, характеризующий степень обструкции дыхательных путей. При этом уровень знаний у ВОП по данному вопросу не зависел от стажа и наличия квалификационной категории и составил: в 1-й группе — 27,6 %, во 2-й группе — 36,1 % ($p > 0,05$); в 3-й группе — 34,5 %, в 4-й группе — 30,6 % ($p > 0,05$).

Спирометрия является основным методом подтверждения присутствия бронхиальной обструкции у пациента, определения степени тяжести обструктивных нарушений, оценки эффективности терапии хронической

Результаты анкетирования врачей общей практики

Вопрос	Правильные ответы					
	1-я группа	2-я группа	p	3-я группа	4-я группа	p
1. Показатель спирометрии, характеризующий степень обструкции дыхательных путей	8 (27,6 %)	13 (36,1 %)	0,47	10 (34,5 %)	11 (30,6 %)	0,74
2. Стандартная терапия первой линии для эрадикации <i>H. pylori</i>	23 (79,3 %)	30 (83,3 %)	0,68	24 (82,8 %)	29 (80,6 %)	0,82
3. Целевые уровни липидов для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска	6 (20,7 %)	11 (30,6 %)	0,37	8 (27,6 %)	9 (25,0 %)	0,81
4. Органы-мишени артериальной гипертензии	29 (100,0 %)	36 (100,0 %)	1,0	29 (100,0 %)	36 (100,0 %)	1,0
5. Группы препаратов, увеличивающие продолжительность жизни пациентов с ишемической болезнью сердца	14 (48,3 %)	20 (55,6 %)	0,56	15 (51,7,3 %)	19 (52,8 %)	0,93
6. Показания для определения гликированного гемоглобина	15 (51,7 %)	20 (55,6 %)	0,75	16 (55,2 %)	19 (52,8 %)	0,85
7. Первая помощь при наджелудочковой тахикардии	11 (37,9 %)	18 (50,0 %)	0,33	14 (48,3 %)	15 (41,7 %)	0,59
8. Целевой уровень МНО при подготовке пациента к ЭИТ на амбулаторном этапе	17 (58,6 %)	24 (66,7 %)	0,50	19 (65,5 %)	22 (61,1 %)	0,71
9. Денситометрические диагностические критерии диагноза остеопении и осеопороза для женщин до и после менопаузы	8 (27,6 %)	4 (11,1 %)	0,09	9 (31,0 %)	3 (8,3 %)	0,02
10. Для каких заболеваний характерна механическая желтуха	25 (86,2 %)	28 (77,8 %)	0,39	26 (89,7 %)	27 (75,0 %)	0,13

Примечание: МНО — международное нормализованное отношение; ЭИТ — электроимпульсная терапия.

обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Несмотря на то что применение спирометрии настоятельно рекомендуется практически во всех клинических руководствах, разработанных ведущими врачебными профессиональными сообществами, многие ВОП по-прежнему используют только общеклинические методы обследования пациента с предполагаемым диагнозом ХОБЛ.

К сожалению, существует низкий уровень ранней диагностики ХОБЛ. Основной причиной смерти пациентов с данным заболеванием является прогрессирование основного заболевания. Главной причиной этого является низкий уровень внедрения спирометрии среди ВОП, что обусловлено недостаточным обучением методике технически правильного выполнения спирометрического исследования и интерпретации полученных результатов, что подтверждают и результаты опроса ВОП.

Основными клинически значимыми показателями форсированной спирометрии являются форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и их соотношение (ОФВ₁/ФЖЕЛ) [4; 5].

Для диагностики обструктивных нарушений лучше использовать соотношение ОФВ₁/ЖЕЛ, поскольку у пациентов с обструктивными заболеваниями легких ФЖЕЛ может быть существенно меньше ЖЕЛ, измеренной при спокойном дыхании. Использовать в диагностическом алгоритме соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ следует лишь в случаях, когда ЖЕЛ не измерялась. Выраженность вентиляционных нарушений принято оценивать по изменению показателя ОФВ₁ [5]. Постбронходилатационный показатель (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,70) подтверждает наличие персистирующего ограничения скорости воздушного потока и является ключевым диагностическим маркером ХОБЛ.

Результаты нашего исследования по вопросу ХОБЛ согласуются с результатами анкетирования врачей в Российской Федерации, полученными Р. И. Бонцевич и соавт. [6] По данным мультицентрового исследования ASCO-II (Assessment of Senior Medical Students in the Field of COPD) за 2017—2018 гг. было опрошено 234 врача терапевтического профиля (терапевты, ВОП) в восьми городах России. Авторами были выявлены недостаточное знание врачами оценки выраженности

клинической симптоматики при ХОБЛ, незнание верного определения ХОБЛ, недостаточная информированность о важности противогриппозной вакцинации. Так, о выраженности клинической симптоматики ХОБЛ свидетельствуют показатели CAT ≥ 10 , mMRC ≥ 2 балла, о чем было известно всего 18,9 % врачей (от 5 до 55 % в разных медицинских учреждениях; $p < 0,01$). Известно, что вакцинация против гриппа положительно влияет на течение ХОБЛ, в частности способствует снижению частоты ее обострений.

Таким образом, исследование ASCO показало достаточно низкий уровень теоретической подготовки врачей терапевтического профиля по ХОБЛ, и, по мнению авторов исследования, результаты опроса указывают на необходимость проведения дополнительных образовательных мероприятий по вопросам диагностики и терапии данного заболевания [6].

Недостаточный уровень знаний был также выявлен у ВОП по вопросу определения целевых уровней липидов для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) — только 26,2 % правильных ответов (от 20,7 до 30,6 %) (см. таблицу).

В новой версии рекомендаций по дислипидемиям Европейского общества кардиологов (ESC), Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS), Российского кардиологического общества уровень ССР пациента определяет интенсивность липидснижающей терапии, позволяющей достигать индивидуального целевого показателя холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [7—9]. Снижение уровня ХС-ЛПНП и поддержание целевых уровней липидов предотвращает инциденты сердечно-сосудистых осложнений и инсульта [10]. Строгое выполнение практикующими врачами рекомендаций по коррекции дислипидемии является необходимым условием, которое позволит снизить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Беларусь.

В настоящее время у пациентов очень высокого ССР определена цель достижения уровня ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л и/или 50 % и более его снижения от исходного. У пациентов высокого риска целевые показатели ХС-ЛПНП составляют менее 1,8 ммоль/л и/или 50 % и более его снижения от исходного уровня. Для пациентов умеренного и низкого

ССР целевыми уровнями ХС-ЛПНП являются показатели менее 2,6 и 3,4 ммоль/л соответственно [7—9].

Целевые уровни холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС-нЛПВП) (вторичная цель терапии, редко используется в реальной клинической практике): менее 2,2, 2,6 и 3,4 ммоль/л для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска соответственно. ХС-нЛПВП как ориентир эффективности терапии играет важную роль у лиц с уровнем триглицеридов более 4,5 ммоль/л, когда расчетным методом уровень ХС-ЛПНП получить нельзя, а возможность измерить прямым методом отсутствует.

Наличие дислипидемии является одним из значимых факторов риска развития артериальной гипертензии (АГ), а также ее осложнений [10]. Своевременная диагностика АГ и правильно подобранное лечение с учетом индивидуальных особенностей пациента, наличие коморбидной патологии, возникающих эпидемических ситуаций требуют хорошо подготовленного, грамотного в этом направлении медицинского персонала [11].

В нашем опросе фигурировал вопрос только про органы-мишени АГ, и 100%-я правильность ответов позволяет надеяться на назначение полного перечня диагностических исследований, определяющих поражение органов-мишеней при АГ. Однако, как показывают исследования, проведенные в Российской Федерации, знания врачей по вопросам АГ являются недостаточными [12]. Так, согласно результатам многоцентрового исследования RHYSTARH с участием 425 врачей терапевтического профиля из 9 городов/регионов Российской Федерации, менее половины респондентов правильно ответили на вопросы диагностики и определения АГ по значению домашнего мониторинга артериального давления (АД), определения понятия резистентной АГ, необходимости медикаментозной коррекции высокого нормального АД, выбора оптимального класса препаратов для стартовой терапии АГ без учета клинических ситуаций [12].

Также недостаточный уровень знаний показали врачи по вопросам терапии АГ. В частности, о показаниях к применению ацетилсалициловой кислоты у пациентов с АГ знают 37 % опрошенных, о превосходстве

комбинированной терапии по сравнению с наращиванием дозы исходного препарата — 34 %, о выборе оптимальной терапии к предложенным типовым клиническим ситуациям и абсолютно противопоказанных к назначению препаратах при беременности и ХОБЛ — 27 % анкетированных. Авторы исследования рассчитали, что повышение знаний у врачей на 10 % позволило бы увеличить шансы правильного назначения фармакотерапии АГ в 1,9 раза, и сообщают о необходимости проведения дополнительных образовательных программ для врачей по вопросам АГ [12; 13].

Наиболее низкий уровень знаний ВОП показали по определению денситометрических диагностических критериев диагноза остеопении и остеопороза для женщин до и после менопаузы (правильных ответов только 18,5 %), что является недостаточным и требует осведомленности в этом вопросе. Знание диагностических признаков остеопении и остеопороза было выше при наличии квалификационной категории у врачей (31,0 % против 8,3 %, $p = 0,02$).

В настоящее время остеопороз представляет одну из важнейших медико-социальных проблем ввиду его высокой распространенности и обусловленных им инвалидности, значительной смертности от осложнений. Согласно статистике Международного фонда остеопороза (IOF), 24 % пациентов с переломами шейки бедра умирают в течение 1 года после перелома, 60 % нуждаются в посторонней помощи годами, из них 33 % становятся полностью зависимыми. Повторный перелом шейки бедра происходит у одного из трех пациентов в среднем в течение 1,5 года.

Диагностика остеопороза основывается на определении минеральной плотности костной ткани с помощью рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника (L₁—L₄) или проксимального отдела бедра. Диагностическим критерием остеопороза для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет является снижение Т-критерия (количество стандартных отклонений от пиковой костной массы) до $-2,5$ и ниже; от $-1,0$ до $-2,5$ — остеопения; в норме этот показатель составляет от $-1,0$ и выше. Однако при наличии в анамнезе низкотравматического перелома тела позвонка (позвонков), бедра или множественных переломов диагноз тяжелого

остеопороза ставится независимо от степени снижения минеральной плотности костной ткани [14].

Современной стратегией организации помощи пациентам с остеопорозом являются ранняя диагностика с определением высокого риска переломов и раннее назначение патогенетического лечения. Недостаточное знание врачами критериев постановки диагноза влечет за собой несвоевременное назначение терапии и профилактики, развитие тяжелых форм остеопороза, позднюю диагностику и смертность и требует проведения образовательных программ по данному вопросу.

Достаточный исходный уровень знаний ВОП показали по вопросам стандартной терапии первой линии для эрадикации *H. pylori* и заболеваний, приводящим к развитию механической желтухи (в среднем более 80 % правильных ответов), что является немаловажным аспектом в их практике.

По вопросу целевого уровня МНО при подготовке пациента к ЭИТ на амбулаторном этапе правильные ответы составили 58,6—66,7 %. Задачей ВОП является антикоагулянтная подготовка пациентов к ЭИТ, что определяет необходимость знаний целевого уровня МНО. При назначении варфарина на амбулаторном этапе в рамках профилактики тромбоэмболических событий при подготовке к ЭИТ у пациентов с фибрилляцией предсердий рекомендовано достижение целевого уровня МНО от 2,0—3,0 [15].

Исходный уровень знаний ВОП по показателям для определения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в среднем составил 51,7—55,6 %. Неуклонный рост пациентов с преддиабетом и сахарным диабетом (СД) 2-го типа требует от врачей первичного звена четких знаний по критериям постановки диагноза, направленных как на раннее выявление метаболических нарушений у пациентов, так и на мониторинг терапии СД. Диагностика СД, как известно, проводится на основании факторов риска, клинических симптомов и лабораторного определения концентрации глюкозы в крови (натощак, через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы, случайно в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи), HbA_{1c}. Диапазон уровня HbA_{1c} 5,7—6,5 % соответствует преддиабету; более 6,5 % — критерий постановки диагноза СД [16].

HbA1c — это интегральный показатель, отражающий уровень гликемии за 3 мес. Показаниями для его определения в общей врачебной практике является наличие у пациента клинических признаков и лабораторных критериев гипергликемии в рамках скрининга и диагностики преддиабета и диабета, также HbA1c должен мониторироваться 1 раз в год при уже поставленном диагнозе СД для контроля эффективности терапии при достижении целевых показателей HbA1c; 1 раз в 3 мес. — у пациентов с СД, не достигших его целевых значений или при изменении тактики или схемы лечения. Поэтому знание этих показаний каждым вторым ВОП является, на наш взгляд, недостаточным и требует повышения осведомленности в данном вопросе.

Ведущей причиной смерти во всем мире, в том числе в Республике Беларусь, является смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) (53,2 %) [15]. К сожалению, знание групп препаратов, увеличивающих продолжительность жизни пациентов с ИБС, остается невысоким. Так, согласно результатам нашего исследования, от 48,3 до 55,6 % анкетированных ВОП дали правильный ответ с указанием всех групп препаратов, при этом не было разницы в правильности ответов в зависимости от стажа работы и квалификационной категории. Полученные результаты нацеливают на совершенствование и модернизацию курсов повышения квалификации с использованием инновационных образовательных программ и технологий.

Неотложные состояния на амбулаторном этапе, в частности вопрос по оказанию первой помощи при наджелудочковой тахикардии, также требуют дальнейшего повышения знаний ВОП, поскольку в среднем только 44,5 % анкетированных дали правильные ответы. Диагностика и лечение пациентов с тахикардией в амбулаторных условиях базируется на знании клинического протокола и алгоритма, рекомендаций по диагностике и лечению тахикардии и нарушений проводимости [15; 17]

Таким образом, анкетирование позволило изучить проблемы, возникающие в образовании ВОП. Выявлены проблемы в вопросах диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС), остеопении и остеопороза, интерпретации лабораторно-инструментальных исследований (ХОБЛ, остеопороз), выбора

фармакотерапии при неотложных состояниях (наджелудочковой тахикардии и др.) на амбулаторном этапе. Уровень знаний по большинству предложенных вопросов не зависел от стажа работы и наличия квалификационной категории, за исключением вопроса по диагностическим критериям остеопении и остеопороза, при котором уровень знаний выше при наличии категории.

Результаты анкетирования еще раз подтверждают, что необходимость непрерывного медицинского образования обусловлена самой жизнью. Иногда на пути реализации непрерывного образования и самосовершенствования встают демотивирующие факторы, такие как удаленность образовательных учреждений от врача, желающего продолжать свое образование, невозможность прекратить работу на срок обучения; наличие у врача проблем с физическим здоровьем, что не позволяет ему учиться в традиционной форме. Могут быть объективные факторы, препятствующие непрерывному образованию (например, отпуск по уходу за ребенком и др.). Врач должен выбрать для своего профессионального становления те пути, которые доступны и наиболее приемлемы для него, а также соответствуют его интересам, возможностям и способностям.

Контактная информация:

Мисюк Люция Францевна — старший преподаватель кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно. Сл. тел. +375 152 32-16-32.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. В. Я. Сбор информации и обработка материала: Л. Ф. М., Л. В. Я., Л. В. К.

Написание текста: Л. Ф. М., Л. В. Я., Л. В. К.

Редактирование: Л. Ф. М., Л. В. Я., Л. В. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016—2020 годы [Электронный ресурс] : постановление Совета Министров Республики Беларусь, 14 марта 2016 г., № 200. — Режим доступа: <https://do.academy.edu.by/npa/Docum/04/Post-200.pdf>. — Дата доступа: 02.09.2024.

2. Трудовой кодекс Республики Беларусь [Электронный ресурс] : 26 июля 1999 г. № 296: с изм. и доп. от 08.07.2024 г. — Режим доступа: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30414859&pos=6;-106#pos=6;-106. — Дата доступа: 02.09.2024.

3. Повышение качества медицинской помощи за счет усовершенствования системы непрерывного

медицинского образования / Н. Н. Ветшева [и др.] // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2017. — № 2—3 (28—29). — С. 60—68.

4. Хроническая обструктивная болезнь легких [Электронный ресурс] : клин. рекомендации Российского респираторного общества. — 2023. — Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf. — Дата доступа: 03.06.2024.

5. Спирометрия [Электронный ресурс] : метод. рекомендации Российского респираторного общества. — 2023. — Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1. — Дата доступа: 01.06.2024.

6. Оценка базовых знаний о хронической обструктивной болезни легких врачей терапевтического профиля. Текущие результаты проекта ASCO-II / Р. А. Бонцевич [и др.] // Врач. — 2018. — № 12. — С. 46—50.

7. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. — 2020. — Vol. 41, № 1. — P. 111—188.

8. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М. В. Ежов [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2023. — Т. 28, № 5. — С. 250—297.

9. Нарушения липидного обмена [Электронный ресурс] : клинические рекомендации // Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. — Режим доступа: https://cardio.ru/files/content/Guidelines/minzdrav_narusheniya_lipidnogo_obmena_2023.pdf. — Дата доступа: 01.06.2024.

10. Якубова, Л. В. Эффективность применения статинов для первичной и вторичной профилактики инсульта : обзор литературы / Л. В. Якубова // Кардиология в Беларуси. — 2024. — Т. 16, № 2. — С. 222—229.

11. Якубова, Л. В. Клинические ассоциации коронавирусной инфекции COVID-19 и артериальной гипертензии: патогенетические механизмы и дискуссионные вопросы применения ингибиторов ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы / Л. В. Якубова, Л. В. Кежун, В. А. Снежицкий // Журнал ГРГМУ. — 2020. — Т. 18, № 4. — С. 349—357.

12. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии: оценка базовых знаний врачей терапевтического профиля. Финальные результаты проекта RHYSTARH / Р. А. Бонцевич [и др.] // Системные гипертензии. — 2021. — Т. 18, № 2. — С. 80—87.

13. The successful clinical case of a severe arterial hypertension management during preconception and pregnancy / R. A. Bontsevich [et al.] // Indo Am. J. P. Sci. — 2018. — Vol. 5, № 10. — P. 10396—10400.

14. Диагностика и лечение пациентов с остеопорозом (взрослое население) [Электронный ресурс] : клин. протокол № 85. — 2022. — Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/endokrinologiya-narusheniya-obmena-veshchestv.php>. — Дата доступа: 01.06.2024.

15. Клинический протокол диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением [Электронный ресурс] : приложение 1 к постановлению Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 06.06.2017 № 59. — Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_956336_59kp_kardio.pdf. — Дата доступа: 06.06.2024.

16. Диагностика и лечение пациентов с сахарным диабетом (взрослое население) [Электронный ресурс] : клинический протокол (утв. постановлением Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 21.06.2021 № 85). — 2022. — Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/endokrinologiya-narusheniya-obmena-veshchestv.php>. — Дата доступа: 06.06.2024.

17. Якубова, Л. В. Лечение аритмий в контексте пандемии COVID-19 / Л. В. Якубова, В. А. Снежицкий // Кардиология в Беларуси. — 2022. — Т. 14, № 3. — С. 344—352.

Поступила 09.07.2024
Принята к печати 16.09.2024



Л. В. ЛИЦКЕВИЧ

ПРИНЦИПЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Основными принципами комплексной медицинской реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями легких в терминальной стадии до и после проведения трансплантации легких являются: оценка показаний и противопоказаний к медицинской реабилитации, экспертно-реабилитационная диагностика функциональных нарушений, ограничений жизнедеятельности, уровней реабилитационного потенциала; ранняя активизация в послеоперационном периоде после трансплантации легких; 12—16-недельные комплексные индивидуальные программы, включающие лечебную физкультуру, интервальные и непрерывные физические тренировки, обучение пациентов, психокоррекционные мероприятия, методы экстракорпоральной мембранной оксигенации и скандинавская ходьба с лыжными палками (Nordic Walking) по показаниям; оценка эффективности программ медицинской реабилитации, что может значительно улучшить толерантность к физической нагрузке, выживаемость и качество жизни пациентов, а также снизить медико-социальные последствия основного инвалидизирующего заболевания.

Ключевые слова: хронические заболевания легких, трансплантация легких, медицинская реабилитация, толерантность к физической нагрузке, качество жизни, выживаемость, эффективность медицинской реабилитации.

The main principles of comprehensive medical rehabilitation of patients with chronic lung disease in the terminal stage before and after lung transplantation are to evaluate the indications and contraindications for medical rehabilitation, expert and rehabilitation diagnosis of functional disorders, disability, levels of rehabilitation potential. Principles of medical rehabilitation of patients with chronic lung disease before and after lung transplantation are: early activation in the postoperative period after the pulmonology transplantation; 12—16-week comprehensive individual programs, including physical therapy, interval and continuous exercise training, patient education, psychological activities, methods of extracorporeal membrane oxygenation and Nordic Walking. Evaluation of the effectiveness of programs that can significantly improve tolerance to functional activity, survival and quality of life of patients and reduce medical and social consequences of the main disabling disease.

Key words: chronic lung disease, lung transplantation, medical rehabilitation, exercise tolerance, quality of life, survival, medical rehabilitation efficacy.

HEALTHCARE. 2024; 12: 43—48

PRINCIPLES OF MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH CHRONIC LUNG DISEASE BEFORE AND AFTER LUNG TRANSPLANTATION (ANALYTICAL REVIEW)

L. V. Litskevich

Общеизвестно, что медицинская реабилитация (МР) при хронических заболеваниях легких, в том числе при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме, идиопатическом фиброзирующем альвеолите, интерстициальном легочном фиброзе, муковисцидозе и др., а также после хирургических вмешательств на легких (рак, трансплантация) приводит к увеличению выживаемости и улучшению качества жизни пациентов [1].

В проведенных исследованиях доказано, что длительное пребывание в больнице и отделении интенсивной терапии, продолжительная сидячая работа, постоянное бездействие, прием иммунодепрессантов и эпизоды отторжения органа могут повлиять на восстанов-

ление реципиентов легких. Обоснован опыт реабилитационных мероприятий до трансплантации легких (ТЛ), во время госпитализации после трансплантации, а также в ближайшие (до 12 мес. после выписки из больницы) и долгосрочные (более 12 мес. после выписки из больницы) периоды после ТЛ. Доказано, что амбулаторные реабилитационные программы, включающие контролируемые тренировки, эффективны для улучшения мышечной дисфункции конечностей, физической нагрузки и качества жизни как до, так и после ТЛ. Видеоконтроль выполнения физических упражнений на дому (с помощью смартфона) и определение дистанции ходьбы с использованием шагомера могут стать интересными инструментами для оценки эффективности

амбулаторных реабилитационных мероприятий под наблюдением в долгосрочной фазе после трансплантации и требуют дальнейшего изучения [2]. Доказано улучшение выживаемости у пациентов с тяжелой гипоксемией, находящихся на долговременной кислородотерапии и получающих кислород во время сессий МР даже при нормальных уровнях сатурации (SaO_2) артериализированной крови. Среди пациентов, включенных в лист ожидания ТЛ, кратковременные программы МР с использованием техники Nordic Walking (скандинавская ходьба с лыжными палками) приводили к уменьшению одышки и дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой [3].

Таким образом, проблема проведения МР у пациентов, находящихся в листе ожидания, а также после проведения ТЛ является весьма актуальной. Актуальность разработки принципов МР и ранней активизации пациентов с заболеваниями легких в терминальной стадии после ТЛ высока. В настоящее время протоколы МР пациентов до и после ТЛ не разработаны.

Трансплантация легких — лечебный метод, который используется у пациентов с хроническими заболеваниями легких в терминальной стадии при неэффективности поддерживающего медикаментозного лечения. Согласно статистическим данным Национального института крови, сердца и легких с 1985 до 2010 г. в мире было выполнено 3519 односторонних (монологатеральных) и двусторонних (билатеральных) ТЛ. Первая успешная пересадка одного легкого пациенту с легочным фиброзом прошла в 1981 г. в г. Торонто (Канада). Спустя 5 лет там же провели первую удачную трансплантацию обоих легких. С 1988 по 2004 г. количество пересадок в мире увеличилось с 83 до 2000 в год. По данным Международного общества трансплантации сердца и легких, в настоящее время ежегодно выполняется около 3500 операций по пересадке легких. Рост их количества ограничивает прежде всего нехватка донорских органов.

В Республике Беларусь важнейшие шаги в освоении ТЛ были сделаны в 2010 г. Так, в 2010 г. в Минске открылся РНПЦ трансплантации органов и тканей, а с 2012 г. в 9-й городской клинической больницы (9 ГКБ) г. Минска существует единственное в Беларуси отделение торакальной хирургии и трансплантации легких. Считается, что в стране на 1 млн на-

селения есть потребность в 2 ТЛ в год, таким образом, расчетная потребность в республике составляет 20 ТЛ в год [4].

Ниже представлены клинические случаи.

П а ц и е н т у К. 74 лет с диагнозом «рак левого верхнедолевого бронха с врастанием в легочную артерию и легочную вену» 20 октября 2011 г. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова выполнена левосторонняя пневмонэктомия с экстракорпоральной верхней лобэктомией и ауто-трансплантацией нижней доли левого легкого. Признаков рецидива и отдаленных метастазов не выявлено. Пациент умер на 77-м году жизни от других заболеваний.

П а ц и е н т у З. 1955 г. р. с диагностированной опухолью левого верхнедолевого бронха с переходом на нижнедолевой до устья бронха шестого сегмента 1 февраля 2013г. в 9 ГКБ в отделении торакальной хирургии и трансплантации легких выполнена сублобарная ауто-трансплантация левого легкого. При гистологическом исследовании препарата получено морфологическое заключение «аденокарцинома с инвазией в легочную артерию». Метастазы опухоли выявлены в нижнем левом паратрахеальном лимфоузле и сегментарном лимфоузле. В краях отсечения препараты без опухолевого роста. Процесс стадирован как pT3N2M0 G3. Послеоперационный период протекал без осложнений [5].

В РНПЦ «Кардиология» 2 ноября 2016 г. бригадой молодых хирургов впервые проведена операция по трансплантации комплекса «сердце — легкие». Автор настоящей статьи, будучи доцентом кафедры кардиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» в 2018—2020 гг., работала в качестве врача-реабилитолога с пациенткой, перенесшей успешную ТЛ в 2018 г. Клинический протокол «Трансплантация легких (взрослое население)» утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13.02.2023 № 31 [6].

Трансплантация легких — это хорошо зарекомендовавший себя метод спасения жизни, предназначенный для улучшения качества жизни пациентов, страдающих терминальной стадией дыхательной недостаточности, которая не подлежит коррекции другими медицинскими или хирургическими вмешательствами. Значимость ТЛ подчеркивается данными

Международного реестра трансплантации торакальных органов, в котором имеются данные о 69 200 ТЛ у взрослых, выполненных до 30 июня 2018 г. По данным Сети закупок и трансплантации органов США и Научного регистра реципиентов трансплантатов, выживаемость реципиентов трансплантатов легких составляет 85 % в течение 1 года, 68 % в течение 3 лет и 55 % в течение 5 лет [7]. Наиболее частым показанием для трансплантации легких с 1995 по 2010 г. являлись лица, страдавшие ХОБЛ с наличием недостаточности альфа-1-антрипсина (34 %).

Основными клиническими проявлениями у пациентов с хроническими заболеваниями легких в терминальной стадии, ожидающих трансплантации, являются одышка, возникающая при физической нагрузке, дисфункция и атрофия скелетных мышц, уменьшение физической активности, снижение качества жизни, потребность в проведении кислородотерапии, нарушение функции и газообмена легких [2; 8—12]. Прогностическими факторами успеха МР у пациентов, ожидающих ТЛ независимо от основного заболевания, являются физическая активность и качество жизни [8].

При отборе пациентов с ХОБЛ для проведения ТЛ врачу необходимо руководствоваться классификацией GOLD (2011), предлагающей градацию по степени тяжести с оценкой частоты обострений, одышки и легочной функции с выделением групп низкого (стадии I, II) и высокого (стадии III, IV) риска; определением дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой и уровня индекса массы тела, а также использовать оценочный тест ХОБЛ (САТ) и опросник SF-36, что играет важную роль для оценки положительных изменений в показателях физической активности и качества жизни у пациентов с ХОБЛ после ТЛ [11]. Пациенты с доказанным хроническим заболеванием легких включаются в лист ожидания для проведения ТЛ, если, несмотря на поддерживающую медикаментозную терапию, наблюдается снижение показателя ОФВ₁ менее 50 % с прогнозом выживаемости в течение 2—3 лет [7].

Показания к проведению ТЛ: доказанная хроническая болезнь легких, прогрессирующая на этапах терапии; необратимая обструкция дыхательных путей (ОФВ₁ менее 25 % от должного уровня); хроническая гипоксемия (РаО₂ менее 55 мм рт. ст.); снижение

РаСО₂ при наличии кислородной поддержки; снижение функциональных нарушений по NYHA (III или IV функциональный класс); наличие достоверной внелегочной органной патологии.

Противопоказания к проведению ТЛ (абсолютные): злокачественная опухоль в течение последних 5 лет; неизлечимая внелегочная полиорганная недостаточность; болезнь коронарных артерий с наличием хронической сердечной недостаточности по левожелудочковому типу после аорто-коронарного шунтирования; деформация грудной клетки или спины; документированное отсутствие приверженности к лечению; активная зависимость (наркотическая, алкогольная, никотиновая).

Противопоказания к проведению ТЛ (относительные): возраст старше 65 лет; резкие нарушения функционального статуса с низким реабилитационным потенциалом; колонизация дыхательных путей высокоустойчивыми вирулентными бактериями (*mycobacterium tuberculosis*, fungi); механическая вентиляция; тяжелое ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²); низкий вес (индекс массы тела менее 18 кг/м²).

В настоящее время в активный лист ожидания ТЛ включаются пациенты с ХОБЛ, муковисцидозом, идеопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), идеопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ), лимфангиолойоматозом (ЛАМ), гангренозным легочным гистиоцитозом легких (ИГЛ), саркоидозом.

Оптимизация фармакотерапии и кислородных добавок, низкоинтенсивные и высокоинтенсивные тренировки всего тела или интервальные тренировки, а также тренировки с сопротивлением (или нервно-мышечной электростимуляцией) — важные методы тренировок для таких пациентов, чтобы снизить сердечно-сосудистые и вентиляционные нарушения. Тренировка инспираторных мышц и вибрация всего тела также являются целесообразными мероприятиями для некоторых пациентов [12].

У пациентов с терминальными стадиями прогрессирующих хронических заболеваний легких резко снижены шансы для проведения успешной ТЛ. Активная МР пациентов с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), респираторной поддержки позволяет подготовиться к ТЛ

у пациентов с острой дыхательной недостаточностью и прогрессирующим хроническим заболеванием легких и является реальной возможностью продлить жизнь пациентов. Так, у 66-летней пациентки с тяжелой формой COVID-19, индексом массы тела $31,2 \text{ кг/м}^2$, у которой в связи с тяжелым и необратимым поражением обоих легких была осуществлена двусторонняя ТЛ, проводили длительную механическую вентиляцию и ЭКМО, предоперационную и послеоперационную терапию высокими дозами глюкокортикостероидов. Пациентка на 4-й послеоперационный день проходила реабилитационные мероприятия, включающие в себя управление позой, технику очищения дыхательных путей, дыхательные тренировки, тренировку мышечной силы, ежедневную терапевтическую бронхоскопию и психологическую поддержку. ЭКМО была успешно прекращена на 5-й день. Физические функции пациента, мышечная сила и качество жизни улучшились. Хороший прогноз после реабилитации указывает на эффективность, целесообразность раннего реабилитационного вмешательства и его безопасность для пациентов после ТЛ [13].

Необходимы хорошо спланированные рандомизированные клинические исследования, а также оценка влияния тренировок на важные клинические показатели после ТЛ, в том числе время до выписки, отторжение трансплантата, инфекция, выживаемость и повторная госпитализация [14].

Пациенты с двусторонней ортотопической ТЛ по поводу COVID-19 нуждались в уникальном процессе реабилитации, так как испытывали значительные трудности с повседневной жизнью и функциональной мобильностью в течение всего периода до и после ТЛ, но прогрессивное улучшение функциональных показателей было возможно благодаря комплексной мультидисциплинарной программе реабилитации [15].

Факторами-предвестниками снижения физической активности в послеоперационном периоде являются возраст 75 лет и более, низкий уровень физической активности перед операцией и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ_1) меньше 70 %. Последние два фактора могут быть изменены с помощью предоперационной физиотерапии/реабилитации. Помимо ингаляционной тера-

пии, важнейшие техники в послеоперационном периоде основаны на применении различных дыхательных маневров в зависимости от типа нарушения легочной вентиляции (дыхание в согнутом положении, хаффинг, диафрагмальное дыхание, управляемый кашель, постуральный дренаж) [16].

Трансплантация легких не только спасает жизнь пациента, но и дает возможность стать более самостоятельным и вернуться к работе. Оценены перспективы трудоустройства, а также его влияние на качество жизни и физическую активность 67 реципиентов трансплантата легких Силезского центра сердечных заболеваний в Забже (Польша), перенесших ТЛ с периодом наблюдения в 6 мес. и более. Оценку физических возможностей проводили путем подъема по лестнице и с помощью теста 6-минутной ходьбы, также измеряли параметры спирометрии. 20 (31,7 %) пациентов из включенных в исследование были трудоустроены после ТЛ, 63,2 % из них работали полный рабочий день. Профессию сменили 2 пациента. Установлено, что пациенты с диагнозом «муковисцидоз» имеют самые высокие шансы найти работу после ТЛ. Статистический анализ показал, что во время 6-минутного теста ходьбы работающие пациенты смогли преодолеть большее расстояние, чем безработные (в среднем 556 м и 494 м соответственно) [17].

Таким образом, особенностями предтранспланционной подготовки пациентов с хроническими заболеваниями легких являются определение показаний к ТЛ, экспертно-реабилитационная диагностика пациентов, включение в лист ожидания ТЛ и составление индивидуальной программы медицинской реабилитации.

В ы в о д ы

1. В лист ожидания ТЛ включаются пациенты с хроническими заболеваниями легких, в том числе с ХОБЛ, муковисцидозом, ИЛФ, ИЛАГ, ЛАМ, ИКГЛ, саркоидозом, если, несмотря на поддерживающую медикаментозную терапию, наблюдается снижение показателя ОФВ_1 менее 50 % от должных величин с прогнозом выживаемости не менее 18 мес.

2. В ожидании ТЛ кандидаты на фоне приема базисной терапии основного заболевания могут участвовать в программах МР, включающих упражнения для укрепления мышц,

аэробные тренировки, питательную поддержку, социальную помощь, обучающие программы, методы экстракорпоральной мембранной оксигенации и Nordic Walking по показаниям.

3. Определению показаний к ТЛ должна предшествовать экспертно-реабилитационная диагностика пациентов с хроническими заболеваниями легких с оценкой функциональных нарушений, ограничений жизнедеятельности, реабилитационного потенциала, дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой и/или максимальное потребление кислорода ($VO_2 \max$), ИМТ, среднее давление в легочной артерии, анкетирование (MRC, SF-36).

4. Трансплантация легких подлежат пациенты с хроническими заболеваниями легких в возрасте менее 65 лет, имеющие ИМТ 20 кг/м^2 и более, вторичную легочную гипертензию (среднее давление в легочной артерии — 26 мм рт. ст. и выше), уровни $ОФВ_1$ — $20\text{—}40\%$ от должных величин (д. в.), общая емкость легких — на 120% выше д. в., диффузионная способность легких ($ДЛ_{CO}$) на 20% выше д. в., положительный реабилитационный потенциал.

5. Раннее послеоперационное ведение пациентов после ТЛ включает иммуносупрессию, борьбу с инфекцией, стабилизацию функции внешнего дыхания, раннюю активизацию.

Основными принципами МР у пациентов с хроническими заболеваниями легких до и после проведения ТЛ являются этапность, преемственность, непрерывность, комплексность.

6. Индивидуальные программы МР должны иметь длительность $12\text{—}16$ нед. и более, включать $2\text{—}3$ сессии в неделю. Основными аспектами индивидуальной программы реабилитации пациента являются лечебная физкультура (комплексы лечебной гимнастики в зависимости от уровня реабилитационного потенциала, с включением статических и динамических дыхательных упражнений, упражнений на выработку силы и выносливость мышц верхних и нижних конечностей, использованием дыхательных тренажеров и приспособлений, дозированной ходьбы, интервальные гипоксические тренировки с использованием тренажера Фролова); интервальные и/или непрерывные физические тренировки на велоэргометре и/или беговой дорожке; психокоррекция и обучение пациентов; питательная

поддержка; дополнительные методы (экстракорпоральная мембранная оксигенация и Nordic Walking); методы физической реабилитации в послеоперационном периоде (дыхание в согнутом положении, хаффинг, диафрагмальное дыхание, управляемый кашель, постуральный дренаж), социальная помощь.

7. Для оценки эффективности программ МР пациентов до и после ТЛ оцениваются следующие параметры: кардионагрузочный тест ($VO_2 \max$, VE/VCO_2), дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой, бодиплетизмография ($ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$, $ОЕЛ$), исследование $ДЛ_{CO}$, оценка одышки по шкалам MRC, Борга, оценка интегральных показателей качества жизни с использованием опросника SF-36.

Контактная информация:

Лицкевич Лариса Владимировна — к. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220053, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 258-88-23.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Pulmonary rehabilitation and physical interventions / Th. Troosters [et al.] // Physiother Can. — 2023. — Vol. 75, № 4. — P. 350—356.*
2. *Langer, D. Rehabilitation in Patients before and after Lung Transplantation / D. Langer // Eur. Respir. Rev. — 2023. — Vol. 32. — P. 168.*
3. *Verleden, G. M. Lung transplantation for COPD. Pulmonary emphysema / G. M. Verleden, J. Gottlieb // Eur. Respir. Rev. — 2023. — Vol. 32. — P. 167.*
4. *Павлович, О. В. Трансплантация легких в Республике Беларусь / О. В. Павлович [и др.] // I Международный конгресс кардиологов и терапевтов : сб. науч. тр., Минск, 12—13 мая 2016 г. / под ред. Н. П. Митьковской. — Минск, 2016. — С. 203—205.*
5. *Первый опыт сублобарной аутотрансплантации легкого РБ [Электронный ресурс] / Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии. — Режим доступа: <https://www.msths.by/services/transplantatsiya/legkikh/>. — Дата доступа: 13.10.2024.*
6. *Клинический протокол «Трансплантация легких (взрослое население)» [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 13 февр. 2023 г., № 31 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. — Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22339846p>. — Дата доступа: 13.10.2024.*
7. *Kumar, A. Lung Transplantation / A. Kumar, S. Sharma, F. Anjum // Stat. Pearls Publishing. — 2024. — Vol. 1, № 22. — P. 1—71.*
8. *Exercise training for lung transplant candidates and recipients : a systematic review / E. Hume [et al.] // Eur. Respir. Rev. — 2020. — Vol. 29, № 58. — P. 200053.*

9. *Employment after lung transplantation in Poland — a single center study* / M. Ochman [et al.] // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. — 2019. — Vol. 32, № 3. — P. 379—386.

10. *The effectiveness of pulmonary rehabilitation in connection with lung transplantation in Hungary* / M. Kerti [et al.] // *Ann. Palliat. Med.* — 2021. — Vol. 10, № 4. — P. 3906—3915.

11. *A Review of Lung Transplantation and Its Implications for the Acute Inpatient Rehabilitation Team* / K. Hatt [et al.] // *PM. R.* — 2017. — Vol. 9, № 3. — P. 294—305.

12. *Provider-Documented Dyspnea in Intensive Care Unit After Lung Transplantation* / T. Sato [et al.] // *Transplant Proc.* — 2022. — Vol. 54, № 8. — P. 2337—2343.

13. *Early rehabilitation after lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) of COVID-19 patient : a case report* / L. Mao [et al.] // *Ann. Transl. Med.* — 2021. — Vol. 9, № 6. — P. 512.

14. *Exercise training for lung transplant candidates and recipients : a systematic review* / E. Hume [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* — 2020. — Vol. 29. — P. 158.

15. *Rehabilitation Characteristics and Outcomes for Lung Transplantation for COVID-19: A Case Series* / M. J. Clancy [et al.] // *Phys. Ther.* — 2023. — Vol. 103, № 5. — P. 103—105.

16. Пульмореабилитация в программах ускоренного восстановления постоперационных больных / Ф. Ю. Мухарлямов [и др.] // *Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация*. — 2015. — № 15 (116) — 16 (117). — С. 71—76.

17. *Employment after lung transplantation in Poland — a single center study* / M. Ochman [et al.] // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. — 2019. — Vol. 32, № 3. — P. 379—386.

Поступила 01.07.2024

Принята к печати 14.10.2024



И. Н. КУГАЧ

ПРОВЕДЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ АККРЕДИТАЦИИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РАМКАХ АДМИНИСТРАТИВНОЙ ПРОЦЕДУРЫ

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

Рассматриваются вопросы проведения административной процедуры по медицинской аккредитации. Представлен обзор нормативной правовой базы, регламентирующей проведение административной процедуры в Республике Беларусь. Приводятся основные несоответствия, выявленные в государственных организациях здравоохранения, по результатам проведения административной процедуры.

Ключевые слова: медицинская аккредитация, административная процедура, заинтересованное лицо, решение, установление соответствия.

This article discusses the issues of carrying out the administrative procedure for medical accreditation. An overview of the regulatory legal framework governing the conduct of administrative procedures in the Republic of Belarus is presented. The main inconsistencies identified in government healthcare organizations based on the results of the administrative procedure are presented.

Key words: medical accreditation, administrative procedure, interested party, decision, compliance.

HEALTHCARE. 2024; 12: 49—53

MEDICAL ACCREDITATION OF STATE HEALTHCARE ORGANIZATIONS WITHIN THE FRAMEWORK OF THE ADMINISTRATIVE PROCEDURE

I. N. Kuhach

Медицинская аккредитация государственных организаций здравоохранения проводится в виде административной процедуры «Получение свидетельства о соответствии государственной организации здравоохранения базовым критериям медицинской аккредитации, внесение в него изменений» (далее — административная процедура).

Особенности нормативного правового регулирования административной процедуры

1. Закон Республики Беларусь от 28 октября 2008 г. № 433-З «Об основах административных процедур» содержит термины, определяет сферу действия, правовое регулирование отношений, возникающих при осуществлении административных процедур; основные принципы осуществления административных процедур и т. д.

2. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 29 июля 2022 г. № 499 «Об изменении постановлений Совета Министров Республики Беларусь».

3. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 25 января 2024 г. № 60 «Об изменении постановлений Совета Министров Республики Беларусь от 13 мая 2021 г. № 269 и от 24 сентября 2021 г. № 548».

В постановление Совета Министров Республики Беларусь от 13 мая 2021 г. № 269 «О медицинской аккредитации организаций здравоохранения» внесены следующие изменения. Новые термины и определения:

- подразделение заинтересованного лица — выделенная в штатном расписании структурная часть заинтересованного лица, в том числе обособленная структурная часть, выполняющая одну или несколько функций организации здравоохранения;

- самоаккредитация — деятельность заинтересованного лица по предварительной оценке соответствия критериям медицинской аккредитации, которая проводится им самостоятельно.

Также уполномоченный орган вправе привлекать иных специалистов для установления соответствия заинтересованного лица критериям медицинской аккредитации, в том числе специалистов органов и учреждений, осуществляющих государственный санитарный надзор.

Установление соответствия критериям медицинской аккредитации осуществляется уполномоченным органом в отношении

каждого подразделения заинтересованного лица, определенного заинтересованным лицом, на основании анализа документов и сведений, представленных заинтересованным лицом.

Установление соответствия подразделения заинтересованного лица критериям медицинской аккредитации определяется как достижение его полного соответствия критериям медицинской аккредитации по профилю заболеваний, состояниям, синдромам.

Заинтересованному лицу, признанному соответствующим базовым критериям медицинской аккредитации, выдается свидетельство о соответствии государственной организации здравоохранения базовым критериям медицинской аккредитации (далее — свидетельство) на определенный срок при условии достижения пороговых значений: 50—69 % — 1 год; 70—89 % — 3 года; 90—100 % — 5 лет.

В отношении заинтересованного лица, признанного не соответствующим базовым критериям медицинской аккредитации, уполномоченным органом принимается решение об отказе в выдаче свидетельства о соответствии базовым критериям по следующим основаниям:

- недостижение минимального порогового значения соответствия базовым критериям;

- недостижение полного соответствия базовым критериям медицинской аккредитации по профилю заболеваний, состояниям, синдромам по всем заявленным подразделениям заинтересованного лица;

- предусмотренным в абзацах втором и третьем ст. 25 Закона Республики Беларусь от 28 октября 2008 г. № 433-З «Об основах административных процедур»:

- 1) если заинтересованным лицом представлены документы и (или) сведения, не соответствующие требованиям законодательства, в том числе подложные, поддельные или недействительные документы;

- 2) в иных случаях, предусмотренных законодательными актами и постановлениями Совета Министров Республики Беларусь.

В случае отказа в выдаче свидетельства уполномоченный орган не позднее пяти рабочих дней со дня принятия соответствующего решения направляет в местные исполнительные и распорядительные органы, Министерство здравоохранения, заинтересованному лицу информацию о результатах проведения медицинской аккредитации.

После получения информации об отказе в выдаче свидетельства заинтересованное лицо по согласованию с местными исполнительными и распорядительными органами, Министерством здравоохранения:

- в течение 1 мес. формирует план по устранению выявленных несоответствий критериям медицинской аккредитации;

- обеспечивает принятие мер по устранению выявленных несоответствий критериям медицинской аккредитации.

Заинтересованное лицо после устранения выявленных несоответствий критериям медицинской аккредитации повторно обращается в уполномоченный орган не позднее 6 мес. после вынесения решения об отказе в выдаче свидетельства и подает документы и сведения, актуальные на дату подачи заявления: сведения об используемой медицинской технике по форме, устанавливаемой Министерством здравоохранения; копию штатного расписания; сведения о показателях укомплектованности специалистами с высшим и средним специальным медицинским образованием по форме, устанавливаемой Министерством здравоохранения; отчет о результатах самоаккредитации в произвольной форме.

При принятии уполномоченным органом решения о выдаче свидетельства о соответствии базовым критериям в отношении отдельных подразделений заинтересованного лица, по которым ранее было принято решение об отказе в его выдаче, срок выдаваемого свидетельства о соответствии базовым критериям соответствует сроку действия свидетельства о соответствии базовым критериям, ранее выданного заинтересованному лицу.

Изменения в постановление Совета Министров Республики Беларусь от 24 сентября 2021 г. № 548 «Об административных процедурах, осуществляемых в отношении субъектов хозяйствования», которым утвержден Единый перечень административных процедур, осуществляемых в отношении субъектов хозяйствования, определяют наименование административной процедуры, орган-регулятор, уполномоченный орган, срок осуществления административной процедуры, вид платы, взимаемой при осуществлении административной процедуры. В соответствии с п. 9.14 и подпунктом 9.14.1 установлено:

— орган-регулятор — Министерство здравоохранения;

— уполномоченный орган — государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения»;

— срок осуществления административной процедуры — 3 мес.;

— размер платы, взимаемой при осуществлении административной процедуры, — бесплатно;

— срок действия документов, выдаваемых при осуществлении административной процедуры, — 1 год, 3 года, 5 лет.

4. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 февраля 2024 г. № 20 «Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29 апреля 2022 г. № 40» определяет регламент административной процедуры, также документы и формы, представляемые заинтересованным лицом для осуществления административной процедуры:

— заявление;

— сведения об используемой медицинской технике по форме, устанавливаемой Министерством здравоохранения;

— копию штатного расписания;

— сведения о показателях укомплектованности специалистами с высшим и средним медицинским образованием по форме, устанавливаемой Министерством здравоохранения;

— отчет о результатах самоаккредитации в произвольной форме.

Заинтересованное лицо за 1 мес. до подачи заявления в уполномоченный орган проводит самоаккредитацию. Перечень подразделений, подлежащих базовой медицинской аккредитации, заинтересованное лицо определяет по согласованию с местными исполнительными и распорядительными органами.

Административная процедура проводится по заявительному принципу заинтересованным лицом (государственная организация здравоохранения).

Краткое описание процесса административной процедуры представлено на рисунке.

Подача документов и сведений осуществляется при личном обращении руководителя

организации здравоохранения или уполномоченного лица на бумажном носителе согласно графику проведения самоаккредитации и обращения государственных организаций здравоохранения за получением свидетельства о соответствии базовым критериям медицинской аккредитации, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 января 2024 г. № 123 «Об оценке соответствия базовым критериям медицинской аккредитации».

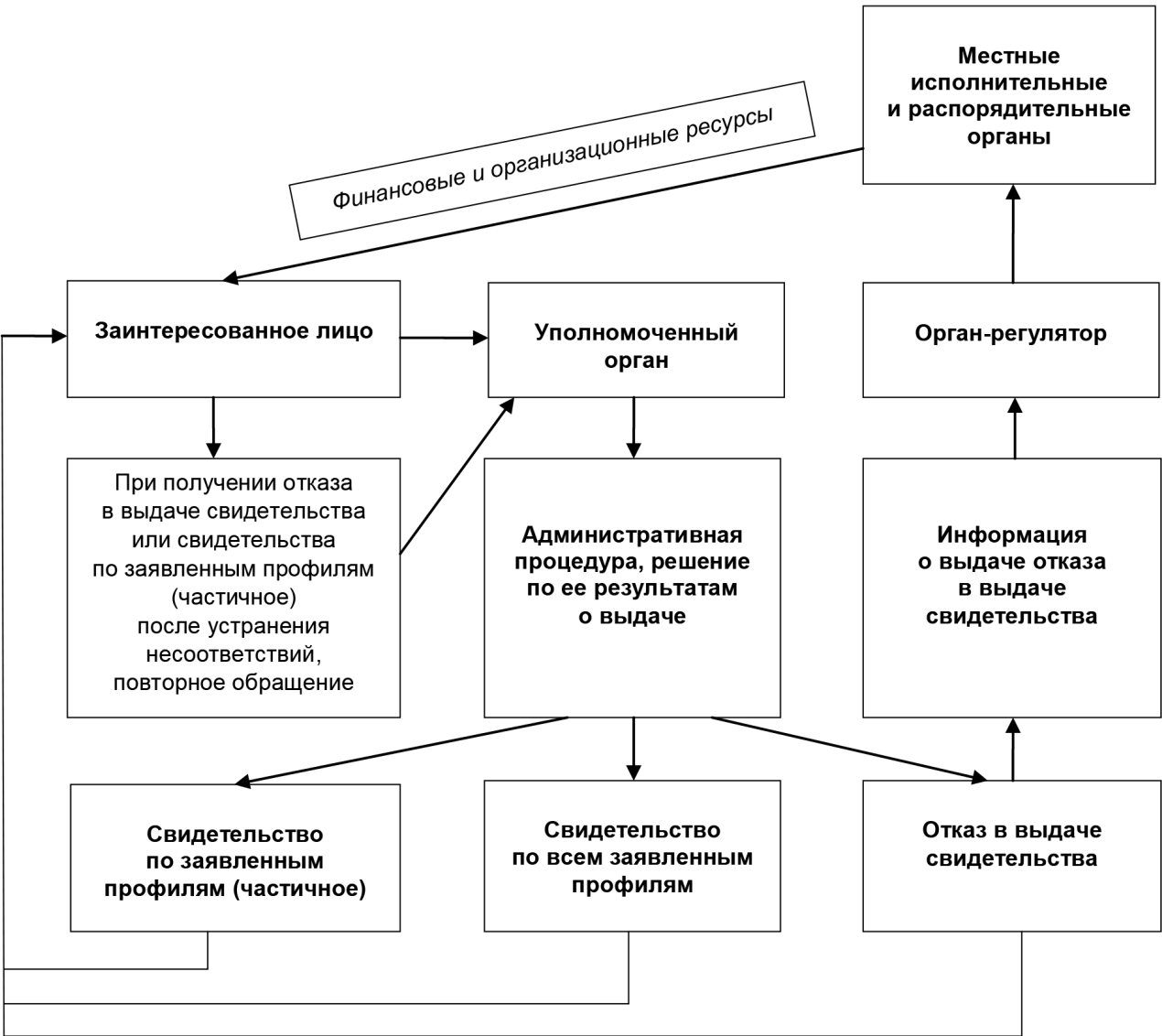
Уполномоченный орган по результатам проведенной оценки соответствия организации здравоохранения и ее структурных подразделений критериям базовой медицинской аккредитации выносит решение о выдаче свидетельства или об отказе в выдаче свидетельства, устанавливает срок его действия в соответствии с требованиями законодательства.

Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 25 января 2024 г. № 60 «Об изменении постановлений Совета Министров Республики Беларусь от 13 мая 2021 г. № 269 и от 24 сентября 2021 г. № 548» устанавливает, что государственным организациям здравоохранения, подчиненным Министерству здравоохранения, местным исполнительным и распорядительным органам, не прошедшим повторно в установленном порядке медицинскую аккредитацию на соответствие базовым критериям медицинской аккредитации, прекращается выделение финансирования из республиканского или местного бюджета на следующий финансовый год на текущие расходы (за исключением коммунальных услуг) на оказание видов медицинской помощи по профилям заболеваний, состояниям, синдромам, на которые отсутствует свидетельство.

Основные несоответствия, выявленные по результатам проведения административной процедуры:

— отсутствие локальных правовых актов, регламентирующих организацию лечебных процессов, либо отсутствие их актуализации в соответствии с требованиями нормативных правовых актов; недостаточная адаптация под условия в конкретной организации здравоохранения;

— недостаточная организация работы по наставничеству, формальный подход к организации и проведению;



Организация процесса административной процедуры

- недостаточная организация работы по обучению медицинских работников оказанию экстренной и неотложной помощи, проведению экспертизы временной нетрудоспособности, работе с оборудованием и др.;
- имеются нарушения в выполнении нормативов времени передачи вызова бригады скорой медицинской помощи;
- не обеспечена работа в сменном режиме диагностических служб, врачей-специалистов при оказании помощи амбулаторным пациентам;
- не определен порядок направления пациентов в случае поломки оборудования, отсутствия специалистов, диагностического оборудования в учреждении здравоохранения;
- не организована выписка электронного рецепта, врачи не обеспечены электрон-

- ной цифровой подписью: на рабочем месте врачей-специалистов не организована работа в медицинской информационной системе в полном объеме;
- табель оснащения не соответствует фактическому наличию оборудования и изделий медицинского назначения в структурных отделениях;
- должностные инструкции не содержат квалификационных требований, несвоевременно актуализируются при изменении законодательства, имеются нарушения в порядке ознакомления сотрудников;
- имеются недостатки в организации и проведении оценки качества медицинской помощи;
- не определяется перечень экстренных клиничко-лабораторных исследований

с указанием минимальных и максимальных сроков их проведения;

— рассмотрение обращений граждан не выделено в отдельное делопроизводство, ведется не в соответствии с требованием законодательства;

— выявлены нарушения при организации и проведении учета индивидуальных доз облучения работника;

— не обеспечивается розничная реализация лекарственных средств населению на фельдшерско-акушерских пунктах;

— отсутствует разрешение на осуществление работ с условно-патогенными микроорганизмами и патогенными биологическими агентами в клиничко-диагностической лаборатории;

— не проводится внутрилабораторный контроль в клиничко-диагностической лаборатории, не принимается участие в программе (программах) межлабораторных сличений в отношении проводимых исследований;

— квалификация медицинских работников не соответствует условиям оказания медицинской помощи;

— в сумке-укладке выездных патронажных служб хосписов отсутствуют инъекционные наркотические анальгетики и бензодиазепины, врачи осуществляют выезды к пациентам без медицинской сестры, выезды бригады выездной патронажной службы не подтверждены, в учреждениях отсутствует информация для пациентов о времени консультативного амбулаторного приема;

— не созданы условия для получения, хранения, использования в учреждениях психотропных и наркотических препаратов (дома ребенка, небольшие реабилитационные центры);

— медицинская техника, находящаяся в эксплуатации, обеспечена техническим обслуживанием и (или) ремонтом не в полном объеме;

— не обеспечиваются условия, позволяющие лицам с ограниченными возможностями получать медицинские услуги наравне с другими пациентами: недостаточно парковочных мест, недостаток освещенности, требуется замена входных дверей и т. д.;

— автомобили скорой помощи не в полном объеме соответствуют требованиям класса С или В;

— автомобили скорой помощи не полностью оснащены оборудованием и средствами транспортировки; отсутствуют аппараты радиосвязи, в том числе транкинговой;

— не во всех организациях здравоохранения в полной мере обеспечены условия для формирования и ведения электронных медицинских документов;

— отсутствует достаточное количество моечно-дезинфекционных машин и шкафов для асептического хранения эндоскопического оборудования;

— не обеспечено соответствие помещений и созданных в них условий требованиям законодательства в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Контактная информация:

Кугач Ирина Николаевна — зав. 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.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 19.11.2024

Принята к печати 21.11.2024



Ф. Н. КАРПЕНКО, В. Ф. ЕРЕМИН

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ГЕПАТИТА В, ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО У ДОНОРОВ КРОВИ

Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

Цель исследования. Определить распространенность маркеров парентерального вирусного гепатита В у доноров крови и ее компонентов в Республике Беларусь.

Материал и методы. В исследование был включен 61 образец сывороток/плазмы крови, собранных от доноров из всех регионов страны. Все образцы были исследованы методами ХЛИА/ИФА и ПЦР на наличие маркеров вируса гепатита В.

Результаты. Как показали проведенные исследования, из 61 секвенированного образца 58 (95,1 %) относились к генотипу D, 3 (4,9 %) — к А. Генотип D в 47 (81,1 %) случаях был представлен подгенотипом D2, в 5 (8,6 %) образцах был выявлен подгенотип D1, в 5 (8,6 %) — D3, в 1 (1,7 %) пробе выявили подгенотип D4; все образцы генотипа А относились к подгенотипу А2. Все последовательности ДНК подгенотипов D1 и D3 были отнесены к подтипу аyw2, D4 — к аyw3, большинство проб подгенотипа D2 были подтипа аyw3, по 1 образцу было отнесено к подтипу аyw2 и аyw4. Все последовательности ДНК подгенотипа А2 относились к подтипу adw2.

Заключение. Выявленные у доноров варианты вируса гепатита В при филогенетическом анализе находились в одном кластере с ранее описанными последовательностями из Беларуси, что указывает на то, что эпидемиологический процесс по гепатиту В в стране поддерживается за счет местных «домашних» вирусов.

Ключевые слова: доноры, сыворотка/плазма крови, ИХЛ/ИФА, ПЦР, секвенирование, филогенетический анализ.

Objective. To determine the prevalence of markers of parenteral viral hepatitis B in donors of blood and its components in the Republic of Belarus.

Materials and methods. The study included 61 blood serum/plasma samples collected from donors from all regions of the country. All samples were examined by CLIA/ELISA and PCR for the presence of hepatitis B virus markers.

Results. As studies have shown, out of 61 sequenced samples, 58 (95.1 %) belonged to genotype D, and 3 (4.9 %) to A. Genotype D in 47 (81.1 %) cases was represented by the D2 subgenotype, in 5 (8.6 %) samples, the D1 subgenotype was detected, in 5 (8.6 %) — D3 and in 1 (1.7 %) sample the D4 subgenotype was detected, all samples of genotype A belonged to the A2 subgenotype. All DNA sequences of the D1 and D3 subgenotypes were assigned to the ayw2 subtype, D4 — to the ayw3 subtype, most samples of the D2 subgenotype were of the ayw3 subtype, and one sample each was assigned to the ayw2 and ayw4 subtypes. All DNA sequences of the A2 subgenotype belonged to the adw2 subtype.

Conclusion. The HBV variants identified in donors during phylogenetic analysis were in the same cluster with previously described sequences from Belarus, which indicates that the epidemiological process of hepatitis B in the country is supported by “local domestic” viruses.

Key words: donors, blood serum/plasma, CLIA/ELISA, PCR, sequencing, phylogenetic analysis.

HEALTHCARE. 2024; 12: 54—65

MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISATION OF HEPATITIS B VIRUS DETECTED FOR THE FIRST TIME IN BLOOD DONORS

F. N. Karpenko, V. F. Eremin

Инфицирование вирусом гепатита В (ВГВ; HBV — hepatitis B virus) по-прежнему представляет огромную проблему для здоровья, несмотря на введение вакцины против ВГВ в конце 1990-х гг. С момента открытия заболевания до начала XXI в. во всем мире было зарегистрировано около 2 млрд случаев заболевания, причем более 400 млн таких когорт переросли в хронических носителей ВГВ [1]. Из-за значительного генетического разнообразия ВГВ подразделяется на 10 генотипов (А—J) с межгрупповыми вариантами 7,5 % [2].

Помимо Е и G, все генотипы подразделяются на 25 субгенотипов с вариабельностью аминокислот 4 % [3; 4]. Генотипы ВГВ распределяются по-разному в зависимости от географического положения: HBV-B, HBV-C и HBV-E наиболее распространены в Океании и Восточной Азии, тогда как HBV-E — в Центральной и Западной Африке. HBV-F и HBV-H встречаются только на Аляске и в Латинской Америке. Напротив, HBV-D представляет собой глобальную пандемию. В Австралии, Европе, Индонезии, Северной Африке и Западной Азии HBV-D1

является наиболее распространенным вирусом, тогда как HBV-D2 встречается в Албании, Японии, Малайзии, Северо-Восточной Европе, России и Великобритании [5—9].

Прогрессирование и естественное течение заболевания неодинаковы для разных генотипов ВГВ. Последнее может сделать лечение ВГВ очень сложным, поскольку эффективность известных терапевтических препаратов становится неэффективной против определенных генотипов и новых генотипических вариантов [3; 4]. Таким образом, во всем мире существует большая потребность в генотипической информации и исследованиях людей, инфицированных ВГВ [9].

Донорство является «индикатором» эпидемиологического процесса по вирусным гепатитам В, С и ВИЧ-инфекции, поскольку, как правило, при тестировании донорской крови выявляются пациенты с острыми формами вышеуказанных инфекций [10—14]. В этой связи тестирование образцов сыворотки/плазмы крови на инфекции, передаваемые при трансфузиях крови, является важнейшим элементом биологической безопасности, а безопасность запасов крови является элементом национальной безопасности Республики Беларусь. С 2020 г. в стране введено обязательное двойное тестирование заготавливаемой крови и ее компонентов с использованием серологических (ХЛИА и ИФА) и молекулярно-биологических ПЦР (NAT-технологии). К диагностическим наборам, которые используют в службе крови, предъявляются повышенные требования по чувствительности и специфичности с целью максимального снижения риска инфицирования реципиентов крови, ее компонентов. В этой связи проведение входного контроля качества тест-систем, поступающих в лаборатории учреждений службы крови, проверка качества работы сотрудников этих лабораторий, а также осуществление внешнего контроля качества и межлабораторных сличительных испытаний становятся приоритетными задачами в системе биологической безопасности.

Учитывая высокую генетическую изменчивость ВИЧ, ВГВ и ВГС (вирус гепатита С) определение генотипов/подгенотипов/подтипов этих вирусов и создание на их основе контролей для серологических и молекулярно-биологических исследований становится важной и ответственной задачей.

В РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий проводятся исследования по генотипированию вирусов, передающихся через кровь, в первую очередь ВИЧ, ВГВ и ВГС и некоторых других. На основании проведенных исследований в рамках Государственной программы «Научные технологии и техника» на 2021—2025 годы в центре была разработана и зарегистрирована в РУЦ «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» панель сывороток крови, содержащих и не содержащих HBsAg, «Панель HBsAg» № ИМ-7.115699.

В настоящей статье приводятся данные по генотипированию ВГВ и определению мутаций в геноме вируса.

Материал и методы

Для тестирования на маркеры ВГВ методами ХЛИА/ИФА и ПЦР использовали сыворотку/плазму крови (61 образец), полученную от доноров крови. Возраст пациентов варьировал от 20 до 58 лет; 28 образцов было от лиц женского пола, 33 пробы — от мужчин.

HBsAg выявляли с использованием коммерческой тест-системы ХЛИА Architect HBsAg Qualitative II Reagent Kit (Abbott, США). Подтверждение положительного результата проводили с использованием набора Architect HBsAg Qualitative II Confirmatory Reagent Kit (Abbott, США), ИФА «Вектор В-HBs-антиген» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия).

Полимеразную цепную реакцию в количественном варианте по определению ДНК ВГВ осуществляли на тест-системах «Реал-Бест ДНК ВГВ (количественный)» (ЗАО «Вектор-Бест»).

Синтез специфических пар праймеров к участкам Р и S генома ВГВ был осуществлен в ОДО «Праймтех», г. Минск.

Выделение вирусных РНК/ДНК из образцов сыворотки/плазмы крови выполняли с использованием комплекта реагентов для выделения нуклеиновых кислот (НК) (ЗАО «Вектор-Бест») и комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РНК-преп» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Все манипуляции проводили согласно инструкциям, прилагаемым к наборам.

Аmplифицированные фрагменты ДНК анализировали в 2%-м агарозном геле. Электрофорез проводили при 10 В/см геля

в ТРИС-ацетатном буфере, pH — 8,0. ДНК визуализировали с помощью геледокументирующей системы Vitran Photo (компания Биоком», Россия). Размер фрагмента определяли по отношению к маркеру молекулярных весов 100—1000 п. н. (Fermentas, Литва).

Для секвенирования генома ВГВ были подобраны консервативные участки в области участков Р и S и к ним синтезированы пары праймеров, которые позволяли осуществить генотипирование ВГВ (p1: 5_-CCTGCTGGTGGCTCCAGTTC-3_ в положении 55—76 и pR5: 5_-GGTTGCGTCAGCAAACACTTG-3_ в положении 1197—1178); для гнездовой ПЦР использовали пару праймеров: p4 5_-СТСААТАСССГСАГАГТСТАГАСТ-3_ в положении 230—254 и pR2: 5_-AAAGCCCAAAAGACCCACAAT-3_ в положении 1017—997 (рис. 1).

Состав ПЦР-смеси для проведения реакции в 25 мкл: 1 × ПЦР = буфер, MgCl₂ — 1,5 мМ, смесь трифосфатов — 0,2 мМ, праймеры — по 1 ртол/л каждого, Taq-полимераза — 1,0 Ед, кДНК — 2 мкл. Режим амплификации: 95 °С — 5 мин; 95 °С — 15 с; 50 °С — 30 с; 72 °С — 1 мин (35 повторов); 72 °С — 5 мин.

Электрофорез полученных и очищенных после секвенирующей ПЦР фрагментов ДНК ВГС, ВГВ проводили на генетическом анализаторе AB 3500 (США).

Филогенетический анализ полученных фрагментов ДНК ВГВ и ВГС был проведен с использованием компьютерных программ Sequencing Analysis v.6.0, BioEdit, SeqScape v3.0, MEGAX и Genious 8.1. Филогенетические деревья строили с применением алгоритма ML (maximum likelihood) в программе PHYLML. Для расчета статистической достоверности кластеров использовали тест SH-aLRT. Достоверными считали кластеры с узлом поддержки ≥ 0,9.

Мутации в геноме ВГВ по участкам S и Р определяли с использованием программ geno2pheno.org, hiv-grade.de, hivdb.stanford.edu.

Результаты и обсуждение

Как показали проведенные исследования из 61 секвенированного образца 58 (95,1 %) относились к генотипу D, 3 (4,9 %) — к А. Генотип D в 47 (81,1 %) случаях был представлен подгенотипом D2, в 5 (8,6 %) образцах был выявлен подгенотип D1, в 5 (8,6 %) — D3, в 1 (1,7 %) пробе выявили подгенотип D4; все

образцы генотипа А относились к подгенотипу А2 (рис. 2).

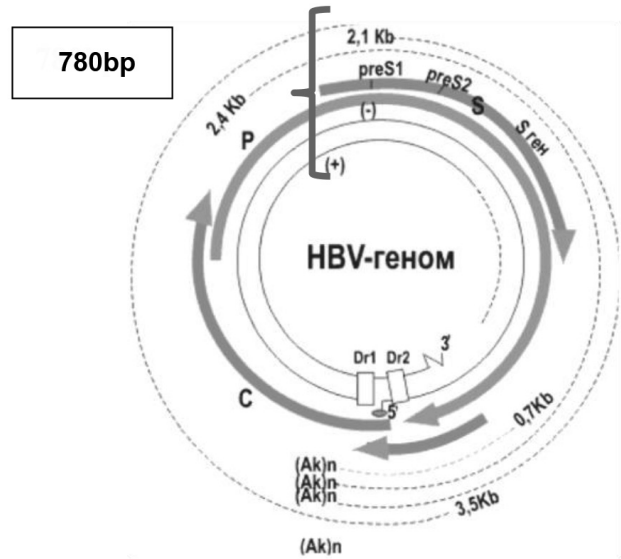


Рис. 1. Схема расположения праймеров к участкам Р и S генома ВГВ

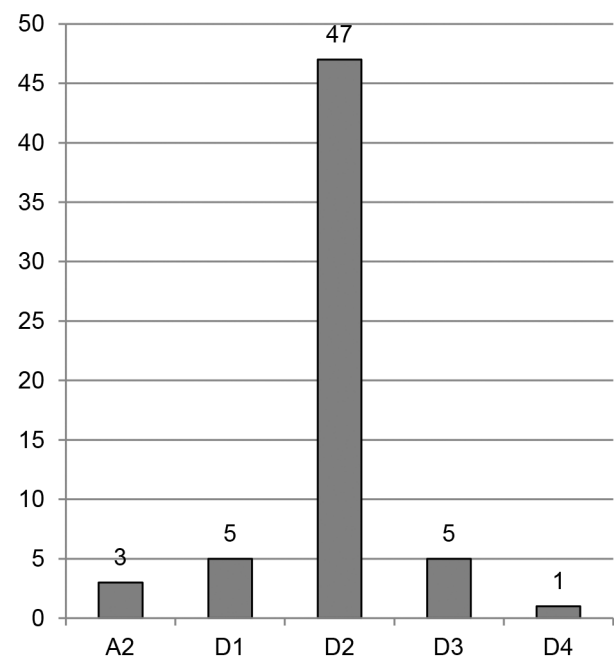


Рис. 2. Подгенотипы вируса гепатита В, обнаруженные у доноров крови

На следующем этапе исследований нами был проведен филогенетический анализ последовательностей ДНК секвенированных образцов подгенотипа D1. Исследования показали, что образцы образывали пять независимых кластеров и располагались на филогенетическом дереве с образцами из Беларуси, ранее описанными нами, а также с последовательностями из Ирана, Индии, Турции и Пакистана (рис. 3).

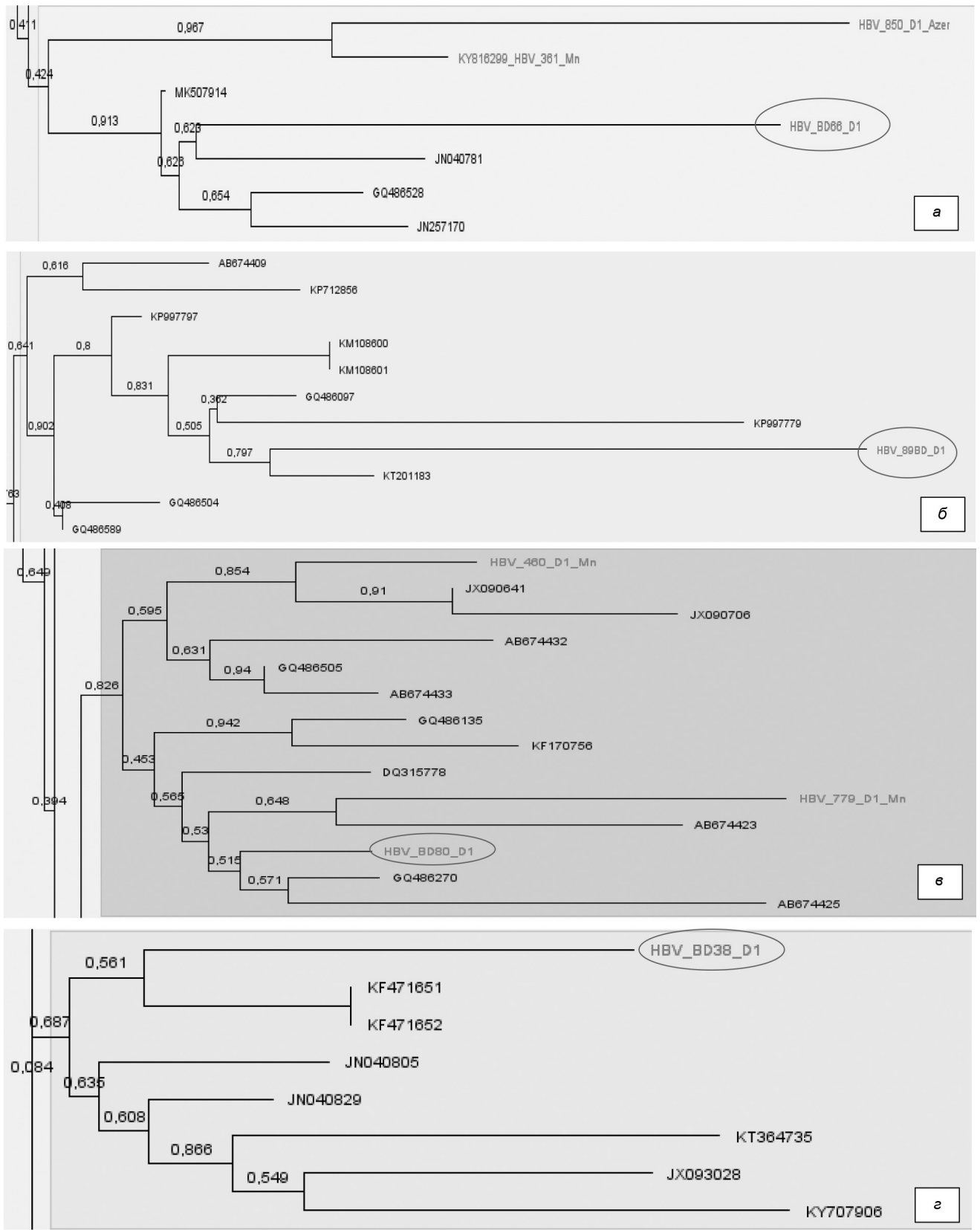


Рис. 3. Филогенетический анализ подгенотипа D1, выявленного у доноров крови (начало, окончание на с. 58)

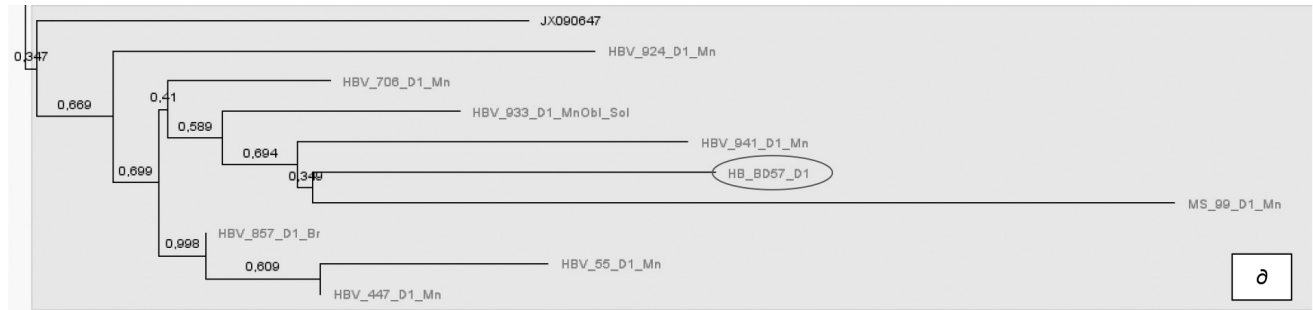


Рис. 3. Филогенетический анализ подгенотипа D1, выявленного у доноров крови (окончание, начало на с. 57)

Проведенные исследования по определению подтипа вируса показали, что все образцы относились к подтипу ауw2 подгенотипа D1 (рис. 4).

Вирусы подгенотипа D2, как указывалось выше, были представлены более широко: 47 (82,5 %) образцов. Все последовательности ДНК ВГВ подгенотипа D2 формировали 18 кластеров (рис. 5). Как показали наши исследования, образцы ВГВ, изолированные от доноров, в основном располагались с по-

следовательностями из Беларуси, описанными ранее, а также с образцами из США (рис. 5, а), с пробами из России (рис. 5, б, в), из Сербии, США и России (рис. 5, г), с последовательностями из Японии (рис. 5, е) и из Испании (рис. 5, з).

При определении подтипов у подгенотипа D2 было установлено, что большинство образцов относится к подтипу ауw3, образец HBV_28BD_D2 является подтипом ауw2, а проба HBV_8BD_D2 — ауw4 (рис. 6).

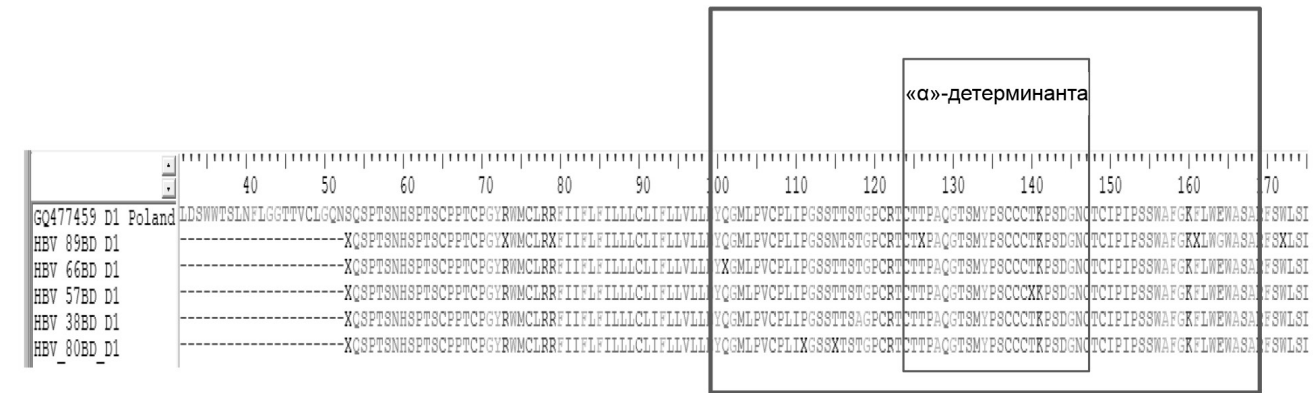


Рис. 4. Подтипы подгенотипа D1, выявленного у доноров крови

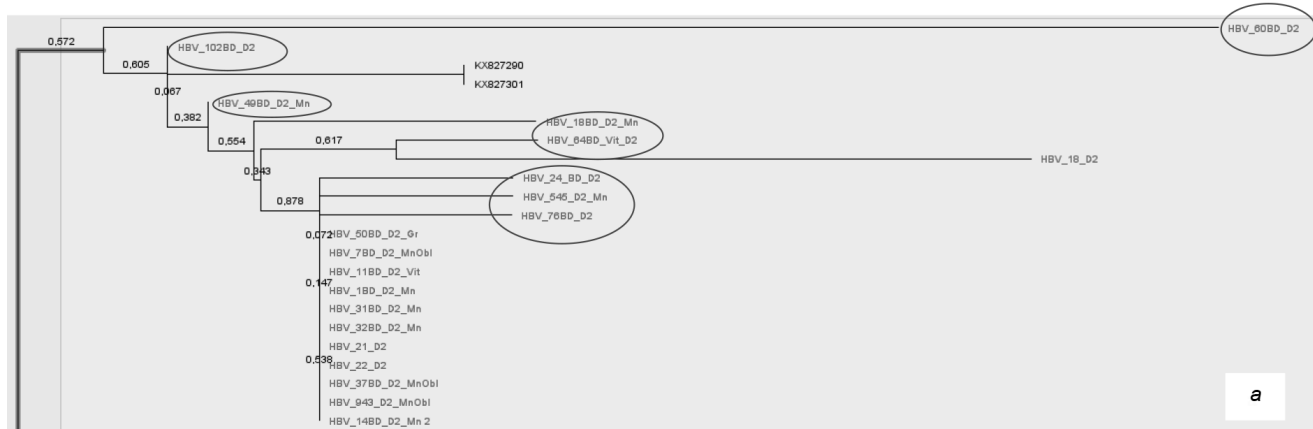


Рис. 5. Филогенетический анализ подгенотипа D2, выявленного у доноров крови (начало, продолжение на с. 59–60)

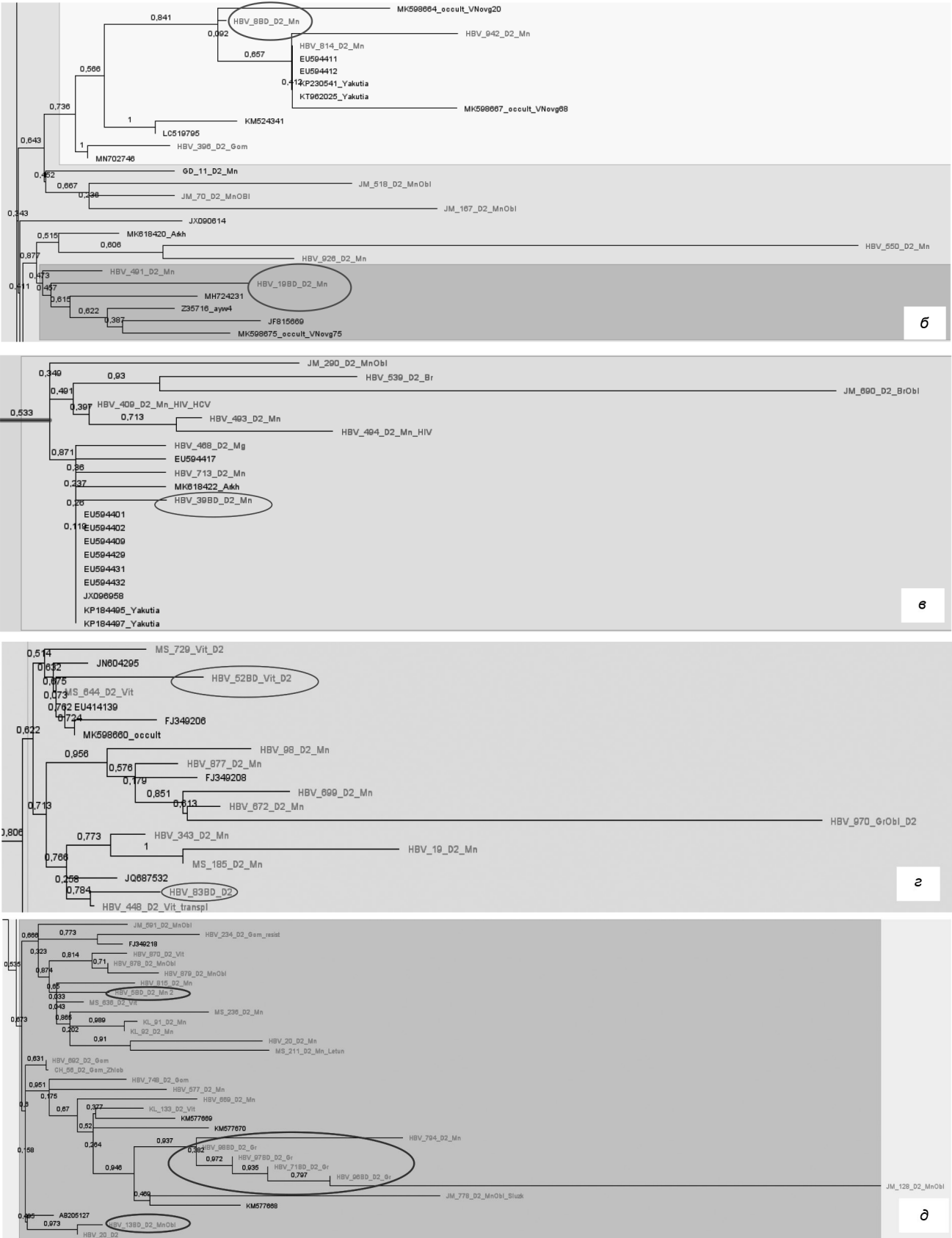


Рис. 5. Филогенетический анализ подгенотипа D2, выявленного у доноров крови (продолжение, начало на с. 58)

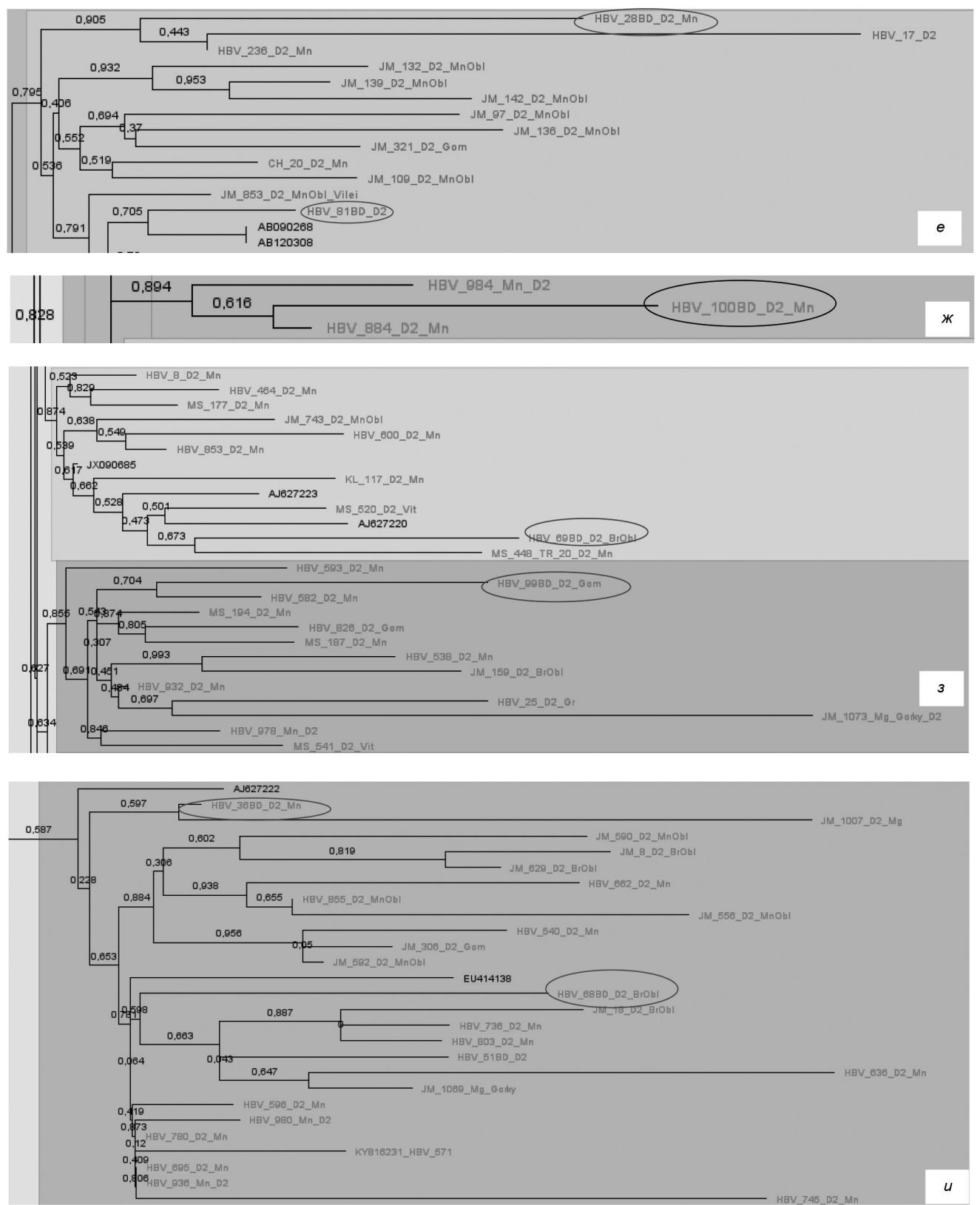


Рис. 5. Филогенетический анализ подгенотипа D2, выявленного у доноров крови (продолжение, окончание на с. 61)

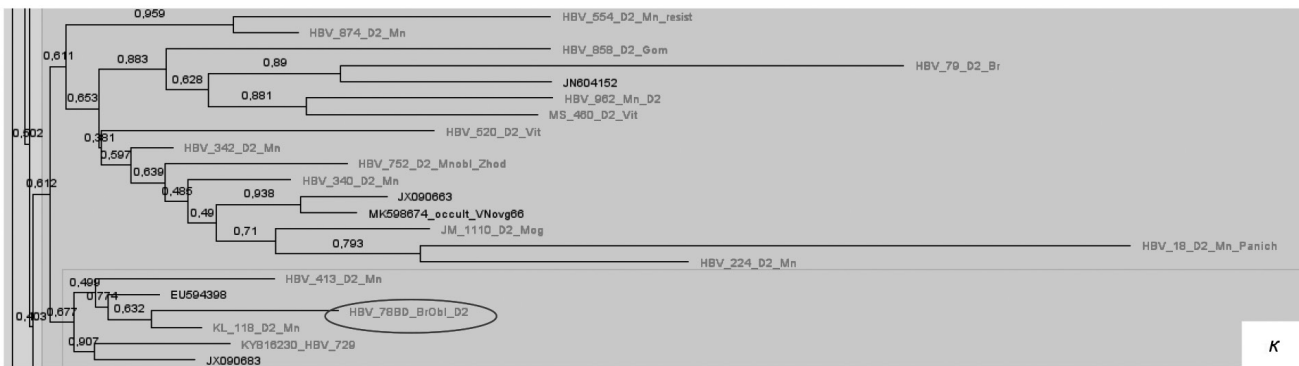


Рис. 5. Филогенетический анализ подгенотипа D2, выявленного у доноров крови (окончание, начало на с. 58)

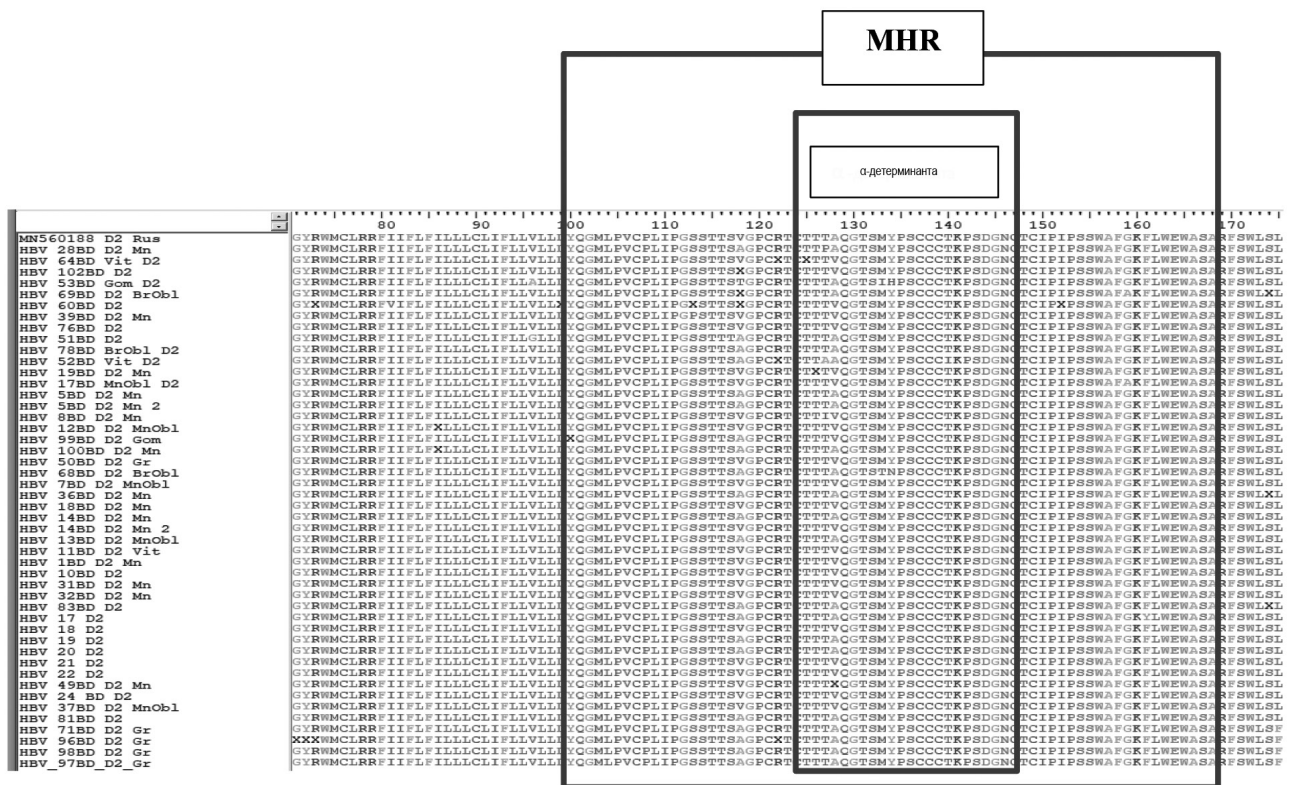


Рис. 6. Подтипы подгенотипа D2, выявленного у доноров крови

Генотипирование и филогенетический анализ подгенотипа D3 показали, что вирусы формировали три кластера и располагались в основном с последовательностями из России и Беларуси, ранее описанными нами (рис. 7, а, б). В то же время образцы HBV42BD_D3 HBV_15_D3 располагались в кластере с последовательностью из Бразилии (рис. 7, в). Все образцы подгенотипа D3 относились к подтипу ауw2 (рис. 8).

Анализ последовательностей образца HBV_61BD_D4 показал, что он формирует кластер с пробами ДНК ВГВ, ранее выявленными на территории страны, и с последова-

тельными из Кубы, взятыми в международной базе данных GenBank (рис. 9).

Проведенные исследования по определению подтипа вируса показали, что он относится к подтипу ауw3 (рис. 10).

Как показал филогенетический анализ последовательностей подгенотипа A2, они формировали три кластера с образцами из Беларуси, ранее описанными нами (рис. 11, а–в), исключение составила проба HBV_95BD_A2, которая располагалась в кластере с образцом из Италии (рис. 11, в). Все образцы подгенотипа A2 были отнесены к подтипу адw2 (рис. 12).

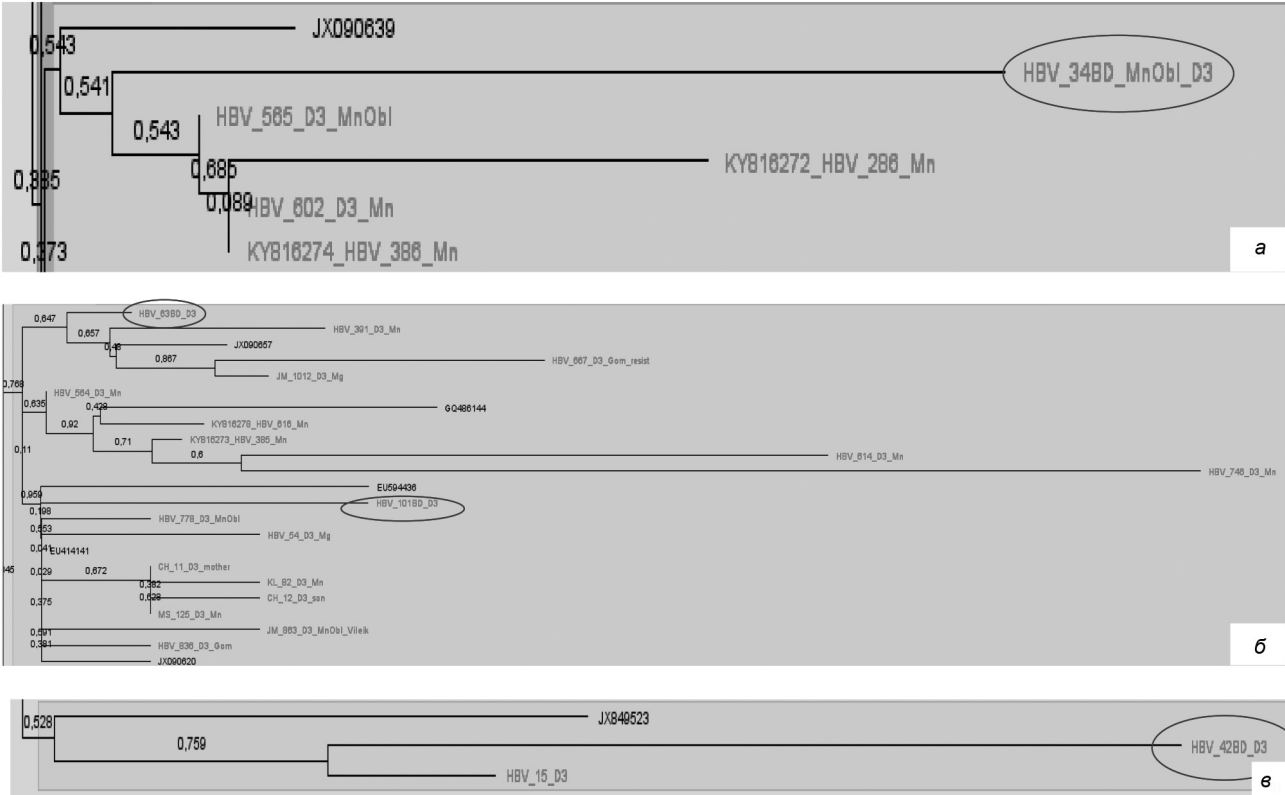


Рис. 7. Филогенетический анализ подгенотипа D3, выявленного у доноров крови

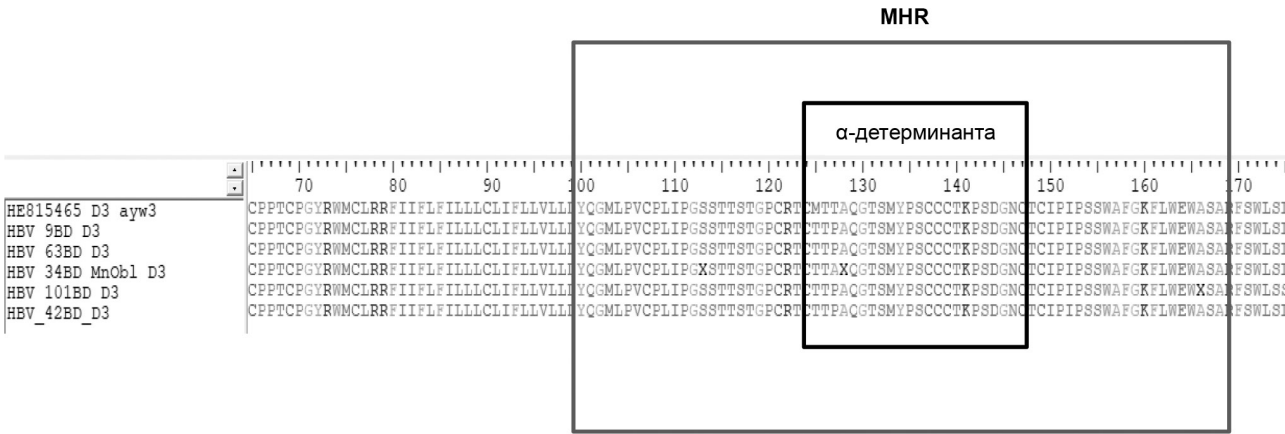


Рис. 8. Подтипы подгенотипа D3, выявленного у доноров крови

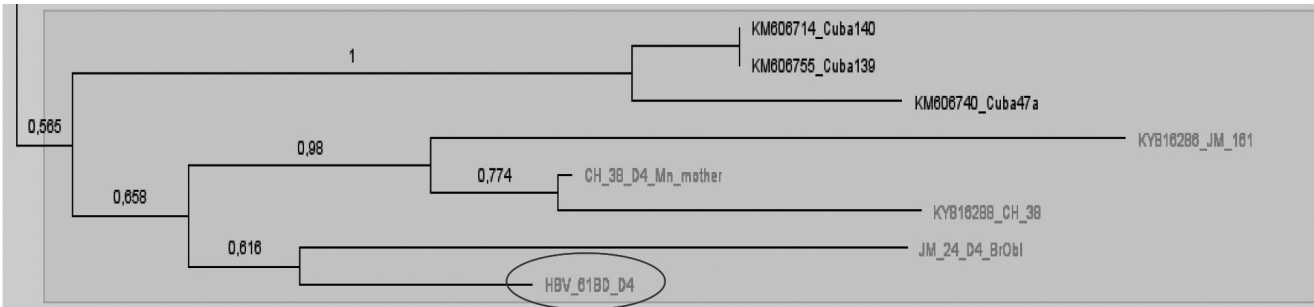


Рис. 9. Филогенетический анализ подгенотипа D4, выявленного у доноров крови

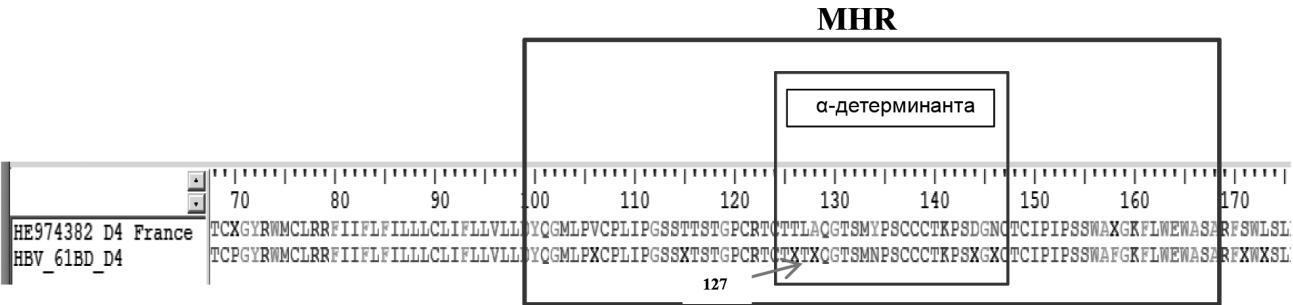


Рис. 10. Подтипы подгенотипа D4, выявленного у доноров крови

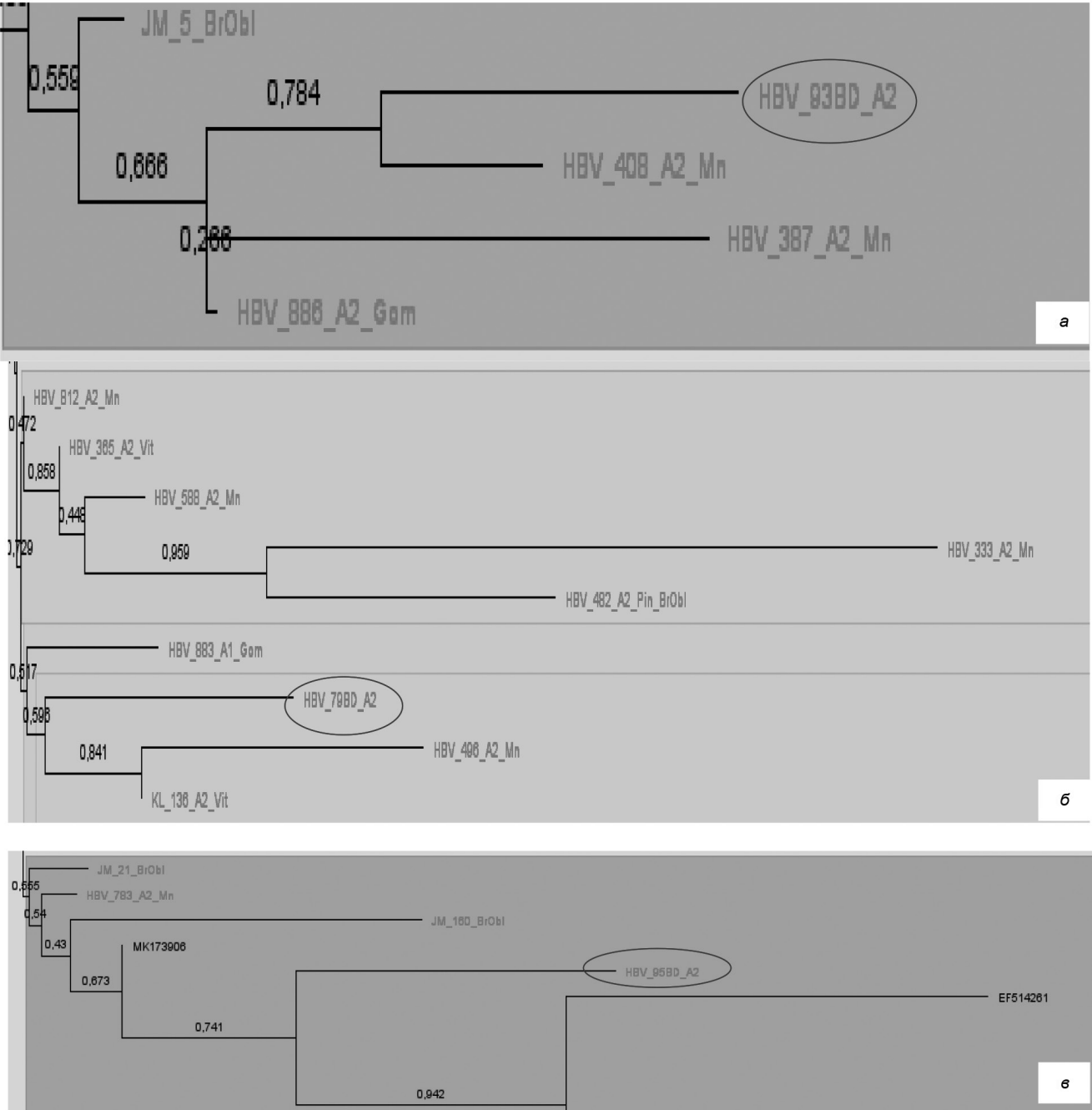


Рис. 11. Филогенетический анализ подгенотипа A2, выявленного у доноров крови

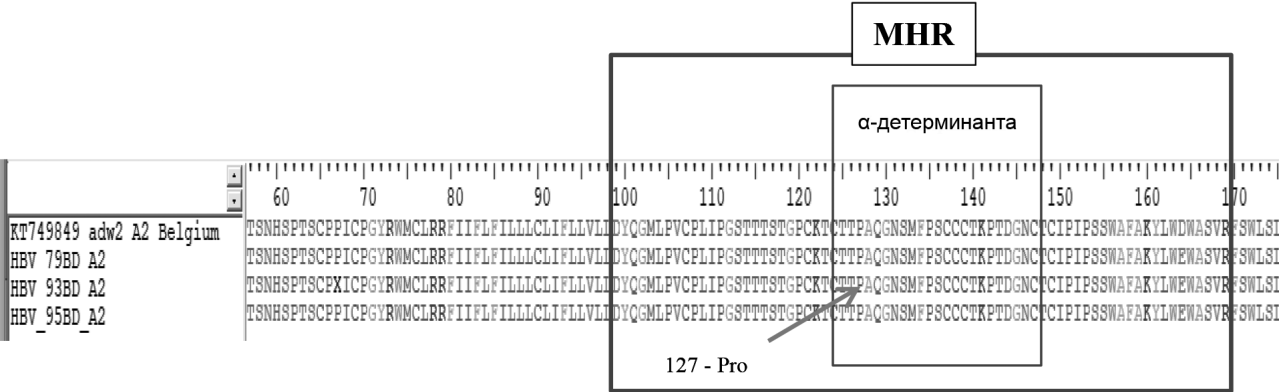


Рис. 12. Подтипы подгенотипа A2, выявленного у доноров крови

Используя программы geno2pheno.org и hiv-grade.de, нами был осуществлен анализ мутаций в секвенированных геномах ВГВ. Исследования показали, что чаще всего встречалась вторичная мутация в положении 128V (мутации, которые компенсируют функциональные дефекты активности полимеразы, связанные с появлением первичной мутации). Данная мутация снижает иммунный ответ на вакцину против гепатита В и относится к так называемым ускользящим (escape) мутациям. Всего было определено 27 таких мутаций, большая часть из которых приходилась на подгенотип D2 (25), по 1 случаю данная мутация была выявлена в последовательностях подгенотипов D3 и D4. В 2 случаях была определена вторичная мутация 134N, ведущая к снижению иммунного ответа и чувствительности при диагностике. В 1 последовательности подгенотипа D2 выявлена мутация 133T, с которой связано снижение чувствительности тест-систем при диагностике ВГВ. В 3 последовательностях подгенотипа D2 была определена компенсаторная мутация 184S, с которой связано снижение чувствительности к энтекавиру (Baraclude). Наконец, в 1 последовательности подгенотипа D2 выявлена мутация 204V, которая ведет к резистентности к противовирусным препаратам «Ламивудин» и «Телбивудин» и частичной резистентности к препарату «Энтекавир».

З а к л ю ч е н и е

Вирус гепатита В относится к категории управляемых инфекций: выборочная вакцинация в Республике Беларусь начата с 1996 г., с 2000 г. — введение в Национальный календарь обязательных прививок, что привело

к некоторому снижению количества выявляемых случаев острого ВГВ в стране. Вместе с тем циркуляция вируса в республике среди населения продолжается, о чем свидетельствуют новые случаи выявления как острого, так и хронического вирусного гепатита В. Понятно, что необходимо постоянно проводить мониторинг за парентеральными вирусными гепатитами, в частности за ВГВ, чтобы определять его происхождение и прерывать цепочки его передачи. Все это позволяют сделать методы молекулярной биологии с применением биоинформационных программ.

Среди доноров крови в РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий и в лабораториях учреждений службы крови в течение 2022 г. было выявлено 29 случаев вирусного гепатита В, в 2023 г. — 16. Как показали проводимые нами молекулярно-биологические исследования, в целом выявляемость разных генотипов/подгенотипов ВГВ среди доноров крови примерно соответствовала таковой в популяции лиц с гепатитом В, диагностированных инфекционной службой. Так, из 61 секвенированного образца ВГВ 58 (95,1 %) относились к генотипу D, 3 (4,9 %) — к А. Генотип D в 47 (81,1 %) случаях был представлен подгенотипом D2, в 5 (8,6 %) образцах был выявлен подгенотип D1, в 5 (8,6 %) — D3, в 1 (1,7 %) пробе выявили подгенотип D4, все образцы генотипа А относились к подгенотипу A2.

На основании проведенных исследований в рамках Государственной программы «Наукоемкие технологии и техника» на 2021—2025 годы была разработана и зарегистрирована в РУЦ «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» панель сывороток крови, содержащих и не содержащих HBsAg, «Панель

HBsAg» № ИМ-7.115699. Панель предназначена для проведения входного и выборочного в процессе эксплуатации контроля качества тест-систем, рекомендованных к использованию на территории страны, для оценки качества работы сотрудников вирусологических лабораторий, межлабораторных сличительных испытаний и внешнего контроля качества.

Контактная информация:

Еремин Владимир Федорович — д. м. н., профессор, зав. лабораторией диагностики трансфузионно-трансмиссивных инфекций. Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Долгиновский тракт, 160, 220053, г. Минск. Сл. тел. +375 17 342-44-43.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ф. Н. К.
Сбор информации и обработка материала: В. Ф. Е.
Написание текста: В. Ф. Е.
Редактирование: Ф. Н. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *The global burden of cancer: Priorities for prevention* / M. J. Thun [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2010. — Vol. 31. — P. 100—110.
2. Lin, C.-L. *The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances* / C.-L. Lin, J.-H. Kao // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26 (Suppl. 1). — P. 123—130.
3. *Relation of viral genotypes to clinical features in children with chronic hepatitis B* / S. S. Zhu [et al.] // *Chin. J. Exp. Clin. Virol.* — 2008. — Vol. 22. — P. 192—194.
4. Shamseer, L. *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation* / L. Shamseer [et al.] // *BMJ*. — 2015. — Vol. 349. — P. g7647.
5. George, B. J. *An application of meta-analysis based on DerSimonian and Laird method* / B. J. George, I. B. Aban // *J. Nucl. Cardiol.* — 2016. — Vol. 23. — P. 690—692.
6. Fletcher, J. *What is heterogeneity and is it important?* / J. Fletcher // *BMJ*. — 2007. — Vol. 334. — P. 94—96.
7. Higgins, J. P. T. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. / J. P. T. Higgins, S. G. Thompson, J. J. Deeks, D. G. Altman // *BMJ*. — 2003. — Vol. 327. — P. 557—560.
8. *Closing the Gap between Methodologists and End-Users: R as a Computational Back-End* / B. C. Wallace [et al.] // *J. Stat. Softw.* — 2012. — Vol. 49. — P. 2—15.
9. *Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data* / Z. Munn [et al.] // *Int. J. Evid. Based Healthc.* — 2015. — Vol. 13. — P. 147—153.
10. *Critical Updates on Chronic Hepatitis B Virus Infection in 2021* / C. A. Philips [et al.] // *Cureus*. — 2021. — Vol. 13. — P. e19152.
11. *Prevalence, incidence and residual risk of transfusion transmitted viruses (HBV, HCV and HIV infections) in Lithuanian blood donors from 2004 to 2018: The incidence/window-period model study* / S. Grubyte [et al.] // *PLoS One*. — 2021. — P. 1—16.
12. *Seroprevalence of viral transfusion transmissible infections (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, Syphilis) and coinfection among healthy volunteer blood donors during 5-years in Luanda, Angola* / A. E. Quintas [et al.] // *Braz. J. Infect. Dis.* — 2023. — Vol. 27 (6). — P. 1—10.
13. *Evolution of the residual risk of HBV, HCV and HIV transmission through blood transfusion in the Region of Valencia, Spain, during a 15-year period (2003—2017)* / C. López-Mencheró [et al.] // *Blood Transfus.* — 2019. — Vol. 17(6). — P. 418—427.
14. *Residual risk of HIV, HCV, and HBV transmission by blood transfusion between 2015 and 2017 at the Regional Blood Transfusion Center of Ouagadougou, Burkina Faso* / A. P. Yooda [et al.] // *J. Blood Med.* — 2019. — Vol. 1, № 10. — P. 53—58.

Поступила 26.08.2024
Принята к печати 29.10.2024

¹А. Н. ЛАПТЕВ, ¹В. С. КОРОВКИН, ³А. Л. ШТЕЙН, ²М. М. ГОЛАЙДО

ГАНГРЕНА ЛЕГКОГО: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ, ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь²Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь³Минский областной противотуберкулезный диспансер, Минск, Беларусь

Цель исследования. Выявить этиологию, клинические формы и варианты клинического течения гангрены легкого, определить лечебную тактику.

Материал и методы. Из 952 пациентов с гнойно-некротическими деструкциями легких у 118 (12,4 %) выявлена гангрена легких. Диагностику гангрены осуществляли клинико-рентгенологическими и лабораторными исследованиями. Проводили микробиологическое исследование мокроты, бронхиального аспирата, плеврального экссудата. У 36 пациентов проведено бактериологическое исследование гноя, полученного непосредственно из очага поражения при пункции легкого через грудную стенку. Всем пациентам с диагностической и лечебной целями проводили бронхоскопию.

Результаты. Среди 952 пациентов с острыми гнойно-некротическими деструкциями легких ограниченную гангрену диагностировали у 101 (10,6 %), распространенную гангрену — у 17 (1,8 %) пациентов. При исследовании мокроты выявляли различную условно-патогенную микрофлору в малом количестве (10^4 — 10^5 в 1 мл). Достоверные сведения для установления этиологии получены при исследовании гнойного детрита, взятого в фазе формирования гангрены у 36 пациентов непосредственно из очага поражения пункционной иглой. При этом выявляли неспорообразующие анаэробы в большом количестве (10^7 — 10^9 в 1 мл). Выделены регрессирующий и прогрессирующий варианты течения гангрены на фоне проводимой интенсивной терапии, что позволило разработать дифференцированную тактику лечения. При регрессирующем варианте продолжали комплексную интенсивную терапию до появления ремиссии, а затем при необходимости проводили хирургическое лечение. При прогрессирующем течении осуществляли хирургическое лечение в остром периоде по жизненным показаниям.

Заключение. Своевременная госпитализация пациентов в торакальное отделение, выделение двух клинических форм (ограниченной и распространенной гангрены) и двух вариантов течения (регрессирующего и прогрессирующего) и разработанная дифференцированная тактика лечения позволили достичь уменьшения летальности в 2 раза по сравнению с усредненными результатами, представленными в источниках литературы.

Ключевые слова: ограниченная гангрена, распространенная гангрена, регрессирующее течение, прогрессирующее течение, лечение.

Objective. Identification of the etiology, clinical forms and variants of the clinical course of lung gangrene, therapeutic tactics.

Materials and methods. Out of 952 patients with purulent necrotic lung destructions, lung gangrene was detected in 118 (12.4 %). The diagnosis of gangrene was carried out by clinical, radiological and laboratory studies. Microbiological examination of sputum, bronchial aspirate, and pleural exudate was performed. Bacteriological examination of pus obtained directly from the lesion site during lung puncture through the chest wall was performed in 36 patients. All patients with diagnostic and therapeutic purposes underwent bronchoscopy.

Results. Among 952 patients with acute purulent necrotic lung destructions, limited gangrene was diagnosed in 101 (10.6 %), widespread gangrene in 17 (1.8 %) patients. Sputum examination revealed various conditionally pathogenic microflora in small quantities (10^4 — 10^5 in 1 ml). Reliable information to establish the etiology was obtained in the study of purulent detritus taken in the phase of gangrene formation in 36 patients directly from the lesion with a puncture needle. At the same time, non-spore-forming anaerobes were detected in large quantities (10^7 — 10^9 in 1 ml). The regressive and progressive variants of gangrene course against the background of intensive therapy were identified, which made it possible to develop differentiated treatment tactics. In the regressive variant, complex intensive therapy continued until remission appeared, and then, if necessary, surgical treatment. With a progressive course, surgical treatment was performed in the acute period for vital indications.

Conclusion. Timely hospitalization of patients in the thoracic department, the identification of two clinical forms (limited and widespread gangrene) and two variants of the course (regressive and progressive) and the developed differentiated treatment tactics made it possible to achieve a two-fold reduction in mortality compared with the average results presented in the literature.

Key words: limited gangrene, widespread gangrene, regressive course, progressive course, treatment.

HEALTHCARE. 2024; 12: 66—78

GANGRENE OF THE LUNG: ETIOLOGY, CLINICAL FORMS, COURSE VARIANTS, TREATMENT TACTICS

A. N. Laptev, V. S. Korovkin, A. L. Shtein, M. M. Golaido

Практически во всех публикациях, касающихся гнойно-деструктивных заболеваний, абсцесс и гангрена легкого представлены в едином контингенте пациентов. Однако еще Р. Лазннек в 1819 г. впервые установил морфологические и клинические различия между абсцессами и гангреной легких [1]. Целесообразность разграничения этих отличающихся по течению и исходам патологий несомненна. Абсцесс характеризуется как локальное нагноение с образованием полости в паренхиме легкого, в то время как гангрена — гниlostное расплавление всех структур легкого без зоны демаркации. Истинная гангрена легкого почти всегда характеризуется неуклонным прогрессированием [2—9]. Промежуточная форма — гангренозный абсцесс, который, хотя и достигает значительных размеров, все-таки чаще склонен к отграничению на фоне интенсивной терапии. Вероятно, более правильно называть эту клиническую форму ограниченной гангреной (ОГ) [5]. В последние два десятилетия проблема нагноительных заболеваний легких редко обсуждается в зарубежной литературе, но по-прежнему является актуальной для восточных и северных регионов [8; 9]. До настоящего времени результаты лечения остаются неудовлетворительными и сохраняется высокая летальность: при ОГ — 15—20 %, при распространенной гангрене (РГ) — 50—70 % [3—5; 10—12].

Морфологические исследования показали, что существует два варианта разрушения легкого: колликвационный и коагуляционный некрозы, что не исключает их мозаичной локализации в легком (смешанный тип некроза) [8; 9; 13]. Лизис гангренизированной ткани легкого вызывается лизосомальными ферментами, а также бактериальными протеиназами, гиалуронидазой, коллагеназой, лецитиназой, фибринолизинном и другими биологически активными субстанциями, продуцируемыми анаэробно-аэробной микрофлорой. Морфологический субстрат представлен некрозом альвеолярных перегородок, патологически измененных сосудистых и бронхиальных структур, образованием секвестров как результата гнойно-некротической фрагментации паренхимы легкого [13]. Характер морфологического субстрата предопределяет отличия между отдельными клиническими формами гнойно-некротических процессов. В клинике чаще

всего применяются классификации, отражающие клинико-морфологическую характеристику и наличие осложнений [10].

Анализ клинической картины свидетельствует, что гангрена не является первичным процессом и ей всегда предшествуют острый бронхит и пневмония под воздействием вирусной и бактериальной аэробной микрофлоры. Но остается не выясненным, на каком этапе развития воспалительного процесса и под влиянием каких патогенетических факторов доминирующее значение приобретает анаэробный возбудитель, остается ли он в очаге поражения или, в свою очередь, уступает место другой микрофлоре, или одновременно в зоне поражения активность проявляют все возбудители. Следует установить взаимосвязь патогенетических и этиологических факторов в развитии болезни, определить варианты клинического течения и разработать дифференцированную лечебную тактику.

Материал и методы

За 15 лет в двух отделениях легочной хирургии наблюдали за 952 пациентами с гнойно-некротическими деструкциями легких, среди которых гангрена легких выявлена у 118 (12,4 %) пациентов: ОГ — у 101 (10,6%); РГ — у 17 (1,8 %). Для диагностики гангрены были необходимы и достаточны клинико-рентгенологические и лабораторные исследования. Проводили микробиологическое исследование мокроты, бронхиального аспирата, плеврального экссудата. У 36 пациентов проведено бактериологическое исследование гноя, полученного непосредственно из очага поражения при торакоцентезе. Всем пациентам в разных стадиях развития заболевания для уточнения состояния бронхов и с лечебными целями выполняли бронхоскопию. В соответствии с показаниями осуществляли мониторинг функционального состояния систем организма в острой стадии развития болезни.

Результаты и обсуждение

Гнойно-некротический процесс с поражением доли легкого, всего легкого или обоих легких, с преобладанием в морфологическом субстрате некроза, при расплавлении которого формируются больших размеров полости, называют гангреной, и никаких других терминов на протяжении 200 лет не предлагалось.

Чаще всего врачи используют классификацию, предложенную П. А. Куприяновым и А. П. Колесовым [10], в которую включены три клинические формы: острый гнойный абсцесс и множественные абсцессы; гангренозный абсцесс; распространенная гангрена. В 1980-е гг. вместо термина «гангренозный абсцесс» был предложен термин «ограниченная гангрена», более четко отражающий сущность заболевания [5].

При гнойно-некротических деструктивных процессах в легких клиническая форма и объем поражения находятся в тесной взаимосвязи и в зависимости от иммунобиологической защиты организма на момент возникновения заболевания.

При ограниченной гнойной деструкции объем поражения до одного сегмента морфологический субстрат представлен ограниченным некрозом в центре инфильтрата, который быстро расплавляется, в стенках формирующейся полости возникает широкая зона экссудативного воспаления. Широкая зона воспалительной инфильтрации свидетельствует об адекватной иммунобиологической защите организма.

При распространенной гнойной деструкции легких объем поражения — доля, легкое или оба легких. Развитию этой клинической формы всегда предшествует полисегментарная пневмония. Морфологический субстрат представлен ограниченным некрозом в центре инфильтратов, в стенках формирующихся полостей возникает узкая зона экссудативного гнойного воспаления. Узкая зона воспалительной инфильтрации свидетельствует о недостаточной иммунобиологической защите организма. Для ограниченной и распространенной гнойных деструкций характерно преимущественно гнойное воспаление, в центре которого возникает некроз.

При ОГ объем поражения — от двух сегментов до одной доли. При РГ поражаются все легкое или оба легких. При этих двух клинических формах морфологический субстрат представлен обширным некрозом, гнилостным воспалением и массивным разрушением легочной ткани и слабо выраженным воспалением по периферии. Количественное соотношение ограниченной и распространенной гангрены составляет 7 : 1.

Взаимосвязь патогенетических и этиологических факторов. Во второй половине

XX в. значительно заметнее, чем прежде, клиницисты подчеркивали существенную роль анаэробов в развитии абсцессов и гангрены. Но всегда материал для микробиологического исследования забирали из бронхов не в фазе формирования гнойника, а только когда возникало сообщение абсцесса с бронхами, из которых в сформировавшуюся полость проникала аэробная микрофлора. В результате микробиологи выявляли многочисленных представителей аэробов и неспорообразующих анаэробов [5; 14—17]. Поэтому поколебать версию о полиэтиологичности гнойно-некротических процессов в легких не удавалось. Неспорообразующие анаэробы без примеси аэробов удалось обнаружить в огромном количестве при получении гноя из абсцесса при пункции через грудную стенку в фазе формирования абсцесса [6; 18; 19].

Развитию ОГ и РГ предшествуют острейший бронхит и лobarная или тотальная пневмония. Не исключено, что в течение первых нескольких дней воспалительный процесс вызывается и поддерживается вирусной инфекцией. Об этом косвенно свидетельствует своеобразная клиническая симптоматика, прослеживаемая в начале болезни и очень похожая на тяжело протекающий грипп: высокая температура тела, сухой кашель, одышка. Интенсивное воспаление быстро переходит из бронхов на паренхиму легких. В пораженном легком нарушается альвеолярная вентиляция. Прекращается циркуляция воздуха по бронхам пораженного легкого. Нарушаются процессы самоочищения дыхательных путей. В бронхах и в легочной ткани накапливается большое количество питательной среды, что способствует активизации бактерий. Вирусная инфекция замещается патогенной аэробной бактериальной микрофлорой, под влиянием которой еще более нарастает экссудативное воспаление. На рентгенограммах оно проявляется интенсивным однородным затемнением. За счет увеличения проницаемости кровеносных сосудов продолжает усиливаться экссудация, увеличивается внутритканевое давление в легочной ткани, нарушается микроциркуляция крови, развивается тканевая гипоксия в очаге поражения, возникает некроз в пораженной легочной ткани. Появление некротической ткани вызывает вновь замену возбудителя. Аэробная инфекция в условиях

тканевой гипоксии теряет способность к размножению и гибнет, ей на смену приходят неспорообразующие анаэробы, под влиянием которых воспаление из экссудативного переходит в гнойное и гнилостное. Наиболее часто обнаруживаются бактериоиды, фузобактерии, пептострептококки, пептококки, вейлонеллы. Основной причиной такого стремительного прогрессирования является резкое угнетение естественной защиты организма. Под влиянием бактериальных токсинов и ферментов происходит расплавление некротической ткани с образованием огромных полостей. Легочная паренхима расплавляется полностью, разрушаются мелкие и среднего калибра бронхи и сосуды. Как только произошло разрушение бронхов и в зону поражения проникает воздух, вновь начинается процесс смены возбудителя. Постепенно неспорообразующие анаэробы гибнут и их место занимают условно-патогенные бактерии, проникающие из трахеи и бронхов и не имеющие отношения к развитию болезни. Условно-патогенные бактерии доминируют при развитии хронического абсцесса. Все пациенты в связи с тяжестью болезни находятся в лечебных учреждениях, и проводимое лечение способствует такой каскадной смене возбудителей в очаге поражения.

Ограниченная гангрена представляет собой гнойно-некротический деструктивный процесс с преобладанием некроза с объемом поражения от двух сегментов до одной доли. ОГ составляет 10—15 % среди клинических форм острых гнойно-некротических деструкций легких [5—7; 19]. Среди наблюдавшихся 952 пациентов с гнойно-некротическими деструкциями она отмечена у 101 (10,6 %). Ведущим фактором, способствующим развитию данной клинической формы, является резкое ослабление биологической защищенности организма на момент возникновения заболевания.

Ограниченной гангрене предшествует долевая пневмония, вызванная вирусами и патогенными бактериями. Очень редко ОГ является следствием прогрессирования ограниченной гнойной деструкции. Массивное воспаление, вызванное аэробами, с выраженной экссудацией и повышением внутритканевого давления сопровождается нарушением кровообращения и развитием обширного некроза. В этот короткий период в омертвевшей ткани погибает аэробная микрофлора, вызвавшая экссуда-

тивное воспаление, и быстро размножается неспорообразующая анаэробная инфекция, под воздействием которой возникает гнилостное воспаление с расплавлением омертвевшей легочной ткани и образованием гигантской полости, часто с образованием свободных или фиксированных секвестров. В соседней доле и даже во втором легком почти всегда успевает возникнуть экссудативное воспаление, но некроз до начала лечения начаться не успевает и разрушений в легочной ткани не возникает, поэтому данная клиническая форма трактуется как ограниченная гангрена.

Пораженная доля расплавляется полностью. Разрушаются сосуды и бронхи. Период от момента возникновения некроза до полного расплавления доли легкого длится в среднем 10—14 сут. О разрушении бронхов указывают появляющиеся полости с уровнями жидкости. Омертвевшая легочная ткань между полостями продолжает расплавляться, и полости объединяются в одно огромное полостное образование. Наиболее тяжелым осложнением является кровохарканье или легочное кровотечение, которое возникает у 15—20 % больных. Высокая частота этого осложнения связана с наличием массивного расплавления легочной ткани и разрушением крупных сосудов.

Клиническая картина характеризуется наличием выраженных проявлений интоксикационного и бронхо-легочно-плеврального синдромов. Интоксикационный синдром проявляется лихорадкой гектического типа, общей слабостью, дефицитом массы тела. В гемограмме — выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, высокое СОЭ, токсическая зернистость лейкоцитов, гипохромная анемия. Нередки функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой, нервной, мочевыделительной систем, может возникать надпочечниковая недостаточность, нередко нарушения сократительной функции миокарда с гемодинамическими нарушениями. Указанные проявления в выраженной форме отмечаются у одной трети пациентов, у остальных пациентов проявления интоксикационного синдрома также резко выражены, но сопровождаются менее тяжелыми функциональными расстройствами других органов. Бронхо-легочно-плевральный синдром характеризуется наличием одышки, постоянно-го кашля с отделением гнилостной мокроты,

часто с примесью крови, болями в грудной клетке, связанными с вовлечением париетальной плевры в воспалительный процесс.

При рентгенологическом исследовании в пределах двух сегментов или всей доли выявляется больших размеров деструкция легочной ткани, всегда с уровнем жидкости. На дне полости и стенках ее часто определяются нерасплавленные белковые массы, свободные и фиксированные секвестры легочной ткани. Воспалительная инфильтрация в легочной ткани вокруг полости часто недостаточно выражена, и отграничивающая ее роль недостаточна, поэтому обычно имеются лимфогематогенное и бронхогенное распространение воспалительных изменений в соседние сегменты легких.

Хирурги нередко оказываются перед дилеммой: ждать эффекта от консервативного лечения с высокой вероятностью прогрессирования или произвести объемную операцию в остром периоде течения болезни с большим риском для жизни. Практика показывает, что хирурги чаще предпочитают применять интенсивную консервативную терапию и воздерживаются от радикального хирургического вмешательства в остром периоде течения ОГ. При применении такой тактики летальность достигает 18—20 %. А если учитывать только прогрессирующее течение, то летальность составляла до 75 % [10; 20]. Поэтому в диагностической и лечебной тактике при ОГ самым важным является своевременное установление предела возможностей консервативной интенсивной терапии для оперативного выполнения радикального хирургического вмешательства.

Для определения более четких критериев при использовании консервативной или хирургической тактики и лучшего ориентирования в способности организма больного человека к мобилизации защитных сил выделены два варианта течения ОГ — регрессирующий и прогрессирующий. Время для установления варианта течения не должно превышать 7 сут.

Регрессирующая ограниченная гангрена. Регрессирующий вариант течения ОГ отмечен у 76 (75,2 %) пациентов из 101. Под воздействием интенсивной терапии у них в течение первой недели после начала интенсивного лечения удалось добиться тенденции к улучшению, что послужило основанием для диагностирования регрессирующего варианта

течения и продолжения интенсивной консервативной терапии. Позднее на фоне комплексного лечения у большинства пациентов удалось перевести ОГ в хроническую гнойную деструкцию или достичь клинического излечения с развитием остаточной внутрилегочной полости. Затем по плановым показаниям провели хирургические вмешательства резекционного или органосберегающего типа для устранения внутрилегочных полостей.

В комплекс лечения входят методы улучшения бронхиального дренажа для создания оттока гнойного содержимого абсцессов. Эффективными методами улучшения бронхиального дренажа являются пункция внутрилегочных полостей (при полостях диаметром до 10 см) с введением теплого раствора фурагина 1 %, дренирование полостей (при размерах полостей более 10 см в диаметре) с созданием пассивного оттока и щадящим промыванием через дренажную трубку. При больших абсцессах перед дренированием целесообразно провести абсцессоскопию с удалением сгустков фибрина и свободных секвестров.

Заместительную терапию проводят в объеме 20 мл/кг массы тела в сутки. Применяют три вида инфузионных средств заместительной терапии с общим объемом до 2500 мл в сутки: кровь и ее препараты (200 мл); белковые кровезаменители (400 мл); высококалорийные питательные средства (400—600 мл), включающие интралипид, сукцинат натрия (реамбирин), концентрированные (10—20 %) растворы глюкозы. В остром периоде необходима дезинтоксикационная терапия (раствор глюкозы 5 %, изотонический раствор) в количестве не более 1500 мл в сутки. Скорость введения инфузионных растворов не должна превышать 40 капель в минуту. Очень важно обеспечить калорийное естественное питание. Средний срок лечения антибиотиками широкого спектра действия составляет 3 нед. В большинстве случаев назначали два антибиотика. Чаще других применяли полусинтетические пенициллины, цефалоспорины II, IV поколения, фторхинолоны.

Полное излечение с рубцеванием полостей достигается в единичных случаях. Клиническое излечение с формированием остаточных внутрилегочных полостей достигается у 45—55 % пациентов. Переход в хронический абсцесс регистрируется у 30—40 % пациентов.

Высокая частота перехода в хронический абсцесс при ОГ обусловлена изначальными большими деструкциями легочной ткани, при которых репаративные процессы не могут привести к восстановлению легочной ткани, и поэтому сохраняется морфологический субстрат для формирования хронической гнойной деструкции легкого.

При своевременной госпитализации в отделение легочной хирургии и немедленном применении патогенетически обоснованных лечебных мероприятий даже при ОГ иногда удается достичь выздоровления без радикальных хирургических вмешательств. Представленное ниже наблюдение может служить примером такого течения заболевания.

П а ц и е н т Б. 47 лет направлен в отделение легочной хирургии через 7 сут. после начала болезни. Отмечались выраженный интоксикационный синдром, кашель, гнойная мокрота. На обзорной рентгенограмме в верхней доле справа выявлена полость с уровнем жидкости. Диагноз: «ограниченная гангрена верхней доли правого легкого». Полость дренирована. Дренаж в полости абсцесса находился 4 сут. Гнойный детрит в полости больше не накапливался. Воспалительная инфильтрация вокруг полости рассосалась, полость зарубцевалась. Рубцовый процесс привел к значительному уменьшению верхней доли. Но дренажная функция бронхов при верхнедолевой локализации сохранялась удовлетворительной и обострений воспалительного процесса не отмечалось. Достигнуто клиническое излечение (рис. 1—4).

Среди наблюдаемых 76 пациентов с регрессирующим течением у 4 пациентов излечение достигнуто при консервативном лечении в сочетании с методами улучшения бронхиального дренажа. У 69 пациентов после устранения острых проявлений заболевания проведено хирургическое лечение: лобэктомия — у 42; пульмонэктомия и плевропульмонэктомия — у 16; интраплевральная абсцессотомия с ушиванием дренирующих бронхов — у 11. Умерли от легочного кровотечения 3 (3,9 %) пациента. У 73 (96,1 %) из 76 пациентов достигнуто излечение.

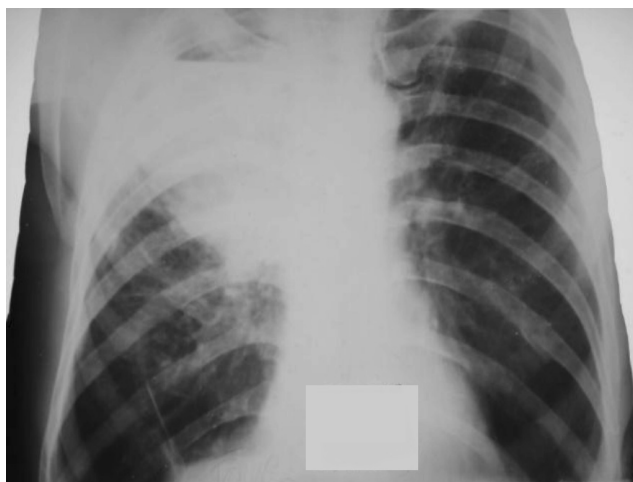


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма пациента Б.

В С1—С2 правого легкого определяется затемнение с распадом и уровнем жидкости.

Диагноз: «гангрена верхней доли правого легкого»

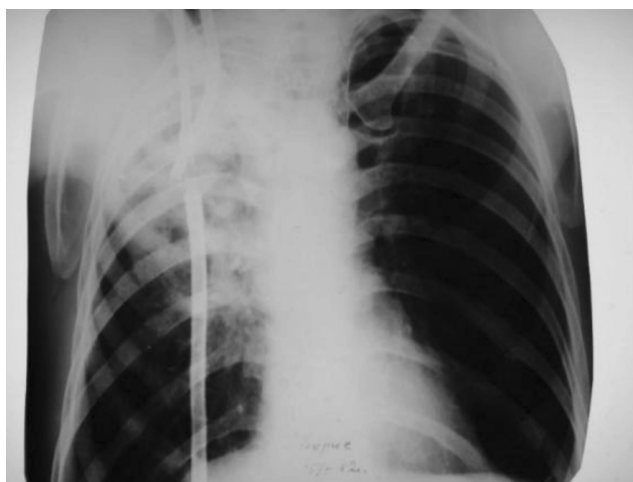


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма пациента Б.

Дренаж в полости абсцесса, уровень жидкости не определяется. Верхняя доля уменьшается в объеме вследствие нарастания фиброзных изменений

Прогрессирующая ограниченная гангрена. Прогрессирующее течение ОГ отмечалось у 25 (24,7 %) из 101 пациента. Причиной прогрессирующего течения являются фиксированные и свободные секвестры в полостях абсцессов, кровохарканье, легочное кровотечение, анергия вследствие резкого угнетения иммунологической защищенности организма. При использовании консервативного лечения прогноз в таких случаях неблагоприятный. Массивный



Рис. 3. Боковая рентгенография грудной клетки пациента Б. Абсцесс дренирован. Уровень жидкости в полости абсцесса не определяется



Рис. 4. Обзорная рентгенограмма пациента Б. через 30 сут. после начала лечения. Полость абсцесса в С1—С2 зарубцевалась. В С1—С2 правого легкого — поствоспалительный фиброз, верхняя доля справа уменьшена. Достигнуто клиническое излечение

инфекционный морфологический субстрат необходимо удалить. Излишнее промедление с применением радикального хирургического вмешательства приводит к тому, что операция становится невозможной на фоне прогрессирования заболевания и ухудшения общего состояния пациента. Цель кратковременной интенсивной терапии заключается лишь в создании приемлемых условий для проведения операции. Из 25 наблюдавшихся больных с прогрессирующей ОГ у 3 человек эти усло-

вия создать не удалось. Они умерли от профузного легочного кровотечения. В остром периоде течения болезни операции проведены по срочным (вынужденным) показаниям у 22 пациентов: в объеме пульмонэктомии — у 9; в объеме лобэктомии — у 13. В послеоперационном периоде из 22 пациентов умерли 3 (13,6 %). Прогрессирующее течение ОГ представлено в нижеследующем наблюдении.

П а ц и е н т С. 1984 г. р. заболел 28.06.2023 после переохлаждения. В терапевтическое отделение госпитализирован через 3 сут. Диагноз: «внегоспитальная пневмония верхней доли правого легкого, тяжелая форма». Дыхательная недостаточность II—III степени. Синдром зависимости от алкоголя (рис. 5).

Ранее на фоне злоупотребления алкоголем неоднократно отмечались острые бронхиты, пневмонии. Через 3 сут. после госпитализации появилось кровохарканье. Пациент направлен в отделение легочной хирургии. Диагноз: «ограниченная гангрена верхней доли правого легкого. Кровохарканье». Отмечены выраженный интоксикационный синдром, кашель с отделением небольшого количества гнойной мокроты черного цвета, что характерно для гнойного процесса, вызванного *bacteroides melaninogenicus*. Дефицит веса — 15 кг. Несколько раз в сутки повторялось кровохарканье, до 100 мл/сут. АД — 105/55 мм рт. ст. Общий анализ крови: Hb — 115 г/л;



Рис. 5. Обзорная рентгенограмма пациента С. при госпитализации в хирургическое отделение. Справа в верхней доле — воспалительная инфильтрация, в которой видны формирующиеся полости вследствие разрушения легочной ткани. Перибронхиальная воспалительная инфильтрация в нижней доле справа и в левом легком

эр. — $3,7 \times 10^{12}/л$; л. — $9,6 \times 10^9/л$; э. — 3 %; пл. кл. — 5 %; н. — 65 %; лимф. — 23 %; мон. — 4 %; СОЭ — 48 мм/ч.

Проводили интенсивную терапию: антибиотики, возмещение объема циркулирующей крови (ОЦК) (эритроцитарная масса, плазма крови, 10 % альбумин; интралипид, реамбин; дезинтоксикационные средства, гемостатики) с управляемой гипотензивной терапией и под контролем АД, учитывая кровохарканье.

На фоне продолжающегося кровохарканья не удалось создать условия для улучшения. Отмечено прогрессирующее течение ОГ. Проведена верхняя билобэктомия справа по вынужденным показаниям. Послеоперационный период проходил без осложнений (рис. 6).

Из 25 пациентов с прогрессирующим течением ОГ в остром периоде течения болезни умерли 6 (24,0 %), у 19 (76,0 %) пациентов достигнуто излечение с применением радикальных хирургических вмешательств.

Определить вариант течения хирургу необходимо в течение 1 нед. Установив у пациента прогрессирующий вариант ОГ, хирург должен применить радикальное хирургическое лечение резекционного типа.

В целом при ОГ летальный исход наступил у 9 (8,9 %) из 101 пациента. У 92 (91,1 %) пациентов достигнуто излечение.

Распространенная гангрена. Тенденцией к распространенности отличаются две клинические формы гнойно-некротических деструктивных поражений: РГ и распростра-

ненная гнойная деструкция (стафилококковая деструкция легких). Распространенной гнойной деструкции предшествует развитие полисегментарной пневмонии [7; 11; 19]. Формирующиеся деструкции многочисленные, тонкостенные, средней величины, располагаются в периферических отделах легкого, возникают в многочисленных воспалительных инфильтратах. Распространенная гнойная деструкция встречается довольно часто и составляет 14—17 % среди других клинических форм острых гнойно-некротических деструктивных поражений легких. Именно в связи с тенденцией к распространенности ее иногда называют РГ, что нецелесообразно, так как морфологический субстрат болезни, состояние иммунологической защиты, методы лечения и прогноз при этих процессах различны. Процесс динамичный, быстротечный, отмечается тенденция к объединению полостей. Трансформация распространенной гнойной деструкции в РГ бывает, но очень редко. Естественный и приобретенный иммунитет ослаблен, но не столь необратимо, как при РГ.

Распространенная гангрена — некротический, непрерывно прогрессирующий процесс с поражением одного или обоих легких. Иммунобиологическая защита организма подавлена до степени анергии, при которой в пораженных инфекцией тканях организма не возникает защитного воспаления, впереди воспаления идет некроз, и демаркационный воспалительный вал вокруг полостей распада почти отсутствует. Среди пациентов с гнойно-некротическими поражениями легких за 15 лет РГ наблюдали у 17 (1,8 %) из 952 пациентов. Отмечая не совсем адекватное отношение к алкоголю и курению пациентов, заболевших гангреной, и изучая медицинский и поведенческий анамнезы, можно отметить, что злоупотребление алкоголем, курение и связанные с этими привычками социальные последствия являются существенными факторами, создающими условия для разрушения естественного иммунитета и развития тяжелого воспалительного процесса в легких.

Гангрене предшествует тотальная пневмония, вызванная патогенными аэробами, с массивным выходом экссудата и форменных элементов крови в паренхиму легких, что на рентгенограммах проявляется интенсивным однородным затемнением. Быстро возникает нарушение кровоснабжения легочной ткани,



Рис. 6. Обзорная рентгенограмма пациента С. через 1 мес. после операции. Правое легкое расправлено, экссудата в плевральной полости нет. Воспалительная инфильтрация в легких не определяется

формируется некроз, который опережает гнойное воспаление. В некротической ткани стремительно размножаются анаэробы, вызывая расплавление некротизированной легочной ткани с образованием огромных полостей. При абсцессоскопии видны культы зияющих сегментарных бронхов и культы сегментарных загроможденных разрушенных сосудов, торчащие из ворот легких. Самой частой причиной летального исхода является внезапное легочное кровотечение. Кровь заполняет внутрилегочные полости и выходит через разрушенные бронхи, заполняя дыхательные пути обоих легких. Клинические и рентгенологические проявления позволяют дифференцировать РГ с распространенной гнойной деструкцией и применить методы лечения, соответствующие клинической форме заболевания.

При РГ у больных отмечается только прогрессирующий вариант течения. Общее состояние больных крайне тяжелое. Всегда является значительный дефицит массы тела. Интоксикационный синдром протекает с лихорадочно-септическим вариантом течения. Характерны лихорадка гектического типа, общая слабость до крайне выраженного изнурения, потливость. Отмечается функциональная недостаточность других органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой системы. Серьезной проблемой является нарушение сна. Угнетено кроветворение, и поэтому быстро нарастает анемия. Несмотря на тяжелый некротический процесс, часто наблюдалась лейкопения в связи с нарушением лейкопоза. Высокое СОЭ (до 70 мм) свидетельствует о резких биохимических и осмотических сдвигах в крови. Большой объем поражения легких приводит к паренхиматозной гипоксемии, которая усугубляется гипохромной анемией. У всех больных с гангреной отмечается постоянный кашель с отхождением гнойно-гнилостной или гнилостной мокроты, цвет которой может быть бурый, черным, серым, что зависит от вида анаэробов. В бронхах — крупнопузырчатые влажные хрипы, дыхание жесткое.

При рентгенологическом исследовании в пораженном некрозом легком, как правило, выявляется несколько больших полостей с неровными внутренними контурами, в полостях — уровни жидкости. У большинства пациентов выявляется перибронхиальная воспалительная инфильтрация во втором легком. У 10—15 %

пациентов с РГ некротические поражения с деструкцией легочной ткани отмечаются в обоих легких.

При выявлении гнойно-некротического поражения легких пациента следует немедленно направить в отделение легочной хирургии, где будут продолжены диагностические исследования для установления клинической формы, варианта течения, на основании чего будет определена лечебная тактика.

При односторонней РГ можно успешно бороться за жизнь пациента. Методом выбора в лечении является пульмонэктомия или плевропульмонэктомия с целью устранения некротического морфологического субстрата. Короткая (1—5 сут.) предоперационная подготовка заключается в проведении максимально возможной антимикробной, симптоматической, заместительной терапии в объеме 30 мл/кг массы тела в сутки с целью возмещения дефицита ОЦК, эритроцитов, белков крови и улучшения гемодинамики. Применяют методы улучшения бронхиального дренажа и дренирование гнойных полостей. В большинстве случаев указанные меры приводят к некоторому временному улучшению, которое следует использовать для проведения радикального хирургического вмешательства. Более длительная предоперационная терапия бесперспективна, так как, несмотря на интенсивное лечение, некротический процесс прогрессирует. Это связано с наличием огромного инфекционного субстрата в пораженном легком и резким истощением факторов противoinфекционной защиты.

Пульмонэктомию при РГ удается выполнить у 3 из 4 пациентов. У остальных процесс двусторонний. Послеоперационный период проходит без тяжелых осложнений только у 1 из 3 пациентов. Послеоперационная летальность составляет 10—15 %. Самым грозным осложнением является несостоятельность швов на главном бронхе с развитием бронхоплеврального свища, который возникает у каждого третьего пациента. Причиной возникновения этого осложнения является анергия, при наличии которой не возникают репаративные процессы в области шва на главном бронхе. Швы на культе бронха становятся несостоятельными через 4—6 сут. после операции по причине отсутствия явлений склеивания и вторичного воспаления. Вследствие высокой вероятности

развития бронхоплеврального свища дренаж из плевральной полости нежелательно извлекать раньше, чем через 7 сут. Этим пациентам после 2—3-месячной открытой санации плевральной полости проводят трансплевральную реампутацию бронха в сочетании с 7—8-реберной торакопластикой. Все вышесказанное иллюстрируется следующим наблюдением.

П а ц и е н т С. 45 лет. В хирургическое отделение направлен через 11 сут. после начала болезни (рис. 7). Анамнез: алкогольная зависимость, многочисленные острые респираторные заболевания, связанные с частыми переохлаждениями. Клиника: лихорадочно-септический вариант интоксикационного синдрома: гектическая лихорадка, одышка в покое, кашель, гнилостная мокрота, обильное кровохарканье, дефицит массы тела — 18 кг. Общий анализ крови: Нв — 104 г/л, эр. — $3,6 \times 10^{12}/л$, л. — $4,9 \times 10^9/л$, (юн. — 2 %, п. — 5 %, с. — 72 %, лимф. — 18 %, э. — 3 %), СОЭ — 54 мм/ч. При рентгенологическом исследовании справа — тотальное затемнение с прогрессирующим разрушением легочной ткани. Диагноз: «распространенная гангрена правого легкого. Легочное кровотечение». Кровотечение продолжалось 3 сут. Потеря крови за последние сутки составила 350 мл.



Рис. 7. Обзорная рентгенограмма пациента С. при госпитализации в отделение легочной хирургии. Во всех сегментах правого легкого — воспалительная инфильтрация. Полости в верхней и нижней долях правого легкого

В день поступления по жизненным показаниям проведена пульмонэктомия справа. Перед операцией проведена бронхоскопия. Признаки продолжающегося кровотечения. Удалена кровь из бронхов левого и правого легких. Правый главный бронх туго закрыт салфеткой. Салфетка удалена после мобилизации легкого и рассечения главного бронха (рис. 8, 9).

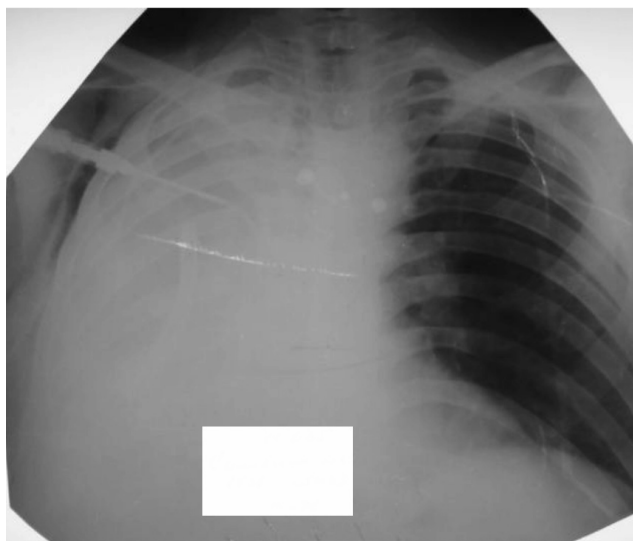


Рис. 8. Обзорная рентгенограмма пациента С. через 1 сут. после плевропульмонэктомии. Справа в плевральной полости — два дренажа. В левом легком определяются не резко выраженные инфильтративные изменения



Рис. 9. Обзорная рентгенограмма пациента С. через 2 сут. после реампутации правого главного бронха и 8-реберной торакопластики. В правой плевральной полости — два дренажа. Средостение смещено вправо, грудная стенка справа приближена к средостению. Экссудата в плевральной полости нет. В левом легком инфильтративных изменений нет

Через 4 сут. после операции края операционной раны не склеивались, между кожными швами образовались отверстия. Вследствие анергии возник бронхоплевральный свищ. Плевральную полость санировали через торакостому в течение 2,5 мес. За это время интоксикационный синдром и дефицит массы тела устранены, гемограмма нормализовалась. По плановым показаниям для закрытия бронхоплеврального свища и устранения остаточной плевральной полости проведено хирургическое вмешательство — трансплевральная реампутация правого главного бронха и коррегирующая 8-реберная торакопластика. Был применен заднебоковой доступ. На уровне нижней трети трахеи рассечена медиастинальная плевра. Выделен нижний отдел трахеи. Культи бронха выделялась от бифуркации трахеи к периферии. Культи бронха длиной в два хрящевых кольца ушита по Суиту. Проведено поднадкостничное удаление 8 ребер в границах остаточной плевральной полости. Мышечно-плевральная стенка после удаления ребер оставалась ригидной, и она рассечена по ложу 7, 5, 3-го ребер с целью более тесного прилегания ее к средостению. Достигнуто клиническое излечение. Срок лечения в хирургическом отделении составил 7 мес.

У некоторых пациентов с РГ нарушение иммунобиологической защищенности организма не достигает крайне тяжелой выраженности и тканевые реакции сохраняют слабую активность. Послеоперационный период в этих случаях может протекать без тяжелых осложнений.

П а ц и е н т Ц. 52 лет заболел после сильного переохлаждения. Госпитализирован в терапевтическое отделение на 5-е сут. после заболевания (рис. 10). Диагностирована правосторонняя тотальная пневмония. В течение 10 сут. проводили комплексную консервативную терапию: антибиотики, дезинтоксикационные средства, заместительное лечение. Пневмония трансформировалась в гангрену, возникло кровохарканье. Пациент был переведен в отделение легочной хирургии. Через 1 сут. после перевода пациента в хирургическое отделение проведена пульмонэктомия по жизненным показаниям. После операции осложнений не отмечено (рис. 11, 12).

Из 952 пациентов с острыми гнойными деструкциями РГ отмечали у 17 (1,8 %), двусторонняя гангрена диагностирована у 4 (23,5 %) из них. Радикальное хирургическое вмешательство у этих пациентов было невозможно применить. Пульмонэктомия проведена у 13 пациентов. После операции умерли 2 пациента. Осложнений после операции не было у 6 пациентов. У 5 пациентов после операции возникла несостоятельность швов на главном бронхе. Через 2—3 мес. им проведены повторные операции с целью устранения бронхоплеврального свища. Из 17 пациентов с РГ



Рис. 10. Обзорная рентгенограмма пациента Ц. через 5 сут. после госпитализации в терапевтическое отделение. Справа — тотальное затемнение. В левом легком — очаги воспалительной инфильтрации. Диагноз: «правосторонняя тотальная пневмония»

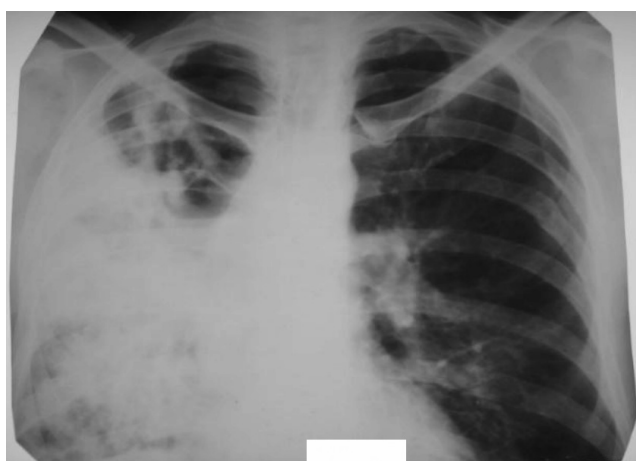


Рис. 11. Обзорная рентгенограмма пациента Ц. через 16 сут. после госпитализации в терапевтическое отделение и 2 сут. в хирургическом отделении. Правое легкое разрушено. Диагноз: «распространенная гангрена правого легкого, кровохарканье»



Рис. 12. Обзорная рентгенограмма пациента Ц. через 2 мес. после пульмонэктомии. Справа плевральная полость заполнена организующимся фибрином. Достигнуто клиническое излечение

всего умерли 6 (35,3 %), выздоровели 11 (64,7 %).

Из 118 пациентов с ОГ и РГ легких умерли 15 (12,7 %). Выздоровление достигнуто у 103 (87,3 %) пациентов.

В ы в о д ы

1. Гангрена легких при клинко-рентгенологических исследованиях проявляется двумя клиническими формами — РГ с поражением одного или обоих легких и ОГ с объемом поражения в одну долю легкого.

2. Для гангрены легкого характерен каскадный механизм смены патогенетических и этиологических факторов (вирусный бронхит — бактериальная пневмония — анаэробный гнойно-некротический процесс — хронический абсцесс с условно-патогенной инфекцией).

3. Главным фактором, влияющим на объем поражения, клиническое течение и прогноз, является состояние естественной биологической защиты организма на момент развития болезни. В соответствии со степенью выраженности нарушений защиты организма выделены два варианта клинического течения гангрены: регрессирующий и прогрессирующий на фоне интенсивной терапии.

4. При ОГ у 75 % пациентов отмечается регрессирующий вариант течения и пациентам проводят интенсивную терапию до перехода заболевания в хроническую форму, а затем по плановым показаниям осуществляют хирургические вмешательства, в основном резек-

ционного типа. У 25 % пациентов отмечается прогрессирующее течение, грозящее дальнейшим ухудшением. Им по жизненным или вынужденным показаниям проводят радикальные хирургические вмешательства в остром периоде течения заболевания для удаления морфологического субстрата болезни.

5. При РГ отмечается только прогрессирующий вариант течения заболевания. В большинстве случаев жизненно необходимым является хирургическое вмешательство по жизненным показаниям в объеме пульмонэктомии.

6. Главным показателем качества лечения является показатель летальности. При ОГ летальность составила 8,9 % (в том числе: при регрессирующем варианте течения — 3,9 %; при прогрессирующем течении — 24,8 %). При РГ летальность составила 35,3 %. Общая летальность при ограниченной и распространенной гангрене легких составила 12,7 %. Этот показатель летальности значительно ниже показателей, представленных в опубликованных печатных изданиях.

7. Важнейшим фактором, обеспечивающим успех лечения, является высокий уровень взаимодействия терапевтов и хирургов по организации своевременного (немедленного) направления пациентов с гнойно-некротическими поражениями легких в отделения легочной хирургии.

Контактная информация:

Лаптев Анатолий Николаевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры пульмонологии, фтизиатрии, аллергологии и профпатологии с курсом ПКП. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 304-21-35.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Н. Л., В. С. К. Сбор информации и обработка материала: А. Н. Л. Написание текста: А. Н. Л., В. С. К. Редактирование: А. Н. Л., А. Л. Ш., М. М. Г.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Laennec RTH. *Traite de l'auscultation mediate et des maladies des poumons et du Coeur*. — Paris, 1819. — 516 p.
2. Амосов, Н. М. Абсцессы легких / Н. М. Амосов // *Очерки торакальной хирургии* / Н. М. Амосов. — Киев, 1958. — Гл. 4. — С. 227—236.
3. Бакулев, А. Н. Хирургическое лечение гнойных заболеваний легких / А. Н. Бакулев, Р. С. Колесникова. — М.: Медицина, 1961. — 406 с.
4. Вишневский, А. А. Вопросы этиологии и патогенеза абсцессов легких / А. А. Вишневский, И. И. Конкер, И. Х. Эфендиев // *Хирургия*. — 1986. — № 5. — С. 141—147.

5. Колесников, И. С. Гангрена легкого и пиопневмоторакс / И. С. Колесников, М. И. Лыткин, Л. С. Лесницкий. — Л. : Медицина, 1987. — 220 с.
6. Лаптев, А. Н. Диагностика и лечение острых гнойно-некротических destructions легких / А. Н. Лаптев // Пульмонология. — 1996. — № 2. — С. 16—19.
7. Путов, Н. В. Абсцесс и гангрена легкого / Н. В. Путов, Ю. Н. Левашов // Болезни органов дыхания : в 4 т. / Н. Р. Палеев, Н. В. Путов. — М., 1989. — Т. 2. — С. 102—178.
8. Rare incidence of pulmonary gangrene-algorithm of the treatment / I. Capov [et al.] // Magy. Seb. — 2006. — Vol. 59, № 1. — P. 32—35.
9. Pulmonary gangrene: radiologic and pathologic correlation / C. A. Curry, E. K. Fishman, J. A. Buckley // South Med. J. — 1998. — Vol. 91, № 10. — P. 957—960.
10. Куприянов, П. А. Гнойные заболевания легких и плевры / П. А. Куприянов, А. П. Колесов. — Л., 1955. — 324 с.
11. Путов, Н. В. Этиология и патогенез острых инфекционных destructions легких / Н. В. Путов, Ю. Н. Левашов, Б. В. Медвенский // Клин. мед. — 1986. — № 12. — С. 62—64.
12. Растомпахов, С. В. Этиопатогенез и лечение гангрены легкого / С. В. Растомпахов, А. С. Коган, Е. Г. Григорьев // Бюллетень РАМН. — 2008. — № 1 (129). — С. 30—34.
13. Есипова, И. К. Патологическая анатомия легких / И. К. Есипова. — М. : Медицина, 1976. — 281 с.
14. Астрожников, Ю. В. Бактероидная инфекция в хирургии / Ю. В. Астрожников, Н. С. Богомолова, Е. В. Еремина // Хирургия. — 1983. — № 12. — С. 111—116.
15. 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.
16. Мезинов, О. А. Микробный пейзаж у больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких / О. А. Мезинов, В. Т. Улаев // Сб. тезисов XV Нац. конгресса по болезням органов дыхания. — 2005. — № 53. — С. 19.
17. Мильченко, К. П. Анаэробные бактерии в плевропульмональной патологии / К. П. Мильченко, С. Г. Ясыр, И. П. Билько // I Всесоюз. конгресс по болезням органов дыхания. — Киев, 1990. — С. 359.
18. Лаптев, А. Н. Об этиологии абсцессов легких / А. Н. Лаптев, А. А. Кукулянский, А. Д. Соколовская // Сб. тезисов I Нац. конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1990. — С. 319.
19. Лаптев, А. Н. Гнойно-некротические destructions легких : монография / А. Н. Лаптев, И. В. Орлова. — Минск : БелМАПО, 2022. — 210 с.
20. Ивченко, В. Н. Анаэробная неспорообразующая инфекция при патологии легких и плевры / В. Н. Ивченко, В. М. Мельник // Острые гнойные заболевания легких и плевры : сб. тр. ВМОЛКА. — Л., 1983. — С. 28—30.

Поступила 17.09.2024
Принята к печати 01.10.2024

«ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» — В РУКИ КАЖДОГО МЕДИКА!

Разве авторы первого номера предшественника сегодняшней версии журнала «Здравоохранение» могли представить, что история издания насчитает сотню лет, при этом не утратив смысла, не изменив традициям, а, наоборот, став лучшей версией себя. В день рождения Белорусского государственного медицинского университета в зале его библиотеки праздновали не только эту знаменательную дату, но и в формате творческой встречи отметили 100-летие главного научно-практического медицинского ежемесячника страны.

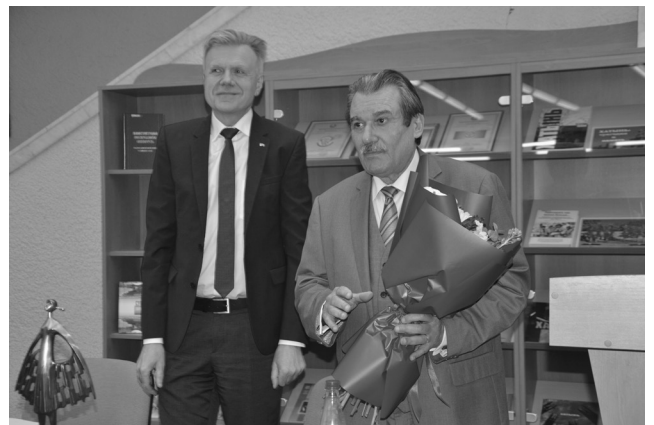
За долгие годы существования журнал стал старейшим профессиональным изданием, который освещает деятельность системы здравоохранения, медицинских вузов, предприятий медицинской промышленности, государственных органов и общественных организаций. Отражая на своих страницах достижения отечественной и зарубежной медицины, жизнь профессионального сообщества, участников сферы, он оказывает информационную поддержку, повышает общую грамотность общества в вопросах здоровья.

100-летие — не только важная дата, но и возможность оглянуться назад, оценить пройденный путь. На мероприятие в университет пришли как равнодушные студенты и преподаватели, причастные к журналу, так и члены редакционных коллегии и совета, бывшие и действующие сотрудники редакционно-издательского сектора РНПЦ МТ.

Первым к присутствующим обратился проректор по международным связям университета, доктор медицинских наук, профессор Василий Руденок. От себя лично и от имени ректора, доктора медицинских наук, профессора Сергея Рубниковича пожелал процветания и продолжения «Здравоохранению», здоровья и благополучия редакционной коллегии, энтузиазма и профессиональных побед подрастающему поколению медиков, которые продолжают формировать взгляд на медицинскую печать в Беларуси. Также Василий Васильевич отметил, что, несмотря на скоротечность времени, событий в мире, в журнале продолжают детально прорабатывать темы и публиковать максимально качественные материалы, глубоко исследуя и анализируя актуальные и серьезные вопросы.

Трогательную речь произнес приглашенный гость, доктор медицинских наук, профессор и в прошлом главный редактор «Здравоохранения» многоуважаемый Юрий Абаев, который 14 лет жизни посвятил ведущему изданию

медицинского профиля. Он погрузил слушателей в увлекательнейший рассказ о появлении первого номера журнала «Белорусская медицинская мысль», родоначальника медицинской периодики в стране. Вспомнил тех, благодаря кому издание на протяжении века выходило в печать, отметил заслуги каждого из главных редакторов 100-летнего периода. Он также подчеркнул, что, подводя итоги, стоит не просто отдавать дань прошлому, но и в первую очередь задумываться о будущем, развивать любовь к научной публицистике у молодежи.



«Перед любым научным журналом стоит две задачи: отражать состояние медицины и стимулировать развитие научных исследований. Если на первый вопрос можно однозначно ответить, что журнал «Здравоохранение» в полной мере справляется с этой целью, то на второй дать комментарий сложнее. Но несомненно одно: наши публикации вызвали интерес у молодого поколения, стимулировали к научному росту, и именно наш журнал зародил в них зерно исследователей. Хочется, чтобы он и дальше был ориентиром для молодого поколения», — констатировал Юрий Кафарович в завершение своего обращения.

Нельзя не отметить, что именно благодаря заслугам в первую очередь человека,

управлявшего этой мощной печатной машиной, которая является главным связующим звеном между центральными органами здравоохранения и медицинской общественностью, Юрию Кафаровичу, журнал остается лучшим, продолжая доказывать статус лидерства. Этому свидетельствуют множество почетных наград, главной из которых можно назвать победу в Национальном конкурсе средств массовой информации «Золотая литера» в номинации «Лучшее специализированное отраслевое издание». Юрий Абаев на протяжении 14 лет сохранял авторитет издания и, несмотря на возросшую конкуренцию, смог закрепить за «Здравоохранением» статус главной трибуны печатной научной мысли.

В продолжение традиций, заложенных основателями журнала и их последователями, редколлегия и редакционный совет в своем нынешнем составе представляют союз еди-

нотомышленников — ведущих экспертов по различным аспектам современной медицины. Постоянная поддержка и востребованность со стороны медицинского сообщества нашей страны чувствуется и позволит продолжить выбранную 100 лет назад стратегию издания, несмотря на произошедшую реорганизацию редакции журнала.

На протяжении века менялись названия ежемесячника, менялись лица, его создающие, но неизменным оставалось одно — журнал является верным другом и помощником для нескольких поколений врачей, поставщиком свежей и актуальной медицинской информации, внося посильный вклад в сохранение и укрепление здоровья граждан нашей страны.

*Диана Черная, заведующая
редакционно-издательским сектором РНПЦ МТ*



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.rncmt.by

Учреждение не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Заведующая сектором Д. А. Черная
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 06.12.2024. Тираж 936. Зак. 1133.
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.