

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)

**Исполняющая обязанности главного редактора**

Лариса Александровна ФЕДОТОВА

**Редакционная коллегия:**

М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	А. И. КУБАРКО
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
С. ВЕКШЕР (США)	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Т. В. МОХОРТ
А. В. ВОРОБЕЙ	А. Г. МРОЧЕК
Г. И. ГЕРАСИМОВИЧ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	В. И. ПОКРОВСКИЙ (РОССИЯ)
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
Л. ДУБАСКИ (США)	Е. И. СЛОБОЖАНИНА
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ	В. Б. СМЫЧЕК
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)	Н. Ф. СОРОКА
И. А. КАРПОВ	В. И. ТЕРНОВ
М. К. КЕВРА	Л. П. ТИТОВ
В. Н. КОВАЛЕНКО (УКРАИНА)	Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ
С. А. КРАСНЫЙ	А. Г. ЧУЧАЛИН (РОССИЯ)

**Зам. гл. редактора**  
Ю. К. АБАЕВ

**Редакционный совет:**

Н. И. БОЯРСКАЯ	С. П. РУБНИКОВИЧ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	А. В. СИКОРСКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
Ж. В. КАЗАЧЕНОК	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Л. Н. КЕДА	И. О. СТОМА
Е. Н. КРОТКОВА	А. В. СУКАЛО
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	В. Д. ШИЛО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	А. Т. ЩАСТНЫЙ
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
OF THE REPUBLIC OF BELARUS  
FOUNDATION

№ 3(888)/2021

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

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)



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

**Acting Editor-in-Chief** Larisa A. FEDOTOVA

**Editorial board:**

M. V. BUHLER (Germany)	A. I. KUBARKO
I. V. VASILEVSKIY	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
S. VEKSNER (USA)	D. A. MOROZOV (Russia)
I. D. VOLOTOVSKIY	T. V. MOKHORT
A. V. VARABEI	A. G. MROCHEK
G. I. GERASIMOVICH	E. L. NASONOV (Russia)
G. L. GUREVICH	D. L. PINEVICH
Y. G. DZEHTSIAROU	V. I. POKROVSKIY (Russia)
I. I. DEDOV (Russia)	J. PFEIFER (Austria)
L. DUBUSKE (USA)	E. I. SLOBOZHANINA
V. V. EVSTIGNEEV	V. B. SMYCHOK
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)	N. F. SOROKA
I. A. KARPOV	V. I. TERNOV
M. K. KEVRA	L. P. TITOV
V. N. KOVALENKO (Ukraine)	E. D. CHERSTVY
S. A. KRASNY	A. G. CHUCHALIN (Russia)

**Deputy Chief Editor**  
Yury K. ABAYEV

**Editorial council:**

N. I. BOYARSKAYA	S. P. RUBNIKOVICH
M. L. VISHNEVETSKY	A. V. SIKORSKIY
M. A. GERASIMENKO	V. A. SNEZHITSKIY
Zh. V. KAZACHONAK	A. G. STAROVOYTOV
L. N. KEDA	I. O. STOMA
E. N. KROTKOVA	A. V. SUKALO
N. N. KUDENCHUK	V. D. SHILO
V. P. MIKHAYLOVSKIY	A. T. SHCHASTNY
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	

*От редакции* ..... 4

*Editorial note*

### Клиническая медицина

### Clinical Medicine

**Мельник Е. В., Волчек А. В., Малолеткина О. Л., Тесакова М. Л., Небышинец Л. М.** Изменение pH цервикальной слизи накануне самопроизвольных родов ..... 5

**Melnik E. V., Volchek A. V., Maloletkina O. L., Tesakova M. L., Nebyshinets L. M.** pH of cervical mucus on the eve of spontaneous delivery

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

### Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Кирилюк А. А.** Основные аспекты оказания фармацевтической помощи при реализации назальных деконгестантов ..... 10

**Kiryliuk A. A.** Basic aspects of pharmaceutical assistance in nasal decongestants selling

### Фундаментальная наука — клинической медицине

### Fundamental Science to Clinical Medicine

**Кубарко А. И.** Кровоток в сети коронарных сосудов и его регуляция в нормальных условиях ..... 20

**Kubarko A. I.** Blood flow in coronary vessels network and regulation in normal condition

### Лекции и обзоры

### Lectures and Reviews

**Хмара В. В., Головинский С. В., Щерба А. Е., Дзядзько А. М., Руммо О. О.** Медицинское сопровождение умершего донора со смертью головного мозга ..... 35

**Khmara U. V., Golovinskiy S. V., Shcherba A. E., Dziadzko A. M., Rummo O. O.** Medical management of brain-dead organ donor

### Дискуссии

### Discussions

**Хурса Р. В., Войткова М. В.** Линейные зависимости в параметрах артериального давления: обоснование и применение для определения гемодинамического фенотипа ..... 44

**Khursa R. V., Voitkova M. V.** Linear dependences in arterial pressure parameters: substantiation and application for hemodynamic phenotype determination

### Обмен опытом

### Sharing Experience

**Юрковский А. М., Порошина Л. А., Ачинович С. Л.** Диагностическое значение степени экспрессии биомаркеров collagen iv, cd 34 и vimentin у пациентов с ограниченной склеродермией ..... 56

**Yurvoskiy A. M., Poroshina L. A., Achinovich S. L.** Diagnostic value of expression of Collagen IV, CD 34 and Vimentin in patients with limited scleroderma

**Рукша К. Г., Кулеш Е. С., Требуховский А. Ю., Громько Л. Ю., Кавенчук А. Н., Давыдов Д. А., Портянко А. С.** Определение метастатического потенциала и прогноза течения колоректального рака с помощью гистологических параметров первичной опухоли ..... 61

**Ruksha K. G., Kulesh E. S., Trebuhovski A. Yu., Hramyka L. Yu., Kavenchuk A. N., Davydov D. A., Portyanko A. S.** Histopathological patterns of primary tumors predict metastatic potential and survival in colorectal cancer

### Срочные публикации

### Urgent Publications

**Красный С. А., Микулич Д. В., Хоров А. О., Шиманец С. В., Дергач Н. С., Качура С. В., Корень С. В.** Результаты пилотного проекта скрининга рака молочной железы ..... 70

**Krasny S. A., Mikulich D. V., Khorov A. O., Shimanets S. V., Dergach N. S., Kachura S. V., Koren S. V.** Results of pilot breast cancer screening project

### Случаи из практики

### Case Reports

**Янушко В. А., Климчук И. П., Кордзахия Г. Э., Хохлова Ю. И.** Ятрогенная эмболия инородным телом ..... 77

**Yanushko V. A., Klimchuk I. P., Kordzakhia G. E., Khokhlova Yu. I.** Iatrogenic foreign body embolism

**Дорогие коллеги!**

Каждый врач, стремящийся подняться по лестнице научной карьеры должен иметь свидетельство активной научной деятельности в виде публикаций в рецензируемых изданиях, что подтвердит его целеустремленность, организованность и упорство. Однако на этом пути автору необходимо преодолеть ряд препятствий, одно из них — встреча с рецензентом и оценка качества научной работы. Чем авторитетнее издание, тем выше требования и строже отбор. Обычно престижные журналы отклоняют статьи не за то, что они плохи, а за то, что недостаточно хороши. Рецензируемые издания наряду с советами по защите диссертаций являются каналами обратной связи, по которым регулируется уровень научных исследований, постоянно «подтягивая» его к высшему. При этом научные журналы действуют на всех ступенях карьеры ученого, тогда как советы по защитам лишь на отдельных этапах его деятельности.

Строгий рецензент не может доставить удовольствия, критика всегда некомфортна. «Весьма мало людей, которые бы искренне хотели выслушать о себе всю правду» (Ж. Ларошфуко). Большинство не любит, когда заостряют внимание на ошибках и здесь начинающий исследователь не отстает от известного ученого в обидчивости. Замечания воспринимают как унижение и возмущенный автор, потеряв чувство объективности, шлет негодующие письма в редакцию с требованием оградить от «незаслуженных оскорблений». Почему напряженная деятельность нескольких месяцев так жестоко «раздавлена»? Неприятие научной работы, в которую вложено столько труда и потрачена уйма времени, а ее заклеямили словами «бездоказательно», «ненаучно», «повторения», «плохой стиль» не может не вызвать раздражения и даже злости.

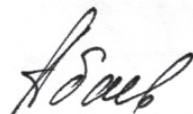
Буря негативных эмоций, отрывистое шептание нелестных эпитетов в адрес некоего лица по имени «рецензент» — типичная реакция при первом прочтении отзыва о статье. Самолюбие бывает настолько уязвлено, что трудно заставить себя прочесть рецензию повторно. Мысленный поиск «врага», который мог бы написать «такое», с целью обречения на «страшную мечь», гневные письма, жалобы и апелляции лучше статью не сделают, но создадут негативное впечатление об авторе и осложнят дальнейшее сотрудничество с редакцией. Не стоит таить злобу, пенять на предвзятую оценку и несправедливое отношение, лучше вспомнить, с каким сарказмом были восприняты труды Ч. Дарвина, Г. Менделя, В. П. Демикова и других пионеров науки. Что же говорить о публикациях малоизвестных авторов?

Значимость рецензирования трудно переоценить. Важно понять: объективная критика имеет созидательную цель — «отсеять негодное и улучшить годное». Внимательный анализ на «холодную» голову покажет, что рецензент во многом прав. Обычно авторов удручает длинный перечень замечаний, но это реальная возможность улучшить качество статьи. Если вы с чем-то не согласны, сообщите об этом в письме при отправлении работы на повторное рассмотрение, приложив список ответов на вопросы и замечания. Избегайте соблазна обвинять рецензента. Мотивированный ответ и, где необходимо, опровержение произведут благоприятное впечатление. Если вы предпримете вежливую попытку ответить на вопросы и пожелания, шансы публикации статьи значительно возрастут.

Надо ли все исправлять, корректируя текст? Бездумное следование всем замечаниям вряд ли сделает статью лучше. Не нужно пытаться буквально во всем угодить рецензенту, а исправить лишь то, что касается принципиальных вопросов. Скрупулезная корректировка может нарушить стилистику текста и ухудшить его качество. После исправлений автор увидит: статья буквально «оживла» и не исключено, что сразу будет принята к печати. Со временем придет осознание, насколько полезной оказалась «неудача», и как важно при написании статьи «прочесть» ее глазами рецензента. «Противник, ищущий наших ошибок, полезней для нас, чем друг, старающийся их скрыть» (Леонардо да Винчи).

Отношение к критике — выбор каждого и зависит от оценки своей значимости. Нелегко быть равнодушным, еще труднее относиться к критике объективно, дабы воспользоваться содержащимися в ней зернами истины. Д. И. Менделеев учил студентов: «Умейте всегда перенестись на точку зрения противоположного мнения — это и есть истинная мудрость». Нужно тренировать психологическую устойчивость к критике, которая всегда сопровождает научную деятельность. Готовность к мнению оппонента делает самооценку более взвешенной, вырабатывает способность к полемике, совершенствует навыки научного спора, развивает литературный язык. Задача научного журнала — помочь в этом исследователю. Высокомерие и самоуверенность, особенно в начале научного пути, приводят лишь к неудачам и разочарованиям. Только пройдя квалифицированную и строгую экспертизу, можно быть спокойным за качество своей работы. «Без осужденья зарастешь травой, упрек полезен, как пропашка поля» (У. Шекспир).

Зам. главного редактора  
профессор



Ю. К. Абаев



<sup>1</sup>Е. В. МЕЛЬНИК, <sup>2</sup>А. В. ВОЛЧЕК, <sup>1</sup>О. Л. МАЛОЛЕТКИНА, <sup>1</sup>М. Л. ТЕСАКОВА, <sup>1</sup>Л. М. НЕБЫШИНЕЦ

## ИЗМЕНЕНИЕ pH ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ НАКАНУНЕ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ РОДОВ

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Изучение pH цервикальной слизи накануне физиологических самопроизвольных родов с целью выявления готовности организма беременной к родам.

**Материал и методы.** В исследование вошли 50 беременных женщин, госпитализированных для родоразрешения в учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», у которых наблюдался благоприятных исход родов для матери и плода. Проведено измерение pH цервикальной слизи с помощью индикаторных тест-полосок для определения pH и с использованием иономера лабораторного И-160.1МП. Для статистического анализа полученных результатов применяли пакет прикладных программ STATISTICA 8.0.

**Результаты.** Не было выявлено статистически значимых различий между значениями pH замороженных и незамороженных образцов слизи, а также между показателями, полученными при измерении иономером и тест-полосками. При изменении pH цервикальной слизи в процессе дородовой перестройки установлено, что наибольшие показатели pH цервикальной слизи отмечаются в последние двое суток до родов и составляют 6,3 [5,0—7,0] и 7,5 [6,5—8,7] соответственно.

**Заключение.** Более приемлемым для использования в клинической практике является способ определения pH цервикальной слизи с помощью индикаторных тест-полосок. Впервые установлено, что pH цервикальной слизи изменяется накануне физиологических самопроизвольных родов. Наибольшие показатели pH цервикальной слизи наблюдаются в последние двое суток перед развитием физиологической родовой деятельности.

**Ключевые слова:** цервикальная слизь, муцины, тест-полоски для определения pH, иономер лабораторный.

**Objective.** To study the pH of cervical mucus on the eve of physiological spontaneous labor to identify indicators of the pregnant woman's body readiness to labor.

**Materials and methods.** The study included 50 pregnant women hospitalized for delivery to the Clinical Maternity Hospital of Minsk Region expected the labor favorable outcome for the mother and the fetus. The pH of the cervical mucus was measured using indicator test strips for determining pH and a laboratory I-160.1 MP ionomer. The statistical analysis of the obtained results was performed using the STATISTICA 8.0 application software package.

**Results.** There was no statistically significant difference between the pH values of frozen and unfrozen mucus samples as well as between the values obtained by the ionomer and the test strips. When the pH of the cervical mucus changed during the prenatal adjustment the highest pH values of the cervical mucus were found during the last two days before the delivery being 6.3 [5.0—7.0] and 7.5 [6.5—8.7].

**Conclusion.** Determining the pH of cervical mucus using indicator test strips was accepted to be a more acceptable method for the clinical practice. For the first time, it was found that the pH of cervical mucus changed on the eve of a physiological spontaneous labor. The highest pH values of cervical mucus were observed during the last two days before the physiological labor.

**Key words:** cervical mucus, mucins, pH test strips, laboratory ionomer.

HEALTHCARE. 2021; 3: 5—9.

pH OF CERVICAL MUCUS ON THE EVE OF SPONTANEOUS DELIVERY

E. V. Melnik, A. V. Volchek, O. L. Maloletkina, M. L. Tesakova, L. M. Nebyshinets

Изменения в шейке матки являются наиболее ранним клиническим проявлением физиологической перестройки организма беременной к родам. Цервикальная слизь, вырабатываемая цилиндрическим эпителием канала шейки матки, в большей степени, чем кровь, отражает изменения в тканях репродуктивного тракта, сопровождающие формирование биологической готовности организма к родам.

Цервикальная слизь — сложный гидрогель, который представлен двумя фракциями: высокой и низкой [1]. Фракцию высокой вязкости составляют муцины: кислые (сиаломуцин, сульфомуцин) и нейтральные (фукомуцин) [2]. Фракция низкой вязкости представлена водной фазой, содержащей растворимые в ней немуюкоидные белки, липиды, жирные кислоты, простагландины, ферменты, неорганические соли и пр. [3].

Современные исследования, посвященные изучению физических свойств цервикальной слизи, в том числе ее pH, немногочисленны, чаще они касаются гинекологической практики. Так, было установлено, что концентрация муцинов в цервикальной слизи, а также гликозилирование их нейтральными или кислыми олигосахаридами регулируется гормонально, что является причиной изменения свойств слизи на протяжении менструального цикла [4, 5]. Во время овуляции, когда превалирует действие эстрогенов, увеличивается концентрация муцина 5B, муцина 4, преобладают нейтральные муцины, слизь становится более гидратированной, менее вязкой [4—6]. В лютеиновую фазу под действием прогестерона уменьшается концентрация муцина 5B, муцина 4, снижается их нейтрально-кислотное соотношение, увеличивается вязкость слизи [4—6].

Гормональный фон изменяется не только на протяжении менструального цикла. Данное явление наблюдается также и накануне родов — ингибируется местное воздействие прогестерона, при этом падение его уровня в кровеносном русле не происходит [7]. Следовательно, изменения биофизических и биохимических свойств цервикальной слизи (в частности, pH) могут наблюдаться и в процессе дородовой перестройки, которая активируется в последние 14 сут гестации. При отсутствии биологической готовности организма беременной к родам увеличивается частота осложнений как для матери, так и для плода.

Цервикальная слизь способна менять свои химические и физические свойства не только под действием гормонов, но также и в результате изменения метаболизма соединительной ткани шейки матки под воздействием ферментов, цитокинов и других биологически активных веществ, принимающих участие в процессах дородовой перестройки [8—12], а также инфекционных агентов [13, 14].

Цель данного исследования — изучить pH цервикальной слизи накануне физиологических самопроизвольных родов с целью использования этого показателя в определении готовности организма беременной к родам.

### Материал и методы

В исследование вошли 50 беременных женщин, госпитализированных для родоразрешения в УЗ «Клинический родильный дом Минской

области», у которых наблюдался благоприятный исход родов для матери и плода.

Критериями включения женщин в исследование являлись: доношенная беременность, роды через естественные родовые пути.

Критерии исключения: нежелание участвовать в исследовании, срок гестации менее 37 или 42 нед и более, острые и обострение хронических генитальных и экстрагенитальных воспалительных заболеваний, аутоиммунные заболевания, преждевременный разрыв плодных оболочек, нарушения сократительной деятельности матки в родах и послеродовом периоде, роды, окончившиеся путем кесарева сечения, дистресс плода в родах, асфиксия новорожденного.

Все пациентки, участвующие в исследовании, подписывали информированное согласие.

Цервикальную слизь забирали накануне родов, при включении женщины в исследование. Забор слизи проводили одноразовой стерильной цитощеткой при специальном акушерском обследовании (осмотр в зеркалах).

На 1-м этапе проводили измерение pH цервикальной слизи в течение 1 мин от момента забора материала (1-я группа). На 2-м этапе оставшийся материал помещали в пластиковый контейнер, быстро охлаждали до  $-18^{\circ}\text{C}$  в морозильной камере. Биоматериал хранили и транспортировали только в замороженном состоянии (2-я группа). В процессе подготовки к лабораторному исследованию замороженные образцы цервикальной слизи нагревали в камере термостата до  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

Измерение pH цервикальной слизи осуществляли двумя методами: с помощью индикаторных тест-полосок для определения pH (Merck KGaA, Германия), диапазон 2,0—9,0, шаг 0,5 (незамороженные образцы слизи — 1-я группа, замороженные — 2-я группа) и с использованием иономера лабораторного И-160.1МП (Гомельский завод измерительных приборов, Беларусь) (замороженные образцы слизи — 2-я группа).

Для измерения проб малого объема (цервикальной слизи) иономером лабораторным И-160.1МП использовали электрический ключ. Перед работой электрический ключ предварительно вымачивали в дистиллированной воде в течение 1 сут. Цервикальную слизь и рабочую часть измерительного прибора помещали в полную часть электрического ключа. Вспомогательный электрод погружали в стакан, заполненный

1%-м раствором KCl. Уровень раствора KCl был достаточным для обеспечения надежного контакта с пористой частью электрического ключа. Измерение проводили в течение 3 мин.

Индикаторную зону-тест полоски погружали в цервикальную слизь минимум на 2 с, высушивали в течение 3 мин. Далее сравнивали индикаторную зону тест-полоски с эталонной шкалой на упаковке и находили совпадающий цвет, соответствующий определенному значению pH.

Статистический анализ полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. Применяли непараметрические методы статистического анализа, так как распределение признака подчинялось непараметрическим законам, что подтверждалось критериями Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Количественные признаки представлены в виде Me [QL—QU], где Me — медиана, [QL—QU] — межквартильный размах [25 и 75%]. Сравнение количественных данных двух независимых групп проводили с помощью теста Манна — Уитни. Различия считали достоверными при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Значения pH цервикальной слизи, полученные при измерении индикаторными тест-полосками и иономером лабораторным И-160.1МП, приведены в табл. 1.

При анализе данных табл. 1 не выявлено статистически значимых различий между значениями pH замороженных и незамороженных образцов слизи, а также между показателями, полученными при измерении тест-полосками и иономером ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, более приемлемым для использования в клинической практике в виду своей скорости, доступности, мобильности является способ определения pH цервикальной слизи с помощью индикаторных тест-полосок по сравнению с лабораторным иономером.

С целью изучения изменения pH цервикальной слизи в процессе дородовой перестройки все полученные показатели были разделены по

суткам до родов (табл. 2). В табл. 2 приведены показатели, полученные при измерении pH незамороженных образцов слизи с использованием индикаторных тест-полосок.

Установлено, что наибольшие показатели pH цервикальной слизи отмечались в последние 2 сут до родов и составляли 6,3 [5,0—7,0] и 7,5 [6,5—8,7] соответственно.

Данное явление связано с биохимическими процессами, сопровождающимися изменением концентрации, состава муцинов и их гликозилирования в цервикальной слизи в результате трансформации соединительнотканной структуры шейки матки, иммунологической перестройки, смены гормонального влияния и других событий, формирующих биологическую готовность к родам.

В работах С. Л. Воскресенского и А. Ч. Федоркова также отмечены изменения свойств цервикальной слизи, а именно ее лейкоцитарного состава, в последние двое суток перед родами. Авторы связали полученные данные с активацией преобразования шейки матки перед родами и указали на важную роль клеточного иммунитета в инициации родовой деятельности [10, 15]. Кроме этого, В. П. Кириленко и С. Л. Воскресенский установили, что вследствие активизации метаболизма соединительной ткани шейки матки за несколько суток до родов достигают максимума уровень гликозаминогликанов и активность лизосомальных ферментов в цервикальной слизи, что может быть причиной изменения ее химических и физических свойств [8].

Таким образом, уровень pH цервикальной слизи отражает активность процессов дородовой перестройки. Закономерности изменения данного показателя в конце беременности можно использовать с целью прогнозирования наступления самопроизвольных родов. Учитывая, что большинство осложнений родового процесса связано с отсутствием или недостаточной степенью готовности организма к родам, можно предположить, что показатель pH цервикальной слизи накануне родов можно использовать

Таблица 1

### pH цервикальной слизи у беременных

Метод измерения pH цервикальной слизи	Группа	Значение pH
Индикаторные тест-полоски	1-я	5,2 [4,81—6,41]
	2-я	5,0 [5,02—6,10]
Иономер лабораторный И-160.1МП	2-я	5,21 [4,50—6,30]

## Изменение значений pH цервикальной слизи у женщин накануне родов

Сутки до родов, сут	pH цервикальной слизи	p
1 (n=7)	6,3 [5,0—7,0]*, **, ***, ****, *****	1, 3 сут = 0,0052 1, 5 сут = 0,0117 1, 6 сут = 0,0012 1, 8сут = 0,0026 1, 9 сут = 0,0012
2 (n=8)	7,5 [6,5—8,7]*, **, ***, ****, *****	2, 3 сут = 0,0004 2, 5 сут = 0,0013 2, 6 сут = 0,0001 2, 8 сут = 0,0043 2, 9 сут = 0,0001
3 (n=5)	4,9 [4,5—5,2]	—
4 (n=5)	5,3 [4,9—7,2] ****	4, 8 сут = 0,0095
5 (n=5)	4,2 [3,9—5,6]	—
6 (n=5)	4,3 [4,0—5,0]	—
7 (n=4)	4,5 [4,5—4,7]	—
8 (n=4)	4,5 [4,4—4,5]	—
9 (n=3)	4,4 [4,3—5,0]	—
10 (n=4)	5,9 [4,5—7,3]	—

Примечание. Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми: \* — за 3 сут; \*\* — за 5 сут; \*\*\* — за 6 сут; \*\*\*\* — за 8 сут; \*\*\*\*\* — за 9 сут до родов (p<0,05).

также и для прогнозирования вероятности развития осложнений в предстоящих родах. Данные вопросы требуют дальнейшего детального изучения.

### Выводы

1. pH цервикальной слизи является объективным показателем, коррелирующим с процессами дородовой перестройки в организме беременной, формирующими готовность к родам.

2. Впервые установлено, что показатель pH цервикальной слизи изменяется накануне физиологических самопроизвольных родов. Наибольшие показатели pH цервикальной слизи наблюдаются в последние двое суток перед развитием физиологической родовой деятельности.

3. Способ определения pH цервикальной слизи с помощью индикаторных тест-полосок является наиболее приемлемым для использования в клинической практике ввиду своей доступности, мобильности и быстроты выполнения.

*Исследование выполнено в рамках финансируемого БРФФИ научно-исследовательского проекта «Прогнозирование исхода самопроизвольных родов при доношенной беременности», договор № M19-025 от 02.05.2019.*

#### Контактная информация:

Мельник Елена Владимировна — к. м. н., ведущий лаборант кафедры акушерства и гинекологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220014, г. Минск. Сл. тел. +375 17 267-35-44.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. В. М., А. В. В.  
Сбор и обработка материалов: Е. В. М., О. Л. М.  
Статистическая обработка данных: Е. В. М.  
Написание текста: Е. В. М.  
Редактирование: Е. В. М., М. Л. Т., Л. М. Н.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zaneveld L. D., Tauber P. F., Port S. Propping B. Scanning electron microscopy of cervical crystallization. *Obstet. Gynecol.* 1995; 46(4): 419—28.
- Hayashi I., Tsuda H., Shimoda T. Reappraisal of orthodox histochemistry for the diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma of the cervix. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24(4): 559—62.



3. Daunter B., Counsilman C. *Cervical mucus: its structure and possible biological functions.* *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1980; 10(3): 141—61.
4. Arslan S. Y., Burdette J. E. et al. *Novel three dimensional human endocervix cultures respond to 28-day hormone treatment.* *Endocrinology.* 2015; 156(4): 1602—9.
5. Andersch-Bjorkman Y. I., Thomsson K. A., Holmen Larsson J. M. et al. *Large scale identification of proteins, mucins, and their O-glycosylation in the endocervical mucus during the menstrual cycle.* *Mol. Cell. Proteomics.* 2007; 6(4): 708—16.
6. Olmsted S. S., Padgett J. L., Yudin A. I. et al. *Diffusion of macromolecules and virus-like particles in human cervical mucus.* *Biophys. J.* 2001; 81(4): 1930—7.
7. Schafer W. R., Zahradnik H. P. *(Patho-)physiologische grundlagen des geburtsbeginns.* *Der Gynakologe.* 2004; 37(4): 305—13.
8. Кириленко В. П., Воскресенский С. Л. *Биохимические изменения в шейке матки на протяжении беременности и родов.* *Репродуктив. здоровье в Беларуси.* 2010; 2: 35—43. [Kirilenko V. P., Voskresenskiy S. L. *Biochemical changes in the cervix during pregnancy and labor.* *Reproduktiv. zdoroviye v Belarusi.* 2010; №2: 35—43. (in Russian)]
9. Кириленко В. П., Воскресенский С. Л. *Уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови и цервикальной слизи во время беременности.* *Настоящее и будущее последипломного образования: материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО. В 2 т. Т. 2.* Минск; 2006: 169—71. [Kirilenko V. P., Voskresenskiy S. L. *Level of glycosaminoglycans in blood serum and cervical mucus during pregnancy. Present and future of postgraduate education: materialy resp. nauch.-prakt. konf., posvyashch. 75-letiyu BelMAPO. In vols. Vol. 2.* Minsk; 2006: 169—71. (in Russian)]
10. Воскресенский С. Л., Федорков А. Ч., Иванчик Г. И., Малолеткина О. Л. *Лейкоцитарный состав цервикальной слизи у беременных женщин накануне срочных родов.* *Репродуктив. здоровье. Вост. Европа.* 2012; 1: 17—25. [Voskresenskiy S. L., Fedorkov A. Ch., Ivanchik G. I., Maloletkina O. L. *Leucocytic composition of cervical mucus in pregnant women on the eve of urgent delivery.* *Reproduktiv. zdoroviye. Vost. Evropa.* 2012; 1: 17—25. (in Russian)]
11. Мельник Е. В. *Прогнозирование исхода родов, индуцированных механическими средствами: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01.* Минск; 2014. 23 с. [Melnik E. V. *Predicting the outcome of labor induced by mechanical means: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.01.* Minsk; 2014. 23 s. (in Russian)]
12. Малолеткина О. Л. *Факторы риска осложнений и прогноз индукции родов простагландинами при доношенной беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01.* Витебск; 2015. 22 с. [Maloletkina O. L. *Risk factors for complications and prognosis of induction of labor by prostaglandins in full-term pregnancy: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.01.* Vitebsk; 2015. 22 s. (in Russian)]
13. Misra V., Gupta S. C., Goel A., Singh P. A. *Reclassification of carcinoma cervix uteri by mucin histochemistry.* *Ind. J. Pathol.* 1997; 40(4): 463—8.
14. Lapertosa G., Baracchini P., Fulcheri E., Tanzi R. *Patterns of mucous secretion in normal and pathological conditions of the endocervix.* *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1986; 7(2): 113—9.
15. Воскресенский С. Л., Федорков А. Ч. *Прогнозирование начала родов при доношенной беременности по лейкоцитарному составу цервикальной слизи: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.06.2012.* Минск; 2012. 3 с. [Voskresenskiy S. L., Fedorkov A. Ch. *Prediction of the beginning of labor in full-term pregnancy by the leukocyte composition of cervical mucus: instructions for use: utv. M-vom zdravookhraneniya Resp. Belarus on 08.06.2012.* Minsk; 2012. 3 s. (in Russian)]

Поступила 23.09.2020.

Принята к печати 09.10.2020.



А. А. КИРИЛЮК

## ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ НАЗАЛЬНЫХ ДЕКОНГЕСТАНТОВ

РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», Минск, Беларусь

Наиболее популярными лекарственными средствами (ЛС), приобретаемыми населением в аптеках, являются назальные деконгестанты. Бесконтрольность их применения и несоблюдение режима дозирования могут приводить к привыканию, усугублению заболевания и развитию осложнений. В условиях повышения роли самолечения и рекламы безрецептурных ЛС, в том числе назальных деконгестантов, в средствах массовой информации и сети Интернет актуальной является систематизация информации о данной группе ЛС. Цель обзора — изучение особенностей клинической фармакологии назальных деконгестантов и разработка алгоритма оказания фармацевтической помощи работниками рациональной фармацевтической помощи населению при реализации назальных деконгестантов (фенилэфрин, ксилометазолин, оксиметазолин, нафазолин, леримазолин, тетризолин). Под фармацевтической помощью понимается система лекарственного, информационного и организационно-методического обеспечения индивидуализированной фармакотерапии конкретных заболеваний. При разработке алгоритмов оказания фармацевтической помощи следует уделять внимание не только клинико-фармакологической характеристике ЛС, организации и порядку их отпуска из аптек, но также патофизиологическим особенностям развития заболевания. Акцентируется внимание на этиологии, патогенезе и клинической картине различных форм ринита. Приводятся актуальные сведения о 47 назальных деконгестантах, зарегистрированных в Республике Беларусь: показаниях и противопоказаниях по их медицинскому применению, лекарственных взаимодействиях, побочных реакциях, способах применения, режиме дозирования и рациональном применении. Приведен алгоритм оказания фармацевтической помощи посетителю аптеки с симптомами ринита.

**Ключевые слова:** ринит, лекарственное средство, назальный деконгестант, фармацевтическая помощь.

*Nasal decongestants are the most popular drugs that people buy in pharmacies. The decongestants uncontrolled use and non-compliance with their dosage regimen can lead to addiction, the severity of the disease aggravation and complications development. In the context of the increasing role of self-medication and of OTC-drugs advertising in the media and the Internet the information about nasal decongestants systematization is relevant. The review purpose is to study the clinical pharmacology of nasal decongestants and to develop an algorithm of rational pharmaceutical assistance in the implementation of nasal decongestants (phenylephrine, xylometazoline, oxymetazoline, naphazoline, lerimazolin, tetrizoline). The pharmaceutical assistance is a system of medicinal, informational, organizational and methodological support for the specific diseases individualized pharmacotherapy. Thus, when developing algorithms for pharmaceutical assistance, a researcher should pay attention not only to the medicines clinical and pharmacological characteristics, the order of their dispensing organization at pharmacies but to the pathophysiological characteristics of the disease as well. Therefore, the etiology, pathogenesis and clinical picture of various forms of the common cold are described in the article. Actual information about 47 nasal decongestants registered in the Republic of Belarus such as: indications and contraindications, drug interactions, adverse reactions, mode of use, dosage regimen, rational use is given. An algorithm of pharmaceutical consultation of a pharmacy visitor having rhinitis symptoms is proposed in the article.*

**Key words:** rhinitis, drug, nasal decongestant, pharmaceutical assistance.

HEALTHCARE. 2021; 3: 10—19.

**BASIC ASPECTS OF PHARMACEUTICAL ASSISTANCE IN NASAL DECONGESTANTS SELLING**

A. A. Kiryliuk

Наиболее частыми симптомами острых респираторных заболеваний во взрослой и педиатрической практике, как правило, являются насморк, чихание и заложенность носа [1—3]. Все это является проявлением различных форм ринита. Ринит — воспаление слизистой оболочки полости носа, которое может иметь инфекционное происхождение (вирусы или бактерии),

а также неинфекционную этиологию (механические раздражители, загрязненность воздуха, прием некоторых лекарственных средств (ЛС), травмы носа, искривление носовой перегородки, инородное тело в носовом ходу). Также ринит является характерным симптомом синусита, аллергии, дифтерии, кори и других заболеваний [1, 4, 5]. Сравнительная характеристика

различных форм ринита приведена в табл. 1 [3, 5—11].

Кроме того, в нескольких исследованиях отмечалось влияние микробиоты носа и ее индивидуального разнообразия на вирусную нагрузку, иммунный ответ и клинические симптомы при рините [12—14]. Фармацевтическим работникам следует знать характерные признаки осложнений, указывающие на необходимость обращения к врачу:

- наличие отека века или обоих век;
- выпячивание глазного яблока снаружи (экзофтальм);
- ограничение подвижности глазных яблок, нарушение зрения;

- температура тела выше 38 °С при наличии гнойных выделений из носа; длительно сохраняющаяся температура;
- выраженная общая слабость и сильная головная боль, усиливающаяся при кашле;
- кровянистые выделения из носа;
- резкая болезненность при пальпации передних стенок пораженных околоносовых пазух;
- выделения из одной половины носа (наличие гнилостного неприятного запаха);
- сочетание ринита с кашлем, который продолжается более 1 нед.;
- появление признаков синусита (головная боль преимущественно в лобной области или

Таблица 1

### Характеристика заболеваний слизистой оболочки носа

Этиология и патогенез	Клиническая картина
<i>Острый ринит</i>	
Воздействие на слизистую оболочку полости носа вирусной (чаще риновирусы) или бактериальной инфекции. Развивается катаральное воспаление слизистой оболочки полости носа	Первые 1—2 ч ощущение зуда и сухости в полости носа, чихание, слезотечение, головная боль, недомогание, повышение температуры, снижение обоняния. Затем появление прозрачных водянистых выделений, затруднение дыхания, отек слизистой оболочки. Третья стадия — слизисто-гнойные выделения из носа, снижение отека
<i>Хронический ринит</i>	
Причина — длительное воздействие неблагоприятных факторов и профессиональных вредностей, местное расстройство кровообращения. Преобладают метаплазия и пролиферация слизистой оболочки в области передних концов носовых раковин. Возможна пролиферация соединительнотканых элементов, гипертрофия стенок сосудов, вовлечение в процесс воспаления надкостницы и кости	Заложенность носа, снижение обоняния, периодические выделения из носа, слизистые или слизисто-гнойные выделения, густые, трудноотделяемые, сухость слизистой оболочки, корки в носу
<i>Вазомоторный ринит</i>	
Причина — нарушение тонуса кровеносных сосудов из-за рефлекторного раздражения (охлаждение, резкие запахи и т. д.). Характерны утолщение слизистой оболочки, отечность стромы, метаплазия эпителия в многослойный плоский с обилием бокаловидных клеток и накоплением слизи	В виде бурных приступов, по утрам — заложенность носа, частое чихание, водянисто-слизистые выделения. Может приводить к осложнениям (нарушение дыхания, гайморит, иногда астма и др.)
<i>Аллергический ринит</i>	
Причина — повышенная чувствительность слизистой оболочки к экзогенным аллергенам, сенсibilизация к различным агентам (инфекционно-аллергическая форма). Возникает при стимуляции H <sub>1</sub> -рецепторов гистамина, затем развивается гиперплазия слизистой оболочки полости носа	Проявляется заложенностью носа, обильными выделениями водянистого характера, зудом в полости носа, приступообразным чиханием, возможной цикличностью заболевания. Является фактором риска для возникновения и осложнения бронхиальной астмы
<i>Медикаментозный (реактивный) ринит</i>	
Появляется после длительного применения назальных деконгестантов, а также развития аллергии	Отек и атрофия слизистой оболочки, гиперемия, постоянная ринорея (желание более частого применения деконгестантов), затруднение дыхания, чихание, бессонница, храп
<i>Атрофический ринит</i>	
Атрофия слизистой оболочки носа и находящихся в ней нервных окончаний. Причины — инфекции (в том числе <i>Klebsiella ozaenae</i> ), генетическая предрасположенность, эндокринные нарушения, длительное применение назальных деконгестантов	Проявляется зелеными корочками в пазухах носа и характерным запахом, сухостью в носу, потерей обоняния. Возможны деформация носовых перегородок и появление кратковременных кровотечений

под глазами, выделения из одной половины носа, чувство распирания в области щеки, нарушение носового дыхания, субфебрильная температура — 37,0—37,4 °С) [1, 9, 10].

К местным деконгестантам, имеющимся на фармацевтическом рынке Республики Беларусь, относятся следующие  $\alpha$ -адреномиметики: фенилэфрин, ксилометазолин, оксиметазолин, нафазолин, леримазолин, тетризолин (чаще применяется в глазной практике) [15, 16]. Деконгестанты оказывают действие за счет стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов ( $\alpha$ -АР) слизистой оболочки носа (преимущественно  $\alpha_1$ -АР, а при низких дозах способны стимулировать  $\alpha_2$ -АР; нафазолин стимулирует только  $\alpha_1$ -АР; леримазолин действует на  $\alpha$ -АР и незначительно на  $\beta$ -адренорецепторы). В результате такого воздействия происходит сужение артериол слизистой оболочки: снижается приток крови к венам, уменьшается набухание и отек слизистой оболочки носа, улучшается проходимость носовых дыхательных путей, облегчается дыхание, снижается гиперемия. При этом отмечается снижение накопления интерстициальной жидкости, вызывающей отек, в результате чего давление в капиллярах снижается и, как следствие, уменьшается секреция слизи [17, 18].

Адреномиметическое действие обуславливает открытие и расширение придаточных пазух носа и евстахиевой трубы, в результате чего улучшаются дренаж секрета и аэрация полости уха, предупреждается осаждение бактерий на слизистой оболочке [17—20]. Имеется мало доказательств того, что ксилометазолин улучшает функцию евстахиевой трубы [21].

Из рассматриваемых ЛС только фенилэфрин применяется в качестве системного деконгестанта, остальные — местно [16, 18], также они могут применяться в глазной практике [22—25]. За рубежом (США, страны Европейского союза) в качестве системных деконгестантов часто используют эфедрин или псевдоэфедрин, которые оказывают стимулирующее действие на ЦНС и вызывают бессонницу. Ранее ЛС, в состав которых входили данные вещества, относились к безрецептурному списку, но из-за использования их для синтеза метамфетамина порядок отпуска из аптек был изменен. В настоящее время они отпускаются по рецепту врача, что способствует снижению псевдоэфедриновой и эфедриновой зависимости. В Республике Беларусь применение ЛС, содер-

жащих эфедрин (псевдоэфедрин), ограничено [22—28].

Особенности механизмов действия полностью оправдывают их применение при определенном перечне показаний:

- остром рините и синусите (фенилэфрин, ксилометазолин, оксиметазолин, нафазолин);
- остром среднем отите — как вспомогательное средство (фенилэфрин, ксилометазолин, оксиметазолин, нафазолин); однако ряд авторов отмечают, что указанные ЛС обеспечивают минимальную пользу при лечении заболевания [24, 25];
- вазомоторном рините (фенилэфрин, оксиметазолин);
- аллергическом рините (фенилэфрин, ксилометазолин);
- евстахиите, воспалении придаточных пазух носа (оксиметазолин) [16]; при чрезмерно открытой евстахиевой трубе («жалкая евстахиева труба») их применения следует избегать [25];
- для облегчения проведения риноскопии и других манипуляций в области носоглотки (ксилометазолин, оксиметазолин).

Фенилэфрин (5—10 мг) входит в состав комбинированных ЛС, купирующих симптомы простуды, и применяется 3—4 раза в сутки. Примечательно, что его применение в дозе до 40 мг каждые 4 ч не оказывает значительного влияния на состояние пациента с сезонным аллергическим ринитом [29]. В то же время в Медицинском письме о лекарственных средствах и терапии [30] 2015 г. был сделан вывод о неэффективности системного фенилэфрина для лечения заложенности носа. Анализ инструкций по медицинскому применению показал ограниченность представленной в них информации о фармакокинетике рассматриваемых ЛС (табл. 2) [16].

При частом применении или приеме высоких доз ЛС возможно проявление побочных реакций. Для интраназальных деконгестантов очень часто характерно развитие ребаунд-эффекта, или эффекта привыкания [3]. Вследствие стимуляции  $\alpha$ -АР происходит сужение сосудов слизистой оболочки носа, что может привести к увеличению кровенаполнения в каком-либо участке периферической сосудистой системы из-за усиления притока крови в капиллярное русло или ослабление оттока крови по венам. Как следствие, развивается реактивная гиперемия

Таблица 2

## Особенности фармакокинетики деконгестантов

Показатель	Нафазолин	Фенилэфрин (внутри)	Ксило-метазолин	Окси-метазолин	Тетризолин
Биодоступность, %	Н/д*	38%	Н/д	Н/д	Н/д
Всасывание	Н/д	Да	Нет	Н/д	Нет
Объем распределения, л	Н/д	200—500**	Н/д	Н/д	Н/д
Период полувыведения, ч	Н/д	2,5	Н/д	120—192	Н/д
Метаболизм	Печень	МАО	Н/д	Н/д	Н/д
Выведение	Моча	Н/д	Н/д	Моча, кал	Н/д
Начало действия, мин	10	Н/д	5—10	5—10****	Несколько
Продолжительность действия, ч	2—6***	Н/д	10—12****	12	4—8

Примечания: \* — нет данных в литературных источниках; \*\* — у детей абсорбция фенилэфрина и риск побочных реакций намного выше, чем у взрослых; \*\*\* — эмульсия обеспечивает пролонгацию эффекта до 12 ч; \*\*\*\* — спрей «Снуп» действует 6—8 ч; \*\*\*\*\* — спрей «НазолАдванс» действует через 20—25 с.

и нарушается носовое дыхание. Таким образом, деконгестанты лишаются терапевтической эффективности. В механизме развития данной реакции лежат две причины: нарушение метаболической ауторегуляции и снижение стимуляции механорецепторов капилляров. Нарушение метаболической ауторегуляции связано с накоплением сосудорасширяющих метаболитов и биологически активных веществ (брадикинин, гистамин, серотонин, простагландины, аденозин), со снижением оксигенации тканей (повышение уровня  $CO_2$  провоцирует артериальную вазодилатацию; накопление недоокисленных продуктов метаболизма увеличивает осмотическое давление и выход жидкости в межклеточное пространство — развивается отек), с накоплением фосфорной, молочной, угольной кислот (нарушение проницаемости мембран). Снижение внутрикапиллярного трансмурального давления и сосудистого тонуса приводит к нарушению миогенной ауторегуляции и снижению стимуляции механорецепторов капилляров. В конечном итоге происходит расширение сосудов и повышение их проницаемости [3, 18, 19]. Ребаунд-эффект может продолжаться от 2 до 4 нед, после отмены деконгестантов организм восстанавливается, как правило, в течение 7 дней [23]. В некоторых случаях могут возникать необратимое повреждение эпителия и сухость слизистой оболочки носа, характерные для атрофического ринита [3]. Следует отметить, что ребаунд-эффект не характерен для пероральных (системных) деконгестантов [1]. Синдром «рикошета», или ребаунд-эффект, чаще возникает при применении ксилометазолина и нафазолина [16]. Сравнительная характеристика побочных реакций (ПР) деконгестантов приведена в табл. 3 [16].

Как видно из табл. 3, для назальных деконгестантов наиболее характерны ПР со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. Ксилометазолин чаще вызывает головную боль, а для оксиметазолина характерны ПР со стороны нервной системы у детей. Нафазолин превосходит ксилометазолин и оксиметазолин по частоте развития ПР. Фенилэфрин вызывает рефлекторную брадикардию. Пациенты с удлиненным интервалом QT-сегмента могут подвергаться повышенному риску развития серьезных желудочковых аритмий, что отмечалось в докладе Комитета по оценке рисков фармаконадзора Европейского медицинского агентства 2018 г. [31]. После применения деконгестантов может произойти некоторое повышение АД, однако у нормотензивных пациентов и пациентов с хорошо контролируемой гипертензией оно обычно незначительное [24]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2012 г. сообщало, что прием внутрь небольшого количества (1—2 мл) глазных капель или назального спрея может привести к серьезным ПР у детей до 5 лет (сонливость, кома, снижение частоты сердечных сокращений и частоты дыхания), что требует госпитализации [28].

При приеме фенилэфрина наиболее часто описываются такие ПР, как жжение и головные боли. Высокие концентрации ЛС активируют каналы рецептора TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1) периваскулярных афферентных окончаний тройничного нерва, в результате чего под влиянием кальция высвобождается CGRP (calcitonin gene-related peptide), что увеличивает менингеальный кровоток. Данный механизм впервые объясняет природу болевых ощущений, провоцируемых

## Сравнительная характеристика ПР деконгестантов

ПР	Нафазолин	Фенилэфрин	Фенилэфрин + диметинден	Ксилометазолин + декспантенол	Ксилометазолин	Ксилометазолин + ипратропия бромид	Оксиметазолин
Нервная система: головная боль головокружение усталость галлюцинации (у детей) судороги (особенно у детей) беспокойство бессонница сонливость тремор	Р Р Р — — — — — —	ОР — ОР ОР — — — — —	— — — — — — — — —	ОР — ОР ОР ОР ОР ОР — —	Ч — — — — — Р — —	Ч — — — — — Н — Н	ОР — ОР ОР ОР — — — —
Сердечно-сосудистая система: тахикардия сердцебиение учащенный пульс аритмия повышение артериального давления (АД) носовое кровотечение учащение пульса фибрилляция предсердий	— Н Н ОР Н Н — — —	Р Р — ОР Н — — — —	— — — — Р — — — —	Р Р — ОР Р ОР — — —	ОР Р — ОР Р — ОР — —	Н Н — — — ОЧ — ? ?	Р Р — ОР Н — — —
Дыхательная система: жжение и сухость слизистой оболочки носа чихание апноэ (у детей до 1 года) боль в носу сухость и раздражение в горле сухость во рту кашель ринорея ларингоспазм, отек глотки	Ч — — — — — — — —	Ч Ч ОР — — — — — —	Р — — — — — — — —	? ? — — — — — — —	Ч — — — — — — — —	ОЧ Н — Ч Ч Ч Н Р ?	Ч Ч ОР — — — — — —
Иммунная система и органы зрения: аллергия синдром отмены временное ухудшение зрения дисгевзия (расстройство вкуса) сухость, раздражения глаз	Н Ч — — —	Н Н — — —	ОР — — — —	Н ОР — — —	ОР Ч ОР — —	? Ч ? Ч Н	? Н — — —
Другие системы: тошнота задержка мочи контактный дерматит	— — —	— — —	— — —	— — —	Ч — —	Н ? —	ОР — ?

Примечание: частота развития побочных реакций: ОЧ — очень часто, более 10%; Ч — часто, от 1 до 10%; Н — нечасто, от 0,1 до 1%; Р — редко, от 0,01 до 0,1%; ОР — очень редко, менее 0,01%; ? — частота неизвестна.

фенилэфрином, в том числе после местного применения [32].

Наличие хронического заболевания или патологического процесса в организме человека может усиливать побочное действие деконгестантов. Кроме того, особенности фармакодинамики и фармакокинетики ЛС опосредуют ухудшение здоровья человека при наличии у него определенных противопоказаний, таких как:

- индивидуальная гиперчувствительность к компонентам ЛС;
- совместный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) или после их отмены в течение последних 10—15 дней (так как МАО осуществляет метаболизм моноаминов, что приводит к усилению выраженности адренергических эффектов симпатомиметиков и риску возникновения ПР со стороны сердечно-

сосудистой системы, в том числе гипертонического криза);

- заболевания сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, склонность к спазмам сосудов, стенокардия, атеросклероз, аритмия из-за усиления развития ПР;

- сахарный диабет (из-за стимуляции  $\alpha_1$ -АР происходит распад гликогена печени и образования глюкозы, а стимуляция  $\alpha_2$ -АР приводит к угнетению секреции инсулина);

- повышенная функция щитовидной железы и тиреотоксикоз (тиреоидные гормоны повышают системное АД, частоту и силу сердечных сокращений, чувствительность тканей к катехоламинам, что усиливает риск развития и тяжесть ПР);

- заболевания глаз, закрытоугольная глаукома (фенилэфрин может расширить зрачок глаза, при этом мидриаз смещает радужку глаза в угол и ускоряет возникновение острого приступа закрытоугольной глаукомы при наличии исходного сужения угла);

- феохромоцитома (опухоль надпочечников, секретирующая большое количество катехоламинов, усиливает риск развития и тяжесть ПР — тахикардии, экстрасистолии, повышения АД и др.);

- хронический и атрофический ринит;
- состояния после гипопизэктомии, хирургические вмешательства на мозговых оболочках (риск развития ПР со стороны нервной системы);

- беременность и период лактации (группа С по классификации FDA, когда польза от применения ЛС для матери превышает потенциальный риск для плода);

- эпилепсия и судорожный синдром, в том числе фебрильные судороги (при приеме оксиметазолина характерен риск развития ПР со стороны нервной системы — тремор и судороги) [15—20];

- детский возраст (табл. 4); нежная слизистая оболочка носа детей реагирует на введение назальных деконгестантов быстрым

Таблица 4

#### Особенности применения деконгестантов в детском возрасте

МНН (торговое название)	Доза	Капли	Спрей
Фенилэфрин («Назофен Бэби», «Назофен Кидс», «Назол Бэби», «Назол Кидс»)	1,25 мг/мл 2,5 мг/мл	От 1 до 6 лет —	— Старше 6 лет
Нафазолин («Нафазолин», «Назорин» с эвкалиптом, «Нафазолин-Рубикон», «Нафтизин», «Нафтизин Фармак», «Санорин»)	0,1% 0,05%	Старше 12 лет* От 7 до 12 лет	Старше 15 лет От 6 до 15 лет**
Фенилэфрин + диметинден («Риноцил», «Назоцил», «Виброцил», «Милт»)	2,5 мг/0,25 мг	От 1 года***	Старше 6 лет
Фенилэфрин + леримазолина («Адрианол»)	1 мг+1,5 мг/1 мл 0,5 мг+0,5 мг/1 мл	Старше 12 лет От 6 до 12 лет	—
Ксилометазолин («Ксилин», «Ксиназол», «Ксило» с ментолом и эвкалиптом, «Ксило-Назал», «Отривин» с ментолом и эвкалиптом, «Отривин», «Ринорус», «Снуп», гель «Галазолин», «Риномарис Адванс», «Риномарис»)	0,5 мг/мл 1 мг/мл	От 2 до 6 лет**** От 6 лет	От 2 до 12 лет***** От 12 лет
Оксиметазолин («Нозакар Ламира», «Нозакар Беби Ламира», «Нозакар экстра увлажняющий Ламира», «Нозакар менто Ламира», «Ноксивин», «Рузана», «Називин», «Нозакар», «Нокспрей», «Назол», «Назол Адванс», «Нозакар Беби», «Нозакар экстра увлажняющий», «Нозакарменто»)	0,25 мг/мл 0,5 мг/мл 0,1 мг/мл	От 1 до 6 Старше 6 лет С 4 нед до 1 года	От 1 до 6 лет Старше 6 лет —
Ксилометазолин + декспантенол («Ринекс», «Ринекс» для детей, «СептаНазал» для взрослых, «СептаНазал» для детей, «Галазолин Комби»)	1 мг+50 мг/мл 0,05 мг+5 мг/мл	—	От 6 лет От 2 до 6 лет
Ксилометазолин + ипратропия бромид («Ксимелин Экстра», «Риномарис Интенсив»)	84 мкг+70 мкг/доза	—	Старше 18 лет

Примечание: \* — капли в тубик-капельнице «Нафтизин», эмульсия «Санорин» — старше 15 лет; \*\* спрей «Санорин» — от 7 до 15 лет; \*\*\* — капли «Виброцил» — от 2 лет; \*\*\*\* — капли «Отривин» 0,05% — от 2 до 11 лет; капли «Ксиназол» 0,05% — от 1 до 12 лет; \*\*\*\*\* — гель назальный «Галазолин» 0,5% — от 3 до 12 лет. По состоянию на 01.03.2020 [16].

и длительным сужением сосудов, что может приводить к незначительному повышению АД, ишемии слизистой оболочки и даже ее некрозу [21, 23, 33];

- для оксиметазолина: с осторожностью — доброкачественная гиперплазия предстательной железы (сокращение сосудов внутренних органов и сфинктера мочевого пузыря усугубляет тяжесть заболевания и задержку мочеиспускания), порфирия (происходит увеличение содержания катехоламинов в крови, что приводит к усилению адренергических эффектов симпатомиметиков и риску возникновения ПР) [17, 18, 24, 25].

Несмотря на наличие противопоказаний по применению фенилэфрина у детей до 1 года, в США проводили рандомизированные исследования по оценке его эффективности в терапии бронхиолита легкого и умеренного течения у детей от 4 нед до 12 мес. Данное заболевание нижних дыхательных путей сопровождается заложенностью носа, дыхательной недостаточностью и гипоксией. Деконгестант оказался эффективным и подходящим для терапии средством, которое значительно улучшило насыщение крови кислородом, сократило дыхательные мышцы и уменьшило одышку [34].

При лечении различных форм ринита в качестве первой линии терапии рекомендуется осуществлять промывание носа 0,9% раствором натрия хлорида или специальными растворами морской воды [1]. Слабым, но клинически значимым противоотечным действием обладает 3% гипертонический раствор натрия хлорида [25]. Второй линией является симптоматическое лечение назальными деконгестантами с обязательным прерыванием их применения. Не рекомендуется использовать один и тот же флакон ЛС несколькими лицами из-за возможного распространения инфекции. Перед применением деконгестантов необходимо очистить носовые ходы [16]. При неэффективности второй линии рекомендуется рассмотреть назначение назальных глюкокортикостероидов в качестве моно- или комбинированной терапии [18—25].

На фармацевтическом рынке представлены назальные капли, спреи, гели. Для данных лекарственных форм характерны простота применения, быстрое наступление терапевтического эффекта и возможность применения в различных условиях (дома, на работе, на улице, в общественных местах) [15].

При обильном и слизистом выделении из полости носа капли плохо удерживаются в носовых ходах, так как большая часть их стекает по дну полости в носоглотку и глотку, провоцируя системные ПР и риск передозировки, а также вызывают раздражение, поперхивание, кашель (особенно у маленьких детей). Кроме того, капли не обеспечивают точности дозирования. Поэтому предпочтительнее применять аэрозольные формы [5, 9, 10, 15]. ЛС закапывают при наклоне головы в каждый верхний носовой ход [16].

Спреи по сравнению с каплями обеспечивают более равномерное распределение ЛС на поверхности слизистой оболочки носа и создают высокую концентрацию в месте нанесения, обеспечивая меньший расход действующих веществ. Однако содержащиеся в них пропелленты могут оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку. Большинство спреев противопоказаны детям младшего возраста (как правило, до 6 лет) из-за возможного риска спазма гортани, необходимости введения ЛС одновременно с моментом вдоха — во время впрыскивания следует втянуть воздух носом [9, 10, 15]. Не следует отклонять голову назад и переворачивать флакон при впрыскивании спрея в носовую полость. После применения насадку-распылитель флакона необходимо промыть теплой водой [16].

Назальные гели, мази и кремы обеспечивают пролонгированное действие и увлажнение слизистой оболочки полости носа (сухость слизистой оболочки характерна при применении всех ЛС). Сухость слизистой оболочки является причиной развития бактериального процесса в околоносовых пазухах. Диффузия действующего вещества из лекарственной формы в ткани происходит медленнее, чем из раствора, обеспечивая мягкое и равномерное распределение ЛС по слизистой оболочке носа. Гели обладают выраженным системным действием. Кроме того, их сложно применять при обильном количестве слизистого отделяемого. По сравнению с гелем у мазей существенно меньше выражено системное действие [5, 15, 16].

В состав назальных лекарственных форм входят различные вспомогательные вещества, которые могут оказывать некоторое раздражающее и аллергенное действие на слизистую оболочку при частом применении ЛС. К ним относятся бензалкония хлорид (способен



вызывать контактный дерматит и отек слизистой оболочки, может являться причиной анафилактики [35], провоцировать обострение медикаментозного ринита [36]), макроглицерина гидроксистеарат, бензиловый спирт. Наличие в лекарственных формах сорбитола, гипромеллозы, метилгидроксипропилцеллюлозы уменьшают симптомы раздражения и сухость слизистой оболочки. Гиалуроновая кислота поддерживает увлажнение слизистой оболочки носа [16].

Так, на фармацевтическом рынке Республики Беларусь имеются комбинированные назальные ЛС, которые включают не только деконгестант, но и противоаллергический компонент (диметинден), М-холиноблокатор (ипратропия бромид), дерматопротективный компонент (декспантенол). Диметинден блокирует  $H_1$ -гистаминовые рецепторы слизистой оболочки носа, уменьшает проницаемость капилляров и зуд, не снижая активности мерцательного эпителия слизистой оболочки носа. Декспантенол — производное пантотеновой кислоты, которое способствует заживлению ран и защите эпителия слизистой оболочки (повреждение эпителия приводит к вторичной бактериальной инфекции, о чем свидетельствуют гнойные выделения из носа [37]), улучшает переносимость и скорость выздоровления (например, на 5-й день терапии 47% пациентов

с заложенностью носа были вылечены комбинацией декспантенола и ксилометазолина (оксиметазолина) по сравнению с 1% в группе монотерапии деконгестантом [38]). Ипратропия бромид (М-холиноблокатор) снижает секрецию слизи путем конкурентного ингибирования холинергических рецепторов, расположенных в носовой полости. То есть данные компоненты усиливают терапевтическое действие деконгестантов [16, 18, 21].

Несмотря на интраназальное применение местных деконгестантов, существуют риски возникновения лекарственных взаимодействий при совместном применении с другими ЛС. Для всех деконгестантов характерны повышение АД и риск развития артериальной гипертензии при совместном применении с ингибиторами MAO (ипрониазид, ниаламид, изониазид, селегилин, разагилин, метралиндол, моклобемид, пирлиндол и др.) и трициклическими антидепрессантами (флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам и др.). При применении деконгестантов и других симпатомиметиков происходит потенцирование  $\alpha$ -адренергической стимуляции и риск развития ПР [15—25]. Другие возможные лекарственные взаимодействия приведены в табл. 5.

Таким образом, фармацевтическая помощь посетителю аптеки с симптомами ринита будет состоять из 4 этапов [2].

Таблица 5

#### Лекарственные взаимодействия деконгестантов

ЛС	Эффект взаимодействия
<i>Нафазолин</i>	
Местноанестезирующие средства	Замедление всасывания местноанестезирующих средств
Антигистаминные средства	Повышение эффективности нафазолина
Местные глюкокортикостероиды	Повышение эффективности нафазолина
Бета-адреноблокаторы	Потенцирование $\alpha$ -адренергической стимуляции
<i>Фенилэфрин</i>	
Бета-адреноблокаторы	Риск артериальной гипертензии (усиление гипертензивного действия фенилэфрина). Не рекомендуется совместное применение
Метилдопа	
Окситоцин	Усиление гипертензивного действия
Резерпин	Возможна артериальная гипертензия (вследствие истощения запасов катехоламинов в адренергических нейронах повышается чувствительность к симпатомиметикам)
Алкалоиды спорыньи	Потенцирование влияния фенилэфрина на АД
Препараты наперстянки	Усиление действия фенилэфрина на сердце
Диуретики	Снижение влияния фенилэфрина на АД ввиду препятствия вазоконстрикции
Атропина сульфат	Усиление действия фенилэфрина на сердце
<i>Леримазолин</i>	
Резерпин	Потенцирование влияния фенилэфрина на АД
<i>Ксилометазолин</i>	
Тетрациклические антидепрессанты	Усиление действия ксилометазолина

На *первом этапе* в ходе разговора с посетителем фармацевтический работник должен исключить угрожающие симптомы ринита (описаны ранее). При их наличии следует настоятельно рекомендовать посетителю обратиться к врачу, если угрожающие симптомы не выявлены — продолжить фармацевтическое консультирование.

На *втором этапе* следует определить наличие беременности и заболеваний, при которых противопоказано применение деконгестантов: хронические заболевания (сахарный диабет, глаукома, заболевания сердечно-сосудистой системы, повышенной функции щитовидной железы и др.), также уточнить возраст. Допускается рекомендация промывать носовые полости солевыми растворами. Если ЛС предназначено для детей, то специалист подбирает лекарственную форму, соответствующую возрасту.

На *третьем этапе* фармацевтический работник должен уточнить у посетителя сведения о приеме дополнительных ЛС. Если посетитель принимал или принимает ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, ему следует воздержаться от использования деконгестантов.

На *четвертом этапе* определяются лекарственная форма и конкретное ЛС (спреи — при обильном отделяемом, капли — при менее сильной ринорее, гели — при сухости и корках в пазухах носа, монокомпонентные — при слабом и среднем проявлении ринита, комбинированные — при более тяжелом состоянии). Затем специалист консультирует покупателя о кратности и длительности применения ЛС, поясняя, к чему может привести злоупотребление деконгестантами. Завершающим этапом является информирование об особенностях хранения ЛС в домашних условиях (в сухом и защищенном от света месте, беречь от детей).

Оказание рациональной фармацевтической помощи в условиях аптеки будет способствовать правильному и эффективному применению ЛС, более качественному обслуживанию населения, повышению культуры ответственного самолечения и улучшению взаимодействия в цепочке «врач — пациент — аптека».

#### Контактная информация:

Кирилюк Арсений Андреевич — провизор-инспектор организационно-фармацевтического отдела. РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ».

Ул. В. Хоружей, 11, 220005, г. Минск.  
Сл. тел. +375 29 801-64-13.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Актуальная проблема: ринит (2013). Режим доступа: <https://fp.com.ua/articles/aktualnaya-problema-rinit>. Дата доступа: 23 марта 2020. [Actual problem: rhinitis (2013). Available at: <https://fp.com.ua/articles/aktualnaya-problema-rinit> (accessed 23 March 2020). (in Russian)]
2. Об утверждении образовательных стандартов переподготовки руководящих работников и специалистов [Электронный ресурс]: постановление Министерства образования Республики Беларусь от 24.08.2012 № 106-а. [On the approval of educational standards for retraining senior employees and specialists [Electronic resource]: Resolution of the Ministry of Education of the Republic of Belarus, 08.24.2012 № 106-a. (in Russian)]
3. Mortuaire G., de Gabory L., Francois M. et al. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: Nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2013; 130(3): 137—44.
4. Крюков А. И., Кунельская Н. Л., Гуров А. В. и др. Возможности антибактериальной терапии затянущихся и рецидивирующих форм риногенного синусита, а также синусита с наличием коморбидного фона. *Медицинский совет.* 2016; 6: 12—6. [Kryukov A. I., Kunelskaya N. L., Gurov A. V. i dr. Possibilities of antibacterial therapy of prolonged and recurring forms of rhinogenic sinusitis as well as of sinusitis on the comorbid background. *Meditsinskiy совет.* 2016; 6: 12—6. (in Russian)]
5. Самура В. А., Малая Л. Т., Черных В. Ф. и др. Лекции по фармакотерапии. Харьков: Золотые страницы; 2004. 544 с. [Samura V. A., Malaya L. T., Chernykh V. F. i dr. *Lectures on Pharmacotherapy.* Kharkov: Zolotyie stranitsy; 2004. 544 s. (in Russian)]
6. Кривопапов А. А., Рязанцев С. В., Шамкина П. А. Комплексная терапия острого инфекционного ринита. *Медицинский совет.* 2019; 8: 38—42. [Krivopalov A. A., Ryazantsev S. V., Shamkina P. A. Combined therapy of acute infectious rhinitis. *Meditsinskiy совет.* 2019; 8: 38—42. (in Russian)]
7. Мезенцева О. Ю. Вазомоторный ринит. *Региональный Вестник.* 2019; 12(27): 11—2. [Mezentseva O. Yu. Vasomotor rhinitis. *Regionalny Vestnik.* 2019; 12(27): 11—2. (in Russian)]
8. Полякова Д. П. Вазомоторный ринит: нерешенная проблема. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2019; 1: 29—32. [Polyakova D. P. Vasomotor rhinitis: an unresolved problem. *Pediatriya. Consilium Medicum.* 2019; 1: 29—32. (in Russian)]
9. Сачек М. М., Бизунков А. Б., Курлюк О. В. Фармацевтическое консультирование: лечение больных острым риносинуситом. *Вестник фармации.* 2009; 1(43): 94—103. [Sachek M. M., Bizunkov A. B., Kurlyuk O. V. *Pharmaceutical counseling: treatment of patients with acute rhinosinusitis.* *Vestnik farmatsii.* 2009; 1(43): 94—103. (in Russian)]
10. Кузач В. В., Тарасова Е. Н., Куницкий В. С. Фармацевтическое консультирование посетителей аптек при рините и боли в горле. *Вестник фармации.* 2014; 3(65): 15—30. [Kugach V. V., Tarasova E. N., Kunitskiy V. S.

Pharmaceutical counseling for pharmacy visitors with rhinitis and sore throat. *Vestnik farmatsii*. 2014; 3(65): 15—30. (in Russian)]

11. Крюков А. И., Туровский А. Б., Колбанова И. Г. и др. Медикаментозный ринит — предотвратимое заболевание. *Медицинский совет*. 2019; 20: 27—30. [Kryukov A. I., Turovskiy A. B., Kolbanova I. G. i dr. Drug-induced rhinitis — a preventable disease. *Meditsinskiy sovet*. 2019; 20: 27—30. (in Russian)]

12. Lehtinen M. J., Hibberd A. A., Mannikko S. et al. Nasal microbiota clusters associate with inflammatory response, viral load and symptom severity in experimental rhinovirus challenge. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 11411.

13. Turner R. B., Woodfolk J. A., Borish L. et al. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection — a randomised controlled trial. *Benef. Microbes*. 2017; 8(2): 207—15.

14. Bomar L., Brugger S. D., Lemon K. P. Bacterial microbiota of the nasal passages across the span of human life. *Curr. Opin. Microbiol.* 2018; 41: 8—14.

15. Зупанец И. А., Черных В. Р., Москаленко В. Ф. и др. Фармацевтическая опека: практическое руководство для провизоров и семейных врачей. Харьков: Золотые страницы; 2002. 264 с. [Zupanets I. A., Chernykh V. R., Moskalenko V. F. i dr. *Pharmaceutical Trusteeship: practical guide for pharmacists and family doctors*. Kharkov: Zoloty stranyty; 2002. 264 s. (in Russian)]

16. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (1998—2020). Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. Дата доступа: 02.05.2020. [Registers of the Center for Expertise and Testing in Health Care (1998—2020). Available at: <https://www.rceth.by/Refbank> (accessed 2 May 2020). (in Russian)]

17. Аляутдин Р. Н. Фармакология: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 704 с. [Alyautdin R. N. *Pharmacology: Manual*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 704 s. (in Russian)]

18. Крыжановский С. А. Фармакология. Т. 1. Москва: Издательский центр «Академия»; 2007. 492 с. [Kryzhanovskiy S. A. *Pharmacology. Vol. 1*. Moscow: Izdatelskiy tsentr «Akademiya»; 2007. 492 s. (in Russian)]

19. Брюханов В. М., Зверев Я. Ф., Лампатов В. В. и др. Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования. Барнаул: Спектр; 2014. 560 с. [Bryukhanov V. M., Zverev Ya. F., Lampatov V. V. i dr. *Lectures in Pharmacology for Higher Medical and Pharmaceutical Education*. Barnaul: Spektr; 2014. 560 s. (in Russian)]

20. Вдовиченко В. П. Фармакология и фармакотерапия: пособие для врачей. Минск: Донарит; 2014. 880 с. [Vdovichenko V. P. *Pharmacology and Pharmacotherapy: Manual for doctors*. Minsk: Donarit; 2014. 880 s. (in Russian)]

21. Joshi K. S., Ho V. W. Q., Smith M. E., Tysome J. R. The effect of topical xylometazoline on Eustachian tube function. *J. Laryngol. Otol.* 2020; 134(1): 29—33.

22. Blenkinsopp A., Duerden M., Blenkinsopp J. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illnesses. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons Ltd.; 2018. 432 p.

23. Wells B. G., DiPiro J. T., Schwinghammer T. L., DiPiro C. V. *Pharmacotherapy Handbook*. USA: McGraw-Hill Education; 2015. 976 p.

24. Chisholm-Burns M. A., Schwinghammer T. L., Wells B. G. et al. *Pharmacotherapy Principles & Practice*. USA: McGraw-Hill Education; 2016. 1663 p.

25. Papadakis M. A., McPhee S. J. *Current Medical Diagnosis & Treatment. USA*: McGraw-Hill Education; 2019. 1905 p.

26. ATC/DDD Index 2020. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2020) Available at: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (accessed 23 March 2020).

27. Об установлении республиканского перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих государственному контролю в Республике Беларусь [Электронный ресурс]: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.02.2015 № 19 (ред. от 11.11.2019). [On establishing the Republican list of narcotic drugs, psychotropic substances and their precursors subject to state control in the Republic of Belarus [Electronic resource]: Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, 02.11.2015 № 19 (as amended on 11.11.2019). (in Russian)]

28. FDA Drug Safety Communication: Serious adverse events from accidental ingestion by children of over-the-counter eye drops and nasal sprays (2012). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-serious-adverse-events-accidental-ingestion-children-over-counter-eye> (accessed 2 May 2020).

29. Meltzer E. O., Ratner P. H., McGraw T. Oral phenylephrine HCl for nasal congestion in seasonal allergic rhinitis: A randomized, open-label, placebo-controlled study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; 3(5):702—8.

30. In brief: oral phenylephrine for nasal congestion. *Med. Lett. Drugs Ther.* 2015; 57(1484): 174.

31. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Minutes of the meeting on 11—14 June 2018. European Medicines Agency; 2018.

32. Dux M., Babes A., Manchen J. et al. High-dose phenylephrine increases meningeal blood flow through TRPV1 receptor activation and release of calcitonin gene-related peptide. *Eur. J. Pain.* 2020; 24(2): 383—97.

33. Christensen L. K., Armstead V. E., Bilyeu D. P. et al. Hemodynamic responses and plasma phenylephrine concentrations associated with intranasal phenylephrine in children. *Paediatr. Anaesth.* 2017; 27(7): 768—73.

34. Soleimani G., Akbarpour M., Mohammadi M. Safety and efficacy of phenylephrine nasal drops in bronchiolitis. *Iran. J. Pediatr.* 2014; 24(5): 593—7.

35. Haldar R., Bajwa S. S., Kaur J. Xylometazoline nasal drops induced anaphylaxis: An atypical perioperative complication. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2017; 33(3): 399—401.

36. Kawabata M., Otori J., Kurono Y. Effects of benzalkonium chloride on histamine H1 receptor mRNA expression in nasal epithelial cells. *Auris Nasus Larynx*. 2016; 43 (6): 685688.

37. Winther B. Effects on the nasal mucosa of upper respiratory viruses (common cold). *Dan. Med. Bull.* 1994; 41(2): 193—204.

38. Mosges R., Shah-Hosseini K., Hucke H. P., Joisten M. J. Dexpantenol: An overview of its contribution to symptom relief in acute rhinitis treated with decongestant nasal sprays. *Adv. Ther.* 2017; 34(8): 1850—8.

Поступила 29.05.2020.

Принята к печати 24.06.2020.



А.И.КУБАРКО

## КРОВОТОК В СЕТИ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ В НОРМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Рассматриваются затраты энергии сердцем и ее получение в ходе окисления питательных веществ. Обсуждаются потребности в кислороде и объемах крови, необходимых для его доставки сетью коронарных сосудов клеткам миокарда. Излагаются особенности кровотока в коронарных сосудах в различные фазы сердечного цикла, регуляция коронарного тока крови автономной нервной системой, сигнальными молекулами и другими механизмами, обеспечивающими приспособление кровотока к потребностям метаболизма, изменениям гемодинамики и воздействию на сосуды механических факторов. Обсуждаются избирательность чувствительности субэпикардальных, интрамуральных, субэндокардиальных микроциркуляторных сосудов к действию регуляторных факторов и поддержание гемодинамического соответствия в различных участках сети коронарных сосудов.

**Ключевые слова:** затраты энергии сердцем, потребность миокарда в кислороде, особенности коронарного кровотока, регуляция коронарного кровотока автономной нервной системой, сигнальные пути и механизмы регуляции коронарного кровотока.

*The energy spending by a heart and needs in oxygen and blood volumes for delivering by the network of coronary vessels to myocardial cells are discussed. The features of the blood flow in the coronary vessels during various phases of the cardiac cycle and the regulation of the coronary blood flow by the autonomic nervous system, by signaling molecules and other mechanisms providing adjustment of the blood flow to the needs of metabolic changes, hemodynamics changes and mechanical factors influence on the vessels are considered. The election sensitivity of the subepicardial, intramural, subendocardial microcirculatory vessels to the action of the regulatory factors as a special problem of the coronary blood flow regulation and of the hemodynamic compliance maintenance in different parts of the network coronary circulation are discussed.*

**Key words:** energy spending by heart, heart needs in oxygen, features of coronary blood flow, coronary blood flow regulation by autonomous nervous system, signal ways and mechanisms of coronary blood flow regulation.

HEALTHCARE. 2021; 3: 20—34.

BLOOD FLOW IN CORONARY VESSELS NETWORK AND ITS REGULATION IN NORMAL CONDITION

A. I. Kubarko

Нарушение коронарного кровотока является основной причиной ишемии, стенокардии, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца и других коронарных событий [1, 2]. Обычно оно возникает вследствие сужения крупных субэпикардальных сосудов, например, при атеросклерозе, вазоспазме, нередко в интрамуральных сосудах микроциркуляторного русла (МЦР) или одновременно в этих областях сети коронарных сосудов [3]. Диагностика и консервативное лечение нарушений коронарного кровотока коронарорасширяющими средствами более эффективно при сужении субэпикардальных сосудов с высоким содержанием в их стенке гладкомышечных волокон [1]. Сужение этих сосудов и нарушенный кровоток устраняются или корригируются при стентировании и аортокоронарном шунтировании [4]. Менее эффективными являются диагностика и терапевтические подходы к выявлению и коррекции нарушений коронарного кровотока в области сосудов МЦР [5—7]. Одним из условий для понимания возможностей применяемых методов и разработки новых, более эффек-

тивных подходов к коррекции нарушений коронарного кровотока является знание особенностей механизмов его регуляции [3, 8].

### Особенности метаболизма и кровоснабжения миокарда

В условиях покоя сердце затрачивает 117—147 кал энергии за 1 мин, и эти затраты возрастают в 3—4 раза при физической нагрузке. От 60 до 70% образуемой в сердце АТФ затрачивается на сокращение миокарда, из них около 15% — на изгнание крови во время систолы, 30—40% энергии АТФ затрачивается на работу ионных насосов, синтез белков, других веществ и обновление клеточных структур [9].

Основным источником энергии для работы сердца является АТФ, получаемая преимущественно в процессах окислительного фосфорилирования в митохондриях кардиомиоцитов. Доля энергии, которая образуется в анаэробных процессах, составляет лишь около 5% [10]. Для обеспечения непрерывной работы сердца в условиях покоя необходимо потреблять

≈ 0,5 мкмоль АТФ/г массы ткани миокарда за 1 с. Запасы энергии в сердце человека незначительны и составляют около 5 мкмоль АТФ/г массы и около 8 мкмоль/г массы в форме фосфокреатина (ФК), который образуется в митохондриях путем переноса макроэргической связи АТФ на креатин с помощью фермента креатинкиназы и играет важную роль в энергообеспечении миокарда. Он, имея более низкую молекулярную массу, чем АТФ, легко диффундирует через мембрану митохондрий в цитоплазму клетки. Здесь он может использоваться для образования АТФ из АДФ в реакции, катализируемой цитоплазматическим ферментом креатинкиназой [11]. Поскольку запасы АТФ в сердце незначительны, то в условиях ингибирования синтеза АТФ их хватает для обеспечения сокращения лишь в течение нескольких секунд.

Запасы в миокарде кислорода в составе оксимиоглобина, питательных веществ в крови и кардиомиоцитах также ограничены и для получения АТФ необходима их непрерывная доставка с током крови через коронарные сосуды миокарда [12]. Снижение образования АТФ сопровождается быстрым нарушением наиболее энергозатратных функций сердца — электрогенной, сократительной и, в конечном итоге, главной — насосной функции [3].

Натощак от 70 до 90% АТФ образуется в процессах окисления свободных жирных кислот (СЖК) и 10—30% — при окислении глюкозы, лактата, аминокислот и небольшого количества кетоновых тел. Доля окисляемых веществ, используемых кардиомиоцитами для синтеза АТФ, зависит от их концентрации в крови и приема пищи. После приема пищи, богатой углеводами, и повышения концентрации в крови глюкозы и инсулина ее использование миокардом увеличивается [3].

Для удовлетворения метаболических потребностей миокарда кислородом и питательными веществами через коронарные сосуды должно протекать около 250 мл крови (60—80 мл/мин/100 г массы в покое и 200—300 мл/мин на 100 г массы сердца при физи-

ческой нагрузке), из которой миокард извлекает и потребляет примерно 30 мл кислорода за 1 мин (25—40 мл/мин в покое и 65—85 мл/мин при физической нагрузке). Из артериальной крови миокард левого желудочка извлекает в условиях покоя 70—80% кислорода и возможности увеличить его извлечение при физической нагрузке ограничены [13].

Миокард правого желудочка извлекает в покое меньшее количество кислорода, чем миокард левого, и в нем имеются большие возможности для увеличения извлечения кислорода при физической нагрузке, подобно тому, как это наблюдается в скелетных мышцах. С учетом равенства перфузионного давления в сети сосудов правой и левой коронарной артерии, при меньших затратах энергии на сокращение миокарда правого желудочка, низком внешнем давлении на интрамуральные сосуды миокарда правого желудочка очевидно, что регуляция кровотока в миокарде правого желудочка осуществляется в менее напряженном режиме, чем регуляция кровотока в левом желудочке [14].

### Особенности коронарного кровотока

Коронарный кровоток осуществляется через сеть сосудов, которые принято подразделять на субэпикардальные, интрамуральные и субэндокардиальные артериальные и венозные сосуды (рис. 1).

Как в системных, так и в коронарных сосудах объемный кровоток ( $Q$ ) описывается основным законом гемодинамики, в соответствии с которым он пропорционален перфузионному давлению ( $\text{ПД}$ ), то есть разности между средним гемодинамическим давлением ( $\text{Рсгд}$ ) крови в начале коронарных артерий и  $\text{P}$  в конце коронарных венозных сосудов (правое предсердие), и обратно пропорционален сопротивлению коронарному кровотоку ( $\text{R}$ ). Таким образом, теоретически кровоток как в левой, так и в правой коронарных артериях и их ветвях можно представить следующим образом:  $Q = \text{ПД}/\text{R} = \text{Рсгд аорта} - \text{P прав. предсердие}/\text{R}$  [3].

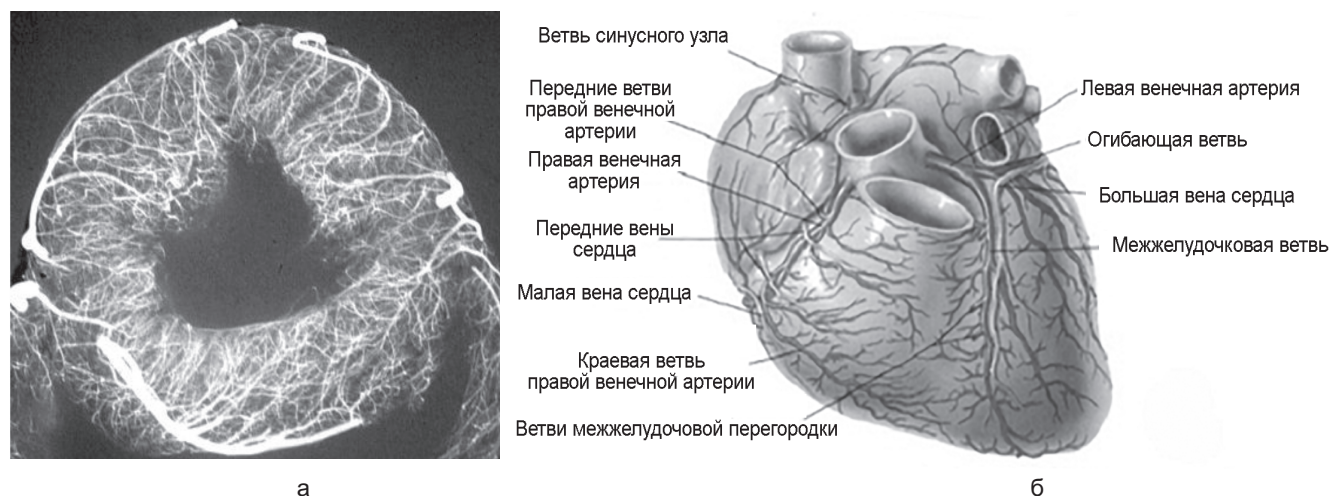


Рис. 1. Сеть коронарных сосудов миокарда: а — сеть интрамуральных и субэндокардиальных сосудов сердца [14]; б — субэпикардальные артерии и вены сердца (грудинно-реберная поверхность [15])

Однако даже в нормальных условиях кровотоков в коронарных сосудах и особенно в интрамуральных сосудах МЦР миокарда левого желудочка не является непрерывным. Во время сердечного цикла изменяются все параметры, влияющие на кровоток: давление крови в аорте и коронарных артериях, внешнее давление на интрамуральные сосуды со стороны миокарда, сопротивление кровотоку.

Просвет интрамуральных сосудов, перфузионное давление, сопротивление кровотоку и, таким образом, линейная скорость кровотока и объемный коронарный кровоток сильно зависят от величины внешнего давления миокарда, которое во время систолы (фазы изометрического напряжения длительностью ~ 0,03 с и фазы быстрого изгнания крови ~ 0,12 с) в миокарде левого желудочка достигает значений максимального АД сист. и становится выше величины давления крови в интрамуральных сосудах [16].

Первоначально сдавливанию подвергаются сосуды субэндокардиальных слоев миокарда. Здесь же сокращение миокарда и увеличение потребности в энергии начинается раньше, чем в субэпикардиальных слоях. Это обусловлено тем, что волокна Пуркинье проводящей системы заканчиваются и ветвятся в субэндокардиальных слоях. Потенциал действия водителя ритма сердца раньше проводится в эту часть миокарда и инициирует ее возбуждение и сокращение. При сдавливании субэндокардиальных сосудов часть крови из них вытесняется в дистальные венозные ветви, а часть ретроградно — в направлении субэпикардиальных сосудов миокарда [17, 18].

Примерно в течение 0,15 с создается дополнительное сопротивление, ограничивающее приток артериальной крови в интрамуральные сосуды, вплоть до его полной остановки (рис. 2, 3). Одновременно ограничивается доставка кислорода и питательных ве-

ществ. В левой коронарной артерии отмечается кратковременное увеличение давления крови. В то же время отток венозной крови во время систолы из-за вытеснения ее из венозных сосудов миокарда увеличивается (см. рис. 2).

Во время фаз изометрического сокращения и быстрого изгнания крови, когда приток артериальной крови по коронарным сосудам ограничен или остановлен, миокард расходует наибольшее количество энергии и в этих условиях используются небольшие запасы

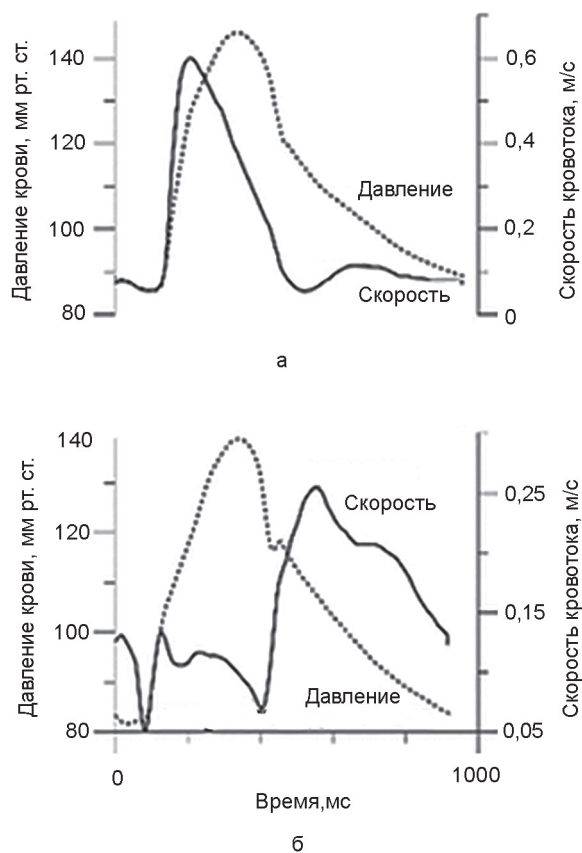


Рис. 3. Динамика изменений артериального давления и линейной скорости крови в аорте (а) и левой коронарной артерии (б) [22]; давления крови в субэпикардиальной артериоле диаметром 30 мкм в систолу и диастолу сердца (в) [23]

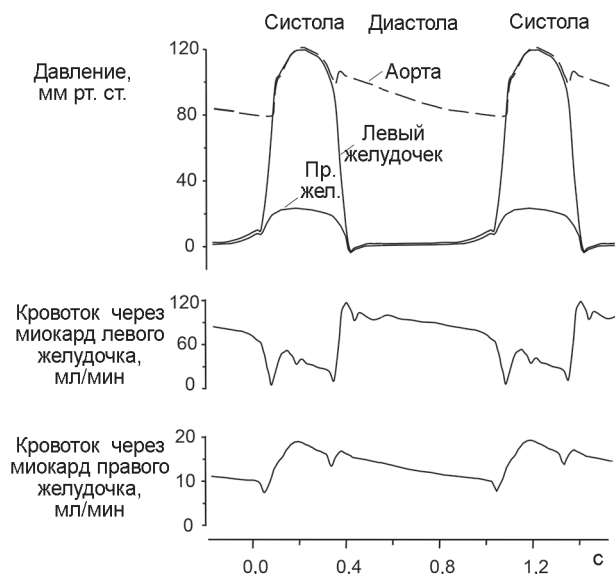


Рис. 2. Кровоток через сосуды левого и правого желудочков в различные фазы сердечного цикла [14]

АТФ в кардиомиоцитах, а также резервы кислорода в составе оксимиоглобина ~ 1,6 мл и глюкозы из небольшого запаса гликогена. Это позволяет получить АТФ в количестве, достаточном для компенсации недостатка энергии, который мог бы возникнуть во время систолы, а в случае остановки коронарного кровотока совершить 3—4 сокращения сердца [13, 16].

Обратные изменения гемодинамики в коронарных сосудах развиваются во время диастолы, когда в ее начале приток артериальной крови через коронарные сосуды быстро увеличивается и в течение всей продолжительности диастолы в миокард доставляются кислород и питательные вещества (см. рис. 2) [19].

Коронарные сосуды и ток крови в них характеризуются рядом иных особенностей в сравнении с кровотоком по другим сосудам большого круга кровообращения. Коронарные сосуды являются первыми артериальными сосудами, отходящими от аорты. Диаметр ствола левой коронарной артерии составляет 4,3—7,6 мм у мужчин и 3,5—6,4 мм у женщин [20]. В их стенке содержатся слои эластических и гладкомышечных волокон, придающие сосудам, с одной стороны, свойства эластичности и растяжимости, а с другой — способность изменять просвет под действием регуляторных механизмов. Эластичность обеспечивает возможность размещения в начальной части сосудов артериальной крови в объеме около 4 мл, поступающей во время ее изгнания из желудочков. При этом давление крови в начальной части левой коронарной артерии может достигать величин АД крови в аорте, максимальной линейной скорости кровотока, близкой к половине ее величины в аорте и пульсового давления до 60 мм рт. ст. [21].

В артериолах давление крови в начале систолы достигает величины около 74 мм рт. ст. и снижается до 46 мм рт. ст. к концу диастолы (см. рис. 3).

Давление крови в сосудах МЦР варьирует и зависит от их диаметра (рис. 4). В преартериолах диаметром около 400 мкм оно достигает в систолу около 90 мм рт. ст., а в венах — менее 10 мм рт. ст. Наиболее резкое снижение давления наблюдается при перемещении крови из концевых участков мелких артерий к резистивным сосудам — артериолам [3].

В коронарных артериях создаются условия для формирования сложных пульсовых колебаний, обусловленные наслаивающимися друг на друга пульсовыми волнами. Пульсовые колебания возникают из-за перепада АД крови, особенно в левой коронарной артерии, повышающегося в систолу из-за сдавливания интрамуральных ветвей артериальных сосудов и повышения в них сопротивления кровотоку и уменьшающегося в диастолу, а также, вероятно, возвратом отраженных пульсовых волн от ветвящихся интрамуральных артериальных сосудов (см. рис. 3).

Пульсовые колебания в артериальных сосудах других органов и тканей сглаживаются под влиянием разнообразных регуляторных механизмов и на уровне

концевых участков артериол и капилляров кровотока приобретает непрерывный ламинарный характер [13]. Сложные пульсовые колебания стенок субэпикардальных коронарных артерий также несколько сглаживаются под действием регуляторных механизмов. В результате пульсирующий коронарный кровоток трансформируется в менее изменяющийся ток крови в сосудах МЦР, необходимый для более эффективного обмена между кровью и миокардом. Однако кровоток в интрамуральных сосудах МЦР может резко ослабляться и останавливаться во время систолы [14].

### Особенности регуляции коронарного кровотока

Обычно, когда рассматриваются механизмы регуляции коронарного кровотока, принято обсуждать влияние регуляторных механизмов на коронарные артерии и кровотоки через эти сосуды. Это справедливо в той части, когда изменение или нарушение кровотока в коронарных артериях влечет за собой изменение кровотока или его нарушение во всех последующих коронарных сосудах. В то же время основное сопротивление току крови в сети коронарных сосудов, в том числе кровотоку в коронарных артериях, создают сосуды МЦР, располагающиеся в субэпикардальном, субэндокардиальном слоях и интрамурально в промежуточных слоях миокарда [24].

Регуляция коронарного кровотока должна обеспечивать не только метаболические потребности миокарда, но и постоянно поддерживать соответствие между объемным кровотоком в различных участках сети коронарных сосудов. Коронарные сосуды и их ветви отличаются разнообразием строения, свойств и реакций на действие регуляторных факторов в условиях изменяющихся потребностей метаболизма, параметров системной гемодинамики, внешних воздействий миокарда

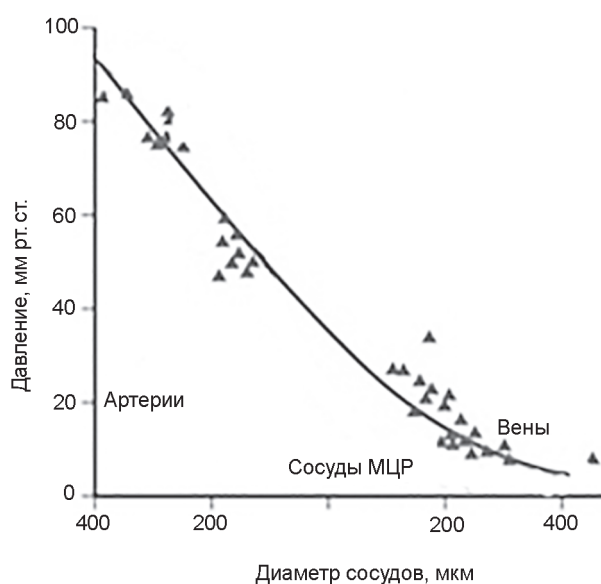


Рис. 4. Зависимость величины давления крови от диаметра субэпикардальных сосудов МЦР [3]

во время систолы и диастолы. Очевидно, что регуляция коронарного кровотока может быть реализована посредством использования разнообразных механизмов при условии их согласованного функционирования. Например, повышение сократимости миокарда, сопровождаемое увеличением потребности в кислороде и питательных веществах, может быть обеспечено при увеличении кровотока в сосудах МЦР под действием метаболитов миокарда (рассматривается далее). При этом для увеличения притока артериальной крови в сосуды МЦР одновременно должны расширяться коронарные артерии, но уже скорее не под действием метаболитических, а иных регуляторных факторов. Каким образом согласуется работа этих различных механизмов регуляции коронарного кровотока остается недостаточно изученным.

### Регуляция кровотока в коронарных артериях

В условиях покоя коронарный кровоток поддерживается на относительно постоянном уровне механизмами ауторегуляции, его увеличение отмечается при действии любых факторов, вызывающих повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС), максимального систолического артериального давления крови (АД сист.) (постнагрузки), конечного диастолического давления крови (АД диаст.) (преднагрузки), сократимости миокарда. К этим факторам относятся увеличение физической нагрузки; действие стрессорных факторов, вызывающих рост психоэмоционального напряжения, повышение тонуса симпатической нервной системы; изменение положения тела в пространстве. Число этих факторов увеличивается при сердечно-сосудистых и других заболеваниях.

Увеличение коронарного кровотока достигается в основном посредством повышения величины перфузионного давления, наблюдаемого при увеличении давления крови на входе в коронарные артерии (при увеличении АД сист. в аорте) и/или при снижении в коронарных сосудах сопротивления току крови (расширении сосудов). Сопротивление току крови в коронарных сосудах определяется их просветом, который для интрамуральных сосудов левого желудочка в фазу систолы зависит от величины внешнего давления сокращающегося миокарда и давления в левом и правом желудочках во время их диастолы [13]. Повышение сопротивления кровотоку в систолу сердца является пассивным и, вероятно, могло бы не рассматриваться в качестве регуляторного механизма. Однако, по-видимому, сдавливание интрамуральных сосудов сокращающимся миокардом является одной из причин формирования реактивной гиперемии, проявляющейся расширением коронарных артериол, необходимым для увеличения кровотока через миокард в диастолу сердца [21].

С другой стороны, сопротивление кровотоку зависит от степени напряжения (тонуса) гладких миоци-

тов стенок сосудов и их внутреннего диаметра. Эта составляющая сопротивления сосудов является активной, регулирующей кровотоки, и зависит от влияния на них сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. Обращает на себя внимание наличие большого числа этих факторов. Среди них вещества, высвобождаемые нервными окончаниями автономной нервной системы, эндотелием и гладкими миоцитами самих коронарных сосудов; вещества, образуемые в миокарде в процессе метаболизма; гормоны и другие сигнальные молекулы, доставляемые в коронарные сосуды кровью [25, 26], а также факторы физической и физико-химической природы: давление, рН, напряжение сдвига и др.

Гладкие миоциты в различных участках коронарных сосудов избирательно реагируют на действие факторов, регулирующих коронарный ток крови. Эта избирательность обусловлена наличием или отсутствием иннервации, типом высвобождаемых нейромедиаторов, рецепторов гладких миоцитов к нейромедиаторам и другим сигнальным молекулам; реакцией клеток эндотелия на сдвиговое напряжение, типом высвобождаемых сосудорасширяющих или сосудосуживающих веществ и рецепторов гладких миоцитов к ним; реакцией гладких миоцитов на растяжение стенки сосуда трансмуральным давлением; реакцией гладких миоцитов на действие локальных метаболитов и на действие сосудодвигательных сигнальных молекул, образуемых в сердце, эндокринных железах и других тканях [25, 26].

### Регуляция коронарного кровотока автономной нервной системой

*Иннервация автономной нервной системой (АНС) сердца и коронарных сосудов.* Работа сердца, диаметр коронарных сосудов, иннервируемых АНС, находятся под постоянным контролем ее симпатического (СНС) и парасимпатического (ПСНС) отделов, которые обычно оказывают на них противоположное влияние [13, 16]. Это влияние зависит от тонуса отделов АНС и обычно является рефлекторным. Тонус АНС определяется активностью формирующих ее нейронов, которые расположены на различных уровнях центральной нервной системы (ЦНС) и за ее пределами. В пределах ЦНС нейроны АНС расположены преимущественно в ее высшем центре — гипоталамусе, и хотя их трудно дифференцировать на нейроны СНС или ПСНС, принято считать, что нейроны передних отделов гипоталамуса контролируют через нисходящие связи активность (тонус) нейронов ПСНС, расположенных на более низких уровнях, а нейроны задних отделов гипоталамуса — тонус нейронов СНС. Гипоталамические нейроны формируют высший центр регуляции системы кровообращения [27, 28].

На более низких уровнях ЦНС и на периферии более определенно дифференцируется принадлежность нейронов АНС к ее ПСНС- и СНС-отделам.



На этих уровнях оба отдела АНС представлены преганглионарными и ганглионарными нейронами [28].

Преганглионарные нейроны части ПНС, иннервирующей сердце и коронарные сосуды, расположены в дорсальном и вентральном моторных ядрах блуждающего нерва в стволе головного мозга. Аксоны нейронов дорсального ядра следуют в составе блуждающего нерва к ганглионарным нейронам, расположенным в миокарде вблизи синоатриального узла и иннервирующим своими короткими постганглионарными волокнами клетки узлов водителей ритма сердца: синоатриального (правый вагус) и атриовентрикулярного (левый вагус), сократительные миоциты предсердий и гладкие миоциты коронарных сосудов. Аксоны нейронов вентрального моторного ядра, расположенные вокруг *n. ambiguus*, также следуют в составе блуждающего нерва к ганглионарным нейронам сердца [13, 16, 27].

Активность моторных нейронов ядер блуждающего нерва зависит главным образом от нисходящих влияний на них нейронов центра кровообращения гипоталамуса, осуществляемых с помощью интернейронов, и рефлекторного увеличения притока афферентных сигналов к чувствительным нейронам *n. solitarius* от рецепторов сердца, сосудов, легких и от нейронов ядра спинального тракта веточки тройничного нерва.

Нейроны *n. solitarius* с помощью интернейронов передают интегрированную информацию, поступающую к ним по чувствительным волокнам, к нейронам дорсальных моторных ядер *n. vagus* и нейронам ретикулярной формации, образующим кардиоваскулярный и дыхательный центры [16] (рис. 5). Эта информация поступает к нейронам *n. solitarius* от механорецепторов каротидного синуса по волокнам, идущим в составе нерва Геринга к языкоглоточному нерву (IX пара черепных нервов) и далее по волокнам пучка одиночного тракта от таких же рецепторов дуги аорты по чувствительным волокнам блуждающего нерва (X пара черепных нервов), а также от механорецепторов сердца и сосудов легких. Увеличение потока нисходящих влияний гипоталамуса и афферентных сигналов от рецепторов сердца, сосудов и органов грудной и брюшной полостей ведет к повышению активности преганглионарных моторных нейронов *n. vagus* и, как следствие, активности ганглионарных нейронов, иннервирующих сердце и коронарные сосуды. Это имеет место при изменениях психоэмоционального напряжения, состава внутренней среды, работы сердца и других внутренних органов, давления крови в аорте и крупных артериях [13, 16].

Передача афферентных сигналов в ПНС с преганглионарных нейронов на ганглионарные осуществляется через холинергические синапсы. При повышении активности ганглионарных нейронов ПНС из окончаний их постганглионарных волокон выделяется нейромедиатор Ach, влияние которого на работу сердца и просвет коронарных артерий зависит от его концент-

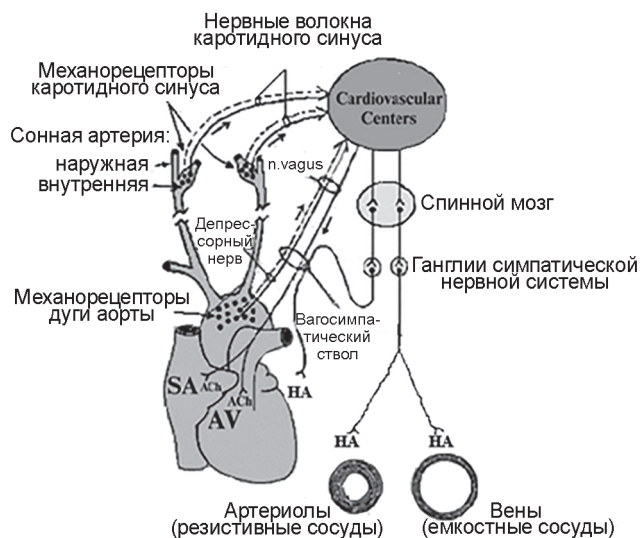


Рис. 5. Нейронные пути регуляции АНС работы сердца, просвета коронарных и системных сосудов: SA — синоатриальный узел; AV — атриовентрикулярный узел; Ach — ацетилхолин; НА — норадреналин; cardiovascular centers — ствольные центры регуляции сердца и сосудов [16, с изменениями]

рации и активации M2-холинорецепторов [13]. ПНС, стимулируя с помощью Ach M2-холинорецепторы, вызывает уменьшение ЧСС, ударного объема сердца, минутного объема крови (сердечного выброса).

Преганглионарные нейроны СНС, иннервирующие сердце и коронарные сосуды, располагаются в боковых рогах верхнего грудного сегмента спинного мозга. Их активность находится под контролем нейронов гипоталамуса и норадренергических нейронов голубоватого пятна ствола мозга. Преганглионарные нейроны посылают свои аксоны к ганглионарным нейронам шейного узла, аксоны которых достигают миокарда предсердий и желудочков левого и правого сердца и гладких миоцитов стенок коронарных сосудов (см. рис. 5). Особенно высокая плотность иннервации СНС характерна для миокарда левого желудочка. В противоположность эффектам ПНС при повышении тонуса (активности нейронов) СНС она с помощью адреналина (АДР) и НА стимулирует  $\beta$ -адренорецепторы (преимущественно  $\beta_1$ ) и вызывает увеличение ЧСС, ударного объема сердца и минутного объема крови.

Активность ганглионарных нейронов СНС зависит от передачи к ним сигналов преганглионарных нейронов, осуществляемой Ach через холинергические синапсы. Ach высвобождается в процессе синаптической передачи одновременно с рядом нейромодуляторов, что, вероятно, позволяет СНС более тонко и дифференцированно контролировать работу сердца и коронарный кровоток.

При активации ганглионарных нейронов СНС из окончаний их постганглионарных волокон (аксонов) высвобождается НА, который оказывает влияние

на работу сердца и коронарные сосуды, стимулируя  $\beta$ -адренорецепторы сократительных миоцитов миокарда и  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы гладких миоцитов стенок коронарных сосудов. Одновременно с высвобождением НА из нервных окончаний ганглионарных нейронов СНС могут высвободиться пептиды (например, пептид Y), модулирующие эффекты НА. Уровень АДР и НА в крови при активации СНС зависит от стимуляции клеток мозгового слоя надпочечников АсН, который высвобождается из нервных окончаний преганглионарных нейронов, иннервирующих надпочечники. С его помощью СНС контролирует в надпочечниках синтез и секрецию катехоламинов — АДР и НА [13].

Активность преганглионарных нейронов СНС поддерживается поступающими к ним эфферентными сигналами нейронов паравентрикулярного и латерального ядер гипоталамуса, норадренергических нейронов каудальной части ядер шва, околосердечного серого вещества среднего мозга и голубоватого пятна. Кроме того, активность преганглионарных нейронов зависит от стимулирующего влияния нейронов прессорного (нейромедиаторы НА и глутамат) и тормозного влияния нейронов депрессорного (нейромедиаторы ГАМК и глицин) отделов сосудодвигательного центра продолговатого мозга [16].

Важной особенностью влияния СНС на коронарный кровоток является то, что это влияние в нормальных условиях скоординировано (согласовано) с одновременной стимуляцией работы сердца, например, в ответ на повышение физической нагрузки и/или психоэмоционального состояния. При этом активация СНС ведет не просто к стимуляции работы сердца и увеличению коронарного кровотока, благодаря системному действию СНС на ряд других органов и тканей организма, на системный кровоток, сердце получает не только больший объем крови из коронарных сосудов, но и кровь с более высоким содержанием кислорода и питательных веществ, в кардиомиоцитах стимулируются процессы обмена, активируются ионные каналы, сократительные белки и ионные насосы [16].

Так, например, активация преганглионарных нейронов СНС нейронами прессорного отдела сосудодвигательного центра продолговатого мозга, когда их собственная активность рефлекторно увеличивается в условиях снижения АД крови, ведет к увеличению частоты сокращений сердца за счет активации ионных каналов в клетках водителя ритма и уменьшения затрат времени на генерацию потенциалов действия; силы сокращений и укорочению систолы сердца, что, с одной стороны, обеспечивает возможность миокарда отвечать на более частые поступления потенциала действия проводящей системы и увеличить частоту сокращений, а с другой — повысить мощность сокращения миокарда, так как более сильная систола совершается за более короткое время. Достижимое под действием СНС повышение АД крови способствует увеличению коронарного кровотока, что

обеспечивает увеличение доставки кровью, обогащенной СЖК и глюкозой, большего количества энергосубстратов в кардиомиоциты. Увеличение содержания в крови СЖК достигается за счет активации катехоламинами липолиза в клетках жировой ткани посредством стимуляции ими  $\beta_3$ -адренорецепторов, а увеличение содержания в крови глюкозы — за счет активации гликогенолиза в гепатоцитах посредством стимуляции катехоламинами  $\beta_2$ -адренорецепторов. СЖК и глюкоза, доставленные в кардиомиоциты, более активно окисляются для получения АТФ за счет активации внутриклеточных ферментов ионами кальция, поступающими в клетки через медленные кальциевые каналы, открываемые катехоламинами [16, 29, 30]. Таким образом, СНС не только способствует увеличению коронарного кровотока при нагрузке на сердце, но и одновременно активирует целую цепь других реакций для обеспечения метаболических потребностей сердечной мышцы.

*Влияние АНС на коронарные сосуды.* Реакция гладких миоцитов стенок коронарных артерий от их начальных участков вплоть до артериол, иннервируемых постганглионарными волокнами СНС- и ПСНС-отделов АНС, определяется типом, количеством нейромедиатора, высвобождаемого из нервных окончаний, и типом рецепторов к нему в цитоплазматической мембране гладких миоцитов. Количество высвобождаемого нейромедиатора зависит от активности (тонуса) нейронов СНС или ПСНС.

В условиях покоя активность пре- и постганглионарных нейронов СНС, иннервирующих сердце и коронарные сосуды, низкая или отсутствует, количество НА, высвобождаемого из окончаний постганглионарных волокон, малое и влияние СНС на просвет коронарных артерий незначительно. Это подтверждается в эксперименте тем, что при денервации сердца у животных существенных изменений работы сердца и коронарного кровотока не выявляется. При активации СНС под влиянием больших количеств НА, высвобождаемого из окончаний постганглионарных нервных волокон, и АДР, секретлируемого в кровь хромаффинными клетками мозгового слоя надпочечников, на  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы гладких миоцитов стенки коронарных артерий, их диаметр изменяется. Расширение или сужение сосудов зависит от превалирующей активации  $\alpha_1$ - или  $\beta_2$ -рецепторов и суммирования их эффектов на гладкие миоциты.

В нормальных условиях в проксимальных отделах коронарных артерий превалирует содержание  $\alpha_1$ -адренорецепторов, в дистальных —  $\beta_2$ -адренорецепторов, и количество  $\beta_2$ -адренорецепторов существенно превышает количество  $\alpha_1$ -адренорецепторов. М-холинорецепторы распределены в коронарных артериях более равномерно [14].

При превалирующей активации  $\alpha_1$ -рецепторов гладкие миоциты сокращаются и коронарные артерии суживаются. Активация  $\beta_2$ -рецептора сопровождается

расширением коронарных артерий. Поскольку действие НА и АДР на эти рецепторы осуществляется одновременно, то, например, эффект стимуляции  $\alpha_1$ -рецепторов, суживающий артерии, будет нивелироваться расширяющим эффектом стимуляции  $\beta_2$ -рецепторов. Очевидно, что результирующее влияние СНС на диаметр коронарных артерий будет определяться соотношением у человека плотности  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов в гладких миоцитах стенки сосудов, количеством и соотношением НА и АДР. НА связывается преимущественно с  $\alpha_1$ -рецепторами и вызывает сужение артерий. НА имеет низкую афинность к  $\beta_2$ -адренорецепторам, активируя которые он вызывает расширение сосудов. Однако этот эффект перекрывается сужением сосудов, вызываемым взаимодействием НА с  $\alpha_1$ -адренорецепторами [8, 14].

Сродство АДР к адренорецепторам зависит от его содержания в крови. При низком и умеренном содержании он связывается с  $\beta_2$ -рецепторами и вызывает расширение артерий, нивелируя сосудосуживающее влияние НА. При высоком содержании АДР в крови наблюдается увеличение его сродства к  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторам, стимуляция которых потенцирует сосудосуживающее действие НА [16]. У здорового человека при умеренном повышении тонуса СНС наблюдается расширение эпикардиальных коронарных артерий и увеличение в них кровотока [13].

При этом создаются условия для одновременно-го потенцирования механизма расширения коронарных артерий потокозависимой вазодилатацией. Увеличение кровотока сопровождается ростом силы трения между кровью и эндотелием, ростом напряжения сдвига и высвобождением эндотелиальными клетками монооксида азота (NO), вызывающего дополнительное расширение как коронарных артерий, так и артериол [14]. Повышение тонуса СНС наблюдается при выполнении физической нагрузки и других состояниях, когда под влиянием СНС увеличиваются метаболизм, насосная функция сердца, наблюдается расширение коронарных сосудов, особенно в области артериол. Последнее поддерживается в течение длительного времени метаболической вазодилатацией под действием ряда метаболитов миокарда. При этом оценить вклад СНС в расширение коронарных сосудов на фоне одновременного сосудорасширяющего действия других механизмов не представляется возможным [8].

Из описанных эффектов АНС следует, что влияние активации СНС на перфузию миокарда и тонус коронарных резистивных сосудов является комплексным и зависит от результирующего действия ряда факторов. Важнейшими из них являются стимуляция СНС  $\beta_1$ -адренорецепторов, увеличивающих ЧСС, силу сокращения миокарда, его сократимость — главные детерминанты повышения поглощения кислорода миокардом; результаты интеграции прямого влияния на  $\beta_2$ -рецепторы гладких миоцитов коронарных сосу-

дов, вызывающих их расширение и стимуляцию  $\alpha_1$ -рецепторов, ведущих к сужению коронарных сосудов. В нормальных условиях при умеренной физической нагрузке доминирует стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов, вызывающих расширение коронарных сосудов, увеличение кровотока, что сопровождается доставкой большего количества кислорода и питательных веществ, необходимых для удовлетворения возросших потребностей метаболизма миокарда. Этот нервный регуляторный механизм вызывает преходящую вазодилатацию до того момента, пока при возросшей нагрузке не наработаются локальные метаболиты, предотвращает развитие субэндокардиальной ишемии при резких изменениях потребностей метаболизма [14].

После неселективной фармакологической блокады адренорецепторов активация СНС сопровождается сужением коронарных сосудов, опосредованным стимуляцией  $\alpha_1$ -рецепторов. Хотя при этом коронарный кровоток незначительно уменьшается, доставка кислорода поддерживается за счет увеличения его экстракции и уменьшения напряжения кислорода ( $PO_2$ ) в венозной крови коронарных вен до уровня, соответствующего нагрузке на миокард. Интенсивность  $\alpha_1$ -адреноконстрикции может перекрывать сосудорасширяющее действие собственных стимулов метаболического расширения сосудов, приводя к развитию ишемии даже при наличии фармакологического сосудорасширительного резерва.

Роль стимуляции пре- и постсинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов в регуляции коронарных сосудов противоречива, но, вероятно, они играют менее значимую роль в контроле коронарного кровотока, чем  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторы [14].

При повышении активности нейронов (тонуса) ПНС, когда она становится больше, чем активность нейронов СНС, превалирующее влияние на коронарный кровоток оказывает ПНС. Оно реализуется через высвобождение нейромедиатора Ach из окончаний постганглионарных волокон ПНС, который связывается и стимулирует в коронарных сосудах не только M2- и M3-холинорецепторы гладких миоцитов, но и M3-рецепторы клеток эндотелия. Стимуляция последних при повышении тонуса ПНС сопровождается активацией фермента синтазы оксида азота, увеличением уровня NO, в результате чего происходит расслабление гладких миоцитов, умеренное расширение главным образом наиболее крупных артериол, которые регулируют приток артериальной крови в дистальные коронарные сосуды МЦР [14]. В основе сосудорасширяющего действия NO лежит его способность диффундировать из эндотелия к гладким миоцитам, легко проникать в них и повышать активность растворимой гуанилатциклазы и увеличивать уровень 3',5' цГМФ [31]. Этот вторичный посредник уменьшает внутриклеточный уровень свободного кальция и снижает к нему чувствительность сократительного аппарата миоцитов.

Эндотелием коронарных сосудов постоянно осуществляется базальное выделение NO, что способствует поддержанию базального тонуса сосудов. Сосудорасширяющее действие базального уровня NO обусловлено рядом механизмов. Оксид азота уменьшает высвобождение нейромедиатора НА из постганглионарных окончаний волокон СНС и, вероятно, усиливает дилататорные эффекты простагландинов. В более высоких концентрациях NO может непосредственно снижать проницаемость кальциевых каналов цитоплазматических мембран, вызывать гиперполяризацию последних и уменьшать поступление кальция в гладкие миоциты сосудов [31, 32]. Ограничение поступления или блокада входа кальция ведут к расслаблению гладких мышц стенки сосудов, вазодилатации и увеличению притока артериальной крови, являющегося одним из механизмов ауторегуляции коронарного кровотока [14].

В свою очередь, увеличение кровотока в артериолах сопровождается приростом сдвигового напряжения, и эндотелий высвобождает дополнительное количество оксида азота, вызывающего расширение артериол. Таким образом, потокозависимая вазодилатация становится механизмом сопряжения сосудорасширяющего влияния ПСНС на проксимальные коронарные артерии и эндотелийзависимого расширения артериол.

Прямое влияние АНС на просвет коронарных сосудов и коронарный кровоток прослеживается до уровня артериол. Но уже на уровне артериол в регуляцию кровотока одновременно вовлекаются миогенные, эндотелиальные механизмы и рецепторные механизмы влияния сигнальных молекул внесердечно происхождения [14].

Будучи в суженном состоянии в условиях высокого тонуса СНС, преобладания эффектов  $\alpha$ -адренорецепторов при их стимуляции над  $\beta$ -адренорецепторами, коронарные артерии снижают их емкость. Ее снижение при одновременном увеличении сопротивления притоку крови со стороны артериол ведет к тому, что в коронарные артерии может поступить во время систолы меньшее количество крови из аорты. Это становится одним из факторов уменьшения перфузии миокарда через все последующие сосуды.

### **Избирательность чувствительности коронарных сосудов к регуляторному действию сосудодвигательных факторов и их механизмам**

В нормальных условиях эпикардиальные коронарные артерии выполняют функцию магистральных сосудов в коронарном круге кровообращения. Они имеют наибольший диаметр и оказывают лишь около 10% сопротивления кровотоку от общего сопротивления кровотоку в сети коронарных сосудов. Изменения их просвета под влиянием небольших колебаний тонуса АНС не оказывают выраженного влияния на коронарный кровоток. Но это влияние становится зна-

чимым при дисфункции эндотелия, атеросклеротическом стенозировании артерий, когда нормальная реакция на действие нейромедиаторов АНС может извращаться.

Столь же малое сопротивление — около 10% от общего сопротивления коронарному кровотоку — создается в сети капилляров и венул. Капилляры в миокарде, как и в других тканях, играют роль обменных сосудов и вместе с венулами их рассматривают в качестве емкостных сосудов, в которых может размещаться до 90% объема крови коронарных сосудов миокарда.

Активная регуляция сопротивления кровотоку осуществляется в резистивных сосудах коронарного русла, которые в нормальных условиях оказывают около 80% от общего сопротивления кровотоку в сети коронарных сосудов. Благодаря наличию в их стенках выраженного слоя гладких миоцитов, они могут активно, быстро и в широких пределах изменять их просвет, сопротивление и оказывать выраженное влияние на коронарный кровоток. К этим сосудам относятся преартериолы диаметром около 500 мкм и артериолы диаметром около 200 мкм. Преартериолы располагаются вне миокарда под эпикардом (субэпикардиально) и реагируют не только на действие медиаторов АНС, но и на действие сосудодвигательных факторов эндотелия, высвобождаемых им при изменении сдвигового напряжения (см. рис. 5). Их реакция направлена на сохранение должного перфузионного давления в дистально расположенных участках сети артериол. Преартериолы создают примерно 25% от общего сопротивления коронарному току крови [14].

Основными интрамиокардиальными ветвями коронарных артерий, при воздействии на которые регулируется сопротивление и коронарный кровоток, являются артериолы, создающие наибольшую часть (до 55%) общего сопротивления кровотоку. При этом в артериолах диаметром 100—200 мкм превалирует эндотелийзависимый механизм ауторегуляции их просвета, который обеспечивает расширение сосудов при увеличении кровотока и наоборот — сужение при снижении кровотока. Расширение достигается при увеличении образования эндотелием сосудорасширяющих веществ: оксида азота, эндотелиального гиперполяризующего фактора и простагландина, а сужение — при увеличении образования эндотелина 1 (ЕТ-1), ангиотензина 2 (АТ-II), тромбоспандина и простагландина H<sub>2</sub>. Кроме сосудодвигательных веществ эндотелиального происхождения в регуляции коронарного кровотока через артериолы принимают участие сосудорасширяющие простагландин I, гистамин, брадикинин, аденозин; белки, образующие АТФ-зависимые, Ca<sup>2+</sup>-зависимые и потенциалзависимые калиевые каналы [26] (рис. 6).

Ключевую роль в механизмах действия сосудодвигательных сигнальных молекул (эндотелина — ЕТ, NO, гиперполяризующего фактора, высвобождаемого

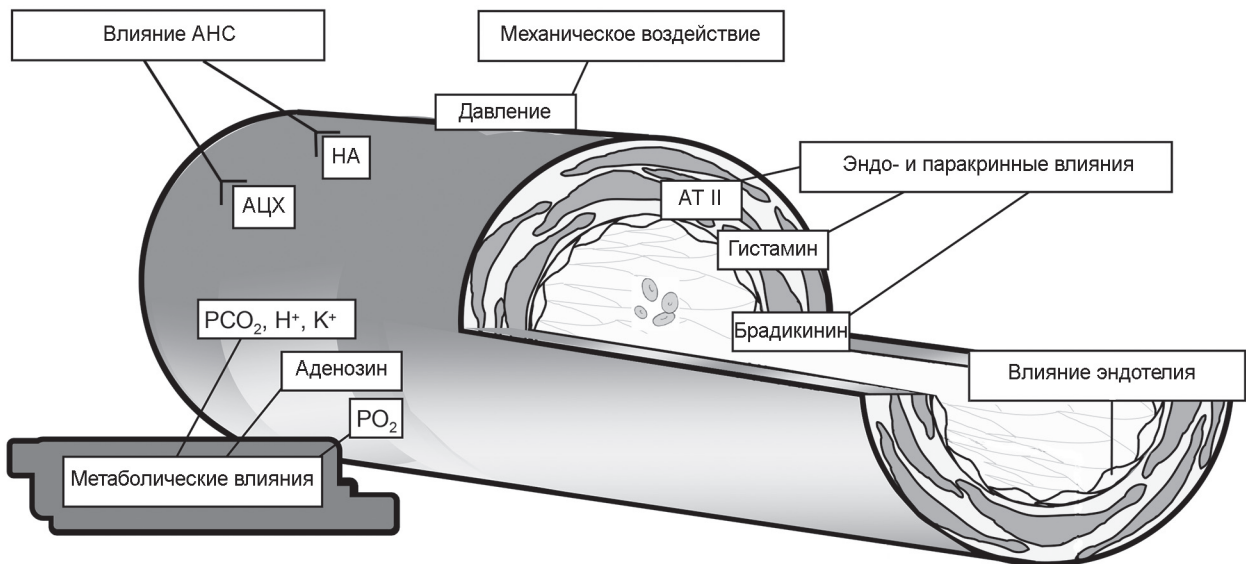


Рис. 6. Факторы, принимающие участие в регуляции тонуса гладких миоцитов стенок коронарных сосудов [14]

эндотелием — EDHF и простагландина —  $PGI_2$ ) играют рецепторы эндотелия к веществам, запускающим в эндотелии их образование, пути диффузии сосудорактивных веществ от эндотелия к гладким миоцитам стенок коронарных сосудов и механизмы, вызывающие расслабление или сокращение гладких миоцитов [3] (рис. 7).

ET-1 образуется в эндотелиальных клетках при стимуляции тромбиновых рецепторов (Т) тромбином (Thr) и/или рецепторов трансформирующего фактора роста (TGF $\beta$ ). ET-1, стимулируя в гладких миоцитах рецепторы ET $_A$  или ET $_B$ , запускает в них цепь реак-

ций, ведущих к образованию протеинкиназы С, сокращению миоцитов и сужению резистивных коронарных сосудов.

NO образуется в эндотелиоцитах вследствие избирательной стимуляции рецепторов ET $_B$  эндотелином ET-1, М-холинорецепторов (М) ацетилхолином (ACh), пуриновых рецепторов (Р) аденозиндифосфатом (АДР), Т-рецепторов тромбином, серотониновых рецепторов (St) серотонином (5-НТ), а также под влиянием возрастающего напряжения сдвига (Shear stress). Все эти воздействия сопровождаются увеличением активности

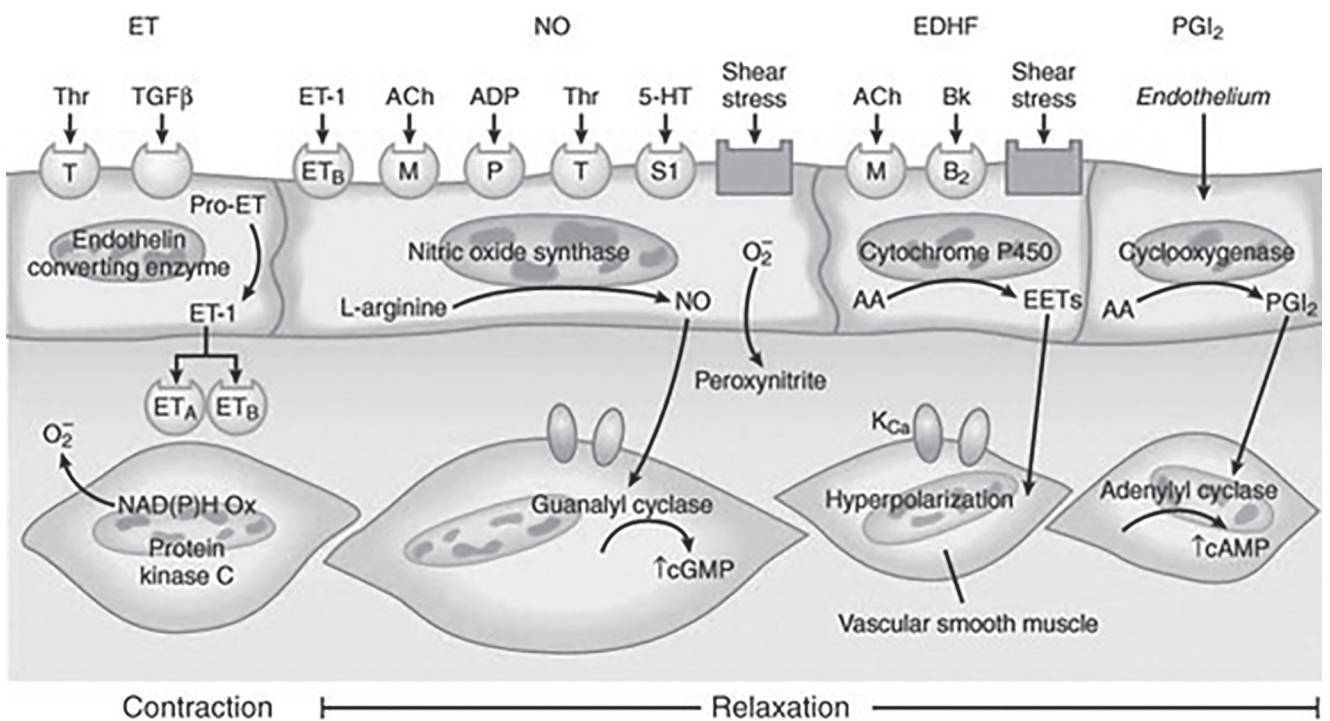


Рис. 7. Механизмы эндотелийзависимого контроля тонуса коронарных сосудов [3]

фермента синтазы оксида азота, образованием из аминокислоты L-аргинина монооксида азота, который вызывает расслабление гладких миоцитов и расширение коронарных сосудов. Механизм его релаксирующего действия уже рассмотрен ранее.

Гиперполяризующий фактор, высвобождаемый эндотелием — EDHF — образуется вследствие стимуляции в эндотелиоцитах M-холинорецепторов ACh, брадикининовых рецепторов (B2) брадикинином (BK), а также под влиянием возрастающего напряжения сдвига (Shear stress). Эти факторы, активируя в эндотелиоцитах цитохром P450, ведут к образованию эпоксиэйкозатриеновой кислоты (EETs) из арахидоновой кислоты (AA). EETs активирует в гладких миоцитах кальцийчувствительные калиевые каналы (KCa), вызывая гиперполяризацию мембраны гладких миоцитов, их расслабление и расширение коронарных сосудов.

PGI<sub>2</sub> образуется в эндотелиоцитах из арахидоновой кислоты под действием фермента циклооксигеназы, диффундирует в гладкие миоциты, где активирует аденилатциклазу, повышает уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В результате расслабления гладких миоцитов происходит расширение резистивных коронарных сосудов.

Артериолы размером 40—100 мкм реагируют преимущественно на изменения внутрисосудистого давления посредством миогенного механизма. Их реакция опосредована рецепторами растяжения, локализованными в ГМК. При повышении давления кро-

ви рецепторные сигналы запускают процесс, ведущий к увеличению активности фосфолипазы C (ФЛС), и далее при участии ФЛС-зависимой протеинкиназы (ПКС) к повышению уровня кальция в ГМК. Когда внутрисосудистое давление увеличивается, ГМК сокращаются, просвет сосудов суживается, сопротивление кровотоку возрастает, и, наоборот, сосуды расширяются, когда давление уменьшается (рис. 8).

Просвет артериол диаметром около 40 мкм модулируется действием метаболитов миокарда при изменении его метаболической активности, повышение которой ведет к расширению мельчайших артериол под действием тканевых метаболитов CO<sub>2</sub>, аденозина, лактата; умеренной гиперкалиемии, низкого PO<sub>2</sub>. Метаболиты могут вызывать расслабление ГМК как непосредственно, так и путем ингибирования высвобождения NA из симпатических нервных окончаний. Среди метаболитов, вероятно, нет такого, который мог бы рассматриваться в качестве ключевого для расширения сосудов, скорее, они действуют вместе кооперативным способом, и действие каждого из них, в том числе аденозина или оксида азота, может быть заменено другими. Таким образом, регуляция просвета мельчайших артериол, выполняющих функцию доставки в клетки миокарда кислорода и питательных веществ, дублирована взаимозамещаемым действием ряда веществ [14, 32].

Выдвинуто несколько предположений о механизмах участия метаболитов в контроле просвета проксимально



Рис. 8. Схема нейронных, эндотелиальных, миогенных и метаболических механизмов регуляции коронарного кровотока и влияние на него перфузионного и внесосудистого давлений [6, с изменениями]

расположенных коронарных микрососудов. Маловероятно, что метаболиты могут диффундировать на относительно длинные расстояния против тока крови. Вены миокарда, которые могли бы транспортировать метаболиты с конвекционными потоками крови, редко располагаются около приносящих артериальных судов. Таким образом, чтобы координировать реакцию проксимальных и дистальных сосудов, необходимо наличие дополнительных механизмов для поддержания капиллярного кровотока, адекватного метаболическим потребностям миокарда.

В основе одного из вероятных механизмов расширения проксимальных сосудов лежит свойство мембраны ГМК отвечать на действие метаболитов и других сигнальных молекул изменением мембранного потенциала, который может электротонически распространяться на проксимально расположенные миоциты стенки сосудов, вызывая их расслабление и расширение артериол [33]. Хотя в условиях покоя самое высокое сопротивление оказывается в артериолах диаметром менее 50 мкм, артериолы большего диаметра и концевые участки артерий важны для формирования общего сопротивления, особенно при более высоком уровне кровотока. Простая модель, состоящая из 2 сопротивлений ( $R_1$  и  $R_2$ ), соединенных последовательно, показывает, что увеличение кровотока при уменьшении сопротивления только в дистальных артериолах будет намного меньшим, чем при одновременном уменьшении сопротивлений в дистальных и проксимальных артериолах. Для эффективного увеличения кровотока регуляторные ме-

ханизмы должны поддерживать отношение дистального сопротивления к проксимальному как 30 : 50. Скоординированное уменьшение обоих сопротивлений может быть достигнуто сигналами, сгенерированными в дистальных сосудах или прямым воздействием увеличивающегося потока крови на эндотелий [33].

Другим вероятным механизмом согласованного расширения резистивных сосудов является потокозависимое расширение проксимально расположенных артериол, обусловленное выделением эндотелием NO и миогенным эффектом [34—36].

Расширение под действием метаболитов мельчайших дистальных артериол вызовет увеличение притока к ним артериальной крови, что приведет к снижению давления и увеличению потока крови в проксимальных артериолах среднего размера. Снижение давления крови сопровождается их расширением опосредованным миогенным механизмом, а увеличение потока крови, сопровождаемое увеличением пристеночного трения и сдвигового напряжения, является адекватным стимулом для увеличения секреции эндотелием NO [18, 31]. Конечным эффектом будет скоординированное расширение артериол микроциркуляторного русла миокарда, которое приведет к адаптации кровотока к новым потоковым условиям [37].

Показано, что увеличение пристеночного трения является стимулом для открытия механочувствительных натрий/кальциевых ионных каналов цитоплазматической мембраны эндотелиальных клеток (рис. 9).

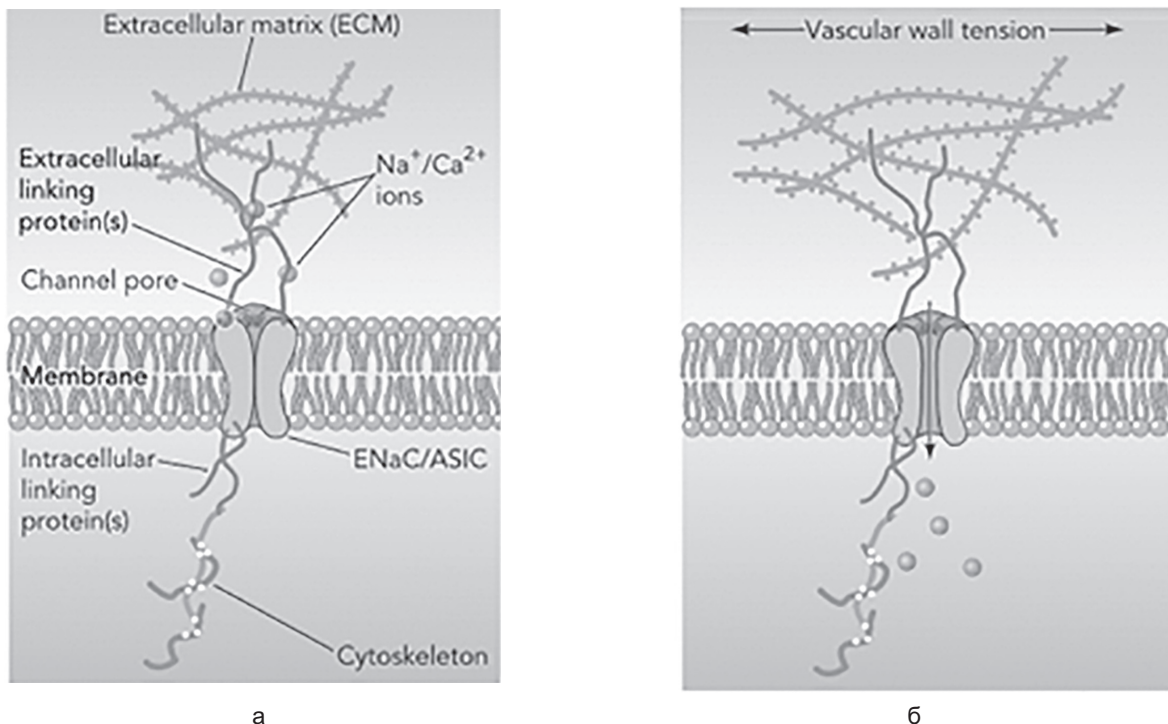


Рис. 9. Предполагаемая модель натрий/кальциевого канала. Белок, образующий канал, снаружи заякорен к структурам внеклеточного матрикса и внутри — к белкам цитоскелета:  
а — канал в неактивном, закрытом состоянии; б — канал активирован, открыт под действием возросшего трения (сдвигового напряжения), вызванного увеличением потока крови [38]

Это ведет к увеличению входа кальция, внутриклеточного уровня свободного кальция, активации фермента кальций-кальмодулинзависимой eNOS и к увеличению синтеза NO. В свою очередь, зависимое от трения высвобождение NO противодействует миогенной вазоконстрикции [39].

Потокозависимое высвобождение NO играет важную роль не только в расширении артериол большего диаметра, но и в контроле их миогенной вазоконстрикции. Более того, NO ингибирует сосудосуживающее влияние НА — медиатора симпатической нервной системы, волокна которой плотно иннервируют концевые участки коронарных артерий и артериолы большего диаметра [37].

Известно, что период полураспада NO составляет около 5 с [31]. С учетом этого обстоятельства высвобождающийся NO в процессе механического воздействия на интрамуральные сосуды сокращающегося миокарда левого желудочка во время периодов напряжения и изгнания крови и с учетом его высокой скорости диффузии [31] может достигать гладких миоцитов стенки артериол и способствовать их подготовке к расширению в момент начала диастолы для создания оптимальных условий для увеличения кровотока через расслабляющийся миокард. Этому расширению способствуют также накапливающиеся во время систолы метаболиты и замедление захвата и утилизации NO восстановленными гемоглобином и миоглобином [40].

Показано, что при снижении сатурации гемоглобина и увеличении содержания восстановленного гемо-

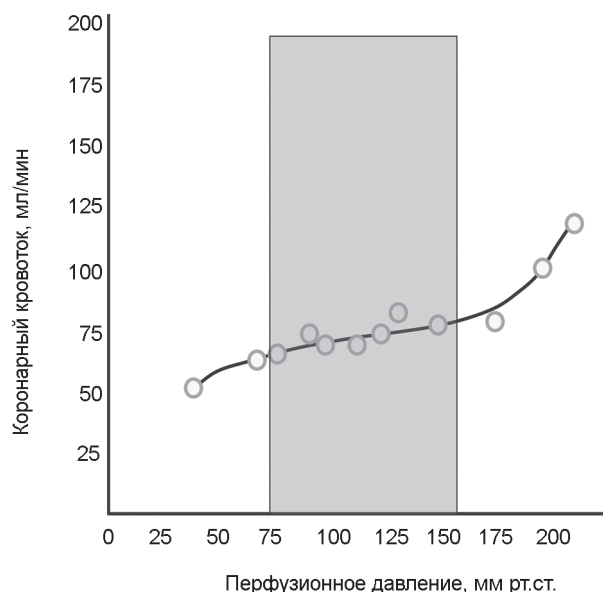


Рис. 10. Зависимость коронарного кровотока от величины перфузионного давления в коронарных сосудах. Горизонтальный участок графика отражает пределы изменений перфузионного давления (75—160 мм рт. ст.), в которых механизмы ауторегуляции поддерживают коронарный кровоток относительно постоянным (~70 мл/мин) [14]

глобина последний, связываясь с NO, замедляет скорость его расщепления, а также может взаимодействовать с нитритами, в результате чего образуется дополнительное количество NO, что оказывает дополнительное сосудорасширяющее действие и тем самым улучшает кровоток и доставку кислорода в клетки миокарда [40—42].

Благодаря высокой диффузионной способности NO может достигать гладких миоцитов, расположенных циркулярно на поверхности прекапилляров, и вызывать их расслабление. Расслабляя гладкие миоциты прекапиллярных сфинктеров, NO наряду с сосудорасширяющим действием метаболитов участвует в более тонкой регуляции кровотока в капиллярном русле, поддерживая соответствие кровотока потребностям метаболизма в более локальных участках миокарда [42].

Таким образом, NO и, вероятно, другие сигнальные молекулы, высвобождаемые эндотелием в ответ на изменение сдвигового напряжения, играют важную роль в координации и синхронизации реагирования коронарных сосудов на действие различных регуляторных факторов и адаптации коронарного кровотока к изменениям перфузионного давления (ауторегулирование) и к изменяющимся потребностям метаболизма миокарда (рис. 10).

Результаты прижизненной оценки с помощью микроскопии реакции мельчайших изолированных артериол на действие метаболитов показывают, что метаболическая вазодилатация возрастает от проксимальных к дистальным артериолам, в то время как сосудорасширяющее влияние NO уменьшается в том же порядке (рис. 11) [43].

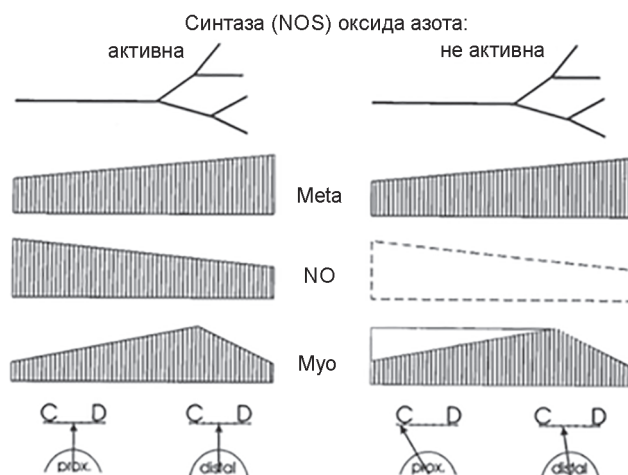


Рис. 11. Относительное значение метаболитов (Meta), NO и миогенной констрикции (Myo) в больших и маленьких артериолах. В условиях контроля эти влияния сбалансированы (см. баланс между сужением (C) и расширением (D)); P prox. — проксимальные; distal. — дистальные сосуды. Сужение сосудов при снижении уровня NO преобладает в больших артериолах [43]



Предполагается, что NO наряду с метаболитами играет важную роль в развитии реактивной гиперемии, которая развивается после систолы в ответ на преходящую окклюзию сосудов и вносит существенный вклад в расширение коронарных сосудов, создавая условия для более эффективного кровоснабжения миокарда в диастолу. При этом NO, вероятно, имеет большое значение для гиперемического расширения коронарных сосудов, являясь важнейшим фактором эндотелийзависимого расширения артериол диаметром более 25 мкм, которые мало чувствительны к действию метаболитов. Уже упоминалось, что кроме того, NO уменьшает в этих сосудах эффект миогенной констрикции, который возникает в них из-за быстрого увеличения перфузионного давления после систолической окклюзии в начале диастолы. Ингибирование синтазы оксида азота уменьшает гиперемический ответ и его продолжительность. Уменьшение реактивной гиперемии становится более значительным для артериол диаметром менее 25 мкм при одновременной блокаде синтазы оксида азота, ингибировании синтеза простагландинов и блокаде рецепторов аденозина, что свидетельствует о многофакторной природе реактивной гиперемии.

Таким образом, регуляция кровотока в миокарде представлена множественными механизмами [3, 8], не просто взаимодействующими друг с другом, но и «взаимосодействующими» друг другу в достижении конечного полезного результата — непрерывного обеспечения метаболических потребностей миокарда для эффективного выполнения насосной функции сердца. С учетом множественности механизмов, взаимодействующих между собой в процессе регуляции коронарного кровотока, требуется проявлять осторожность в подходах к оценке коронарорасширяющего действия лекарственных веществ, которое часто наблюдается в экспериментальных условиях *in vitro* на изолированных сосудах или *in vivo* — на экспериментальных животных в условиях, когда невозможно смоделировать естественное воздействие множественных факторов на сосуды сердца человека.

#### Контактная информация:

Кубарко Алексей Иванович — д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Держинского 83, 220016, г. Минск. Сл. тел +375 17 277-17-39.

Конфликт интересов отсутствует

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горбачев В. В. Ишемическая болезнь сердца. Минск: Вышэйшая школа; 2008. [Gorbachev V.V. *Cardiac Ischemia*. Minsk: Vysheys'haia shkola; 2008. (in Russian)]
2. Митьковская Н. П., Абельская И. С., Постоялко А. С. и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с высоким риском рецидивирующих коронарных событий. *Кардиология в Беларуси*. 2013; 6(31): 10—22. [Mitkovskaya N. P., Abelskaya I. S., Postoyalko A. S. i dr. Acute coronary syndrome with ST elevation in patients at high risk of recurrent coronary events. *Kardiologiya v Belarusi*. 2013; 6(31): 10—22. (in Russian)]
3. Canty J. M. Jr., Duncker D. J. Coronary blood flow and myocardial ischemia. Available at: <https://thoracickey.com/coronary-blood-flow-and-myocardial-ischemia/>.
4. Островский Ю. П. Кардиохирургия. Справочник. Москва: Медицинская литература; 2014. 512 с. [Ostrovsky Yu. P. *Cardiosurgery. Handbook*. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2014. 512 s. (in Russian)]
5. Lanza G. A., Yibo M. Primary coronary microvascular dysfunction clinical presentation, pathophysiology and management circulation. 2010; 121: 2317—25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900191.
6. Herrmann J. J., Kaski C., Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur. Heart J.* 2012; 33(22): 2771—81.
7. Vidal-Perez R., Abou J., Casas C. et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: A comprehensive review and future research directions. *World J. Cardiol.* 2019; 11(12): 305—15. DOI: [dx.doi.org/10.4330/wjc.v11.i12.305](https://doi.org/10.4330/wjc.v11.i12.305).
8. Goodwill A. G., Dick G. M., Kiell A. M., Tune J. D. Regulation of coronary blood flow. *Compr. Physiol.* 2018; 7(2): 321—82. doi: 10.1002/cphy.c160016.
9. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol. Rev.* 1990; 70: 247—77.
10. Opie L. H. *Heart Physiology: From Cell to Circulation*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
11. Doenst T., Nguyen T. D., Abel E. D. Cardiac metabolism in heart failure. *Circ. Res.* 2013; 113: 709—24. doi: [org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300376](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300376).
12. Heusch G. Myocardial ischemia: lack of coronary blood flow or myocardial oxygen supply/demand imbalance? *Circ. Res.* 2016; 119(2): 194—6. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308925.
13. Guyton A. C., Hall J. E. *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Inc.; 2006.
14. Duncker D. J., Bache R. J. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 1009—86. doi: 10.1152/physrev.00045.200.
15. <http://lechenie-sosudov.ru/wp-content/uploads/2015/03/serdche7.jpg>.
16. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. В 3 т. Москва: Мир; 2010. [Schmidt R. F., Thews G. *Human Physiology*. Vol. 3. Moscow: Mir; 2010. (in Russian)]
17. Canty J. M. J., Brooks A.: Phasic volumetric coronary venous outflow patterns in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 1990; 258: H1457—63.
18. Ramanathan T., Skinner H. Coronary blood flow continuing education in anaesthesia. *Crit. Care Pain.* 2005; 5(2): 61—4. Doi: [org/10.1093/bjaceaccp/mki012](https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki012).
19. Gholipoura M. A., Ghayesha H., Zandera A. et al. Three-dimensional biomechanics of coronary arteries. *Intern. J. Engin. Sci.* 2018; 130: 93—114.
20. Махачев О. А., Мамаев А. А., Стаферов А. В. и др. Количественный анализ размеров ствола левой коронарной артерии пациентов с нормальными коронарными артериями. Режим доступа: <http://racvs.ru/events/archive/xxi>. [Makhachev O. A., Mamaev A. A., Staferov A. V. i dr. Quantitative analysis of the size of the trunk of the left coronary artery of patients with normal coronal arteries. Access: <http://racvs.ru/events/archive/xxi>. (in Russian)]

21. Algranati D., Kassab G.S., Lanir Y. Mechanisms of myocardium-coronary vessel interaction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010; 298(3): H861—73. doi: org/10.1152/ajpheart.00925.2009.
22. <https://heart.bmj.com/content/heartjnl/94/12/1545/F1.large.jpg>.
23. Ashikawa K., Kanatsuka H., Suzuki T., Takishima T. Phasic blood flow velocity pattern in epimyocardial microvessels in the beating canine left ventricle. *Circ. Res.* 1986; 59: 704—11.
24. Haipeng L., Shanxing Ou., Panli L. et al. Effect of microcirculatory resistance on coronary blood flow and instantaneous wave-free ratio: A computational study. *Comp. Meth. Progr. Biomed.* 2020; 196: 1—5. Doi: org/10.1016/j.dib.2020.106011.
25. Total B., Cerra M. C., Gattuso A. Catecholamines, cardiac natriuretic peptides and chromogranin A: evolution and physiopathology of a «whip-brake» system of the endocrine heart. *J. Experim. Biol.* 2010; 213: 3081—103.
26. Lin C. D., Tona F., Osto E. Coronary microvascular function and beyond: the crosstalk between hormones, cytokines and neurotransmitters. *Intern. J. Endocrinol.* 2015: 1—17. DOI: 10.1155/2015/312848.
27. Покровский В. М., Коротко Г. Ф. Физиология человека. Москва; 2003. [Pokrovsky V. M., Korotko G. F. *Human Physiology. Moscow*; 2003. (in Russian)]
28. Sternini C. Organization of the peripheral nervous system: autonomic and sensory ganglia. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 1997; 2(1): 1—7.
29. Heusch G, Thamer V. Significance of the sympathetic nervous system for the coronary circulation. *Z. Kardiol.* 1984;73(9): 543—51.
30. Berne R. M., Levy. M. N. *Cardiovascular Physiology*. 5th ed. St. Louis; 1997.
31. Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 1991; 43(2):109—42.
32. Toda N., Tanabe S., Nakanishi S. Nitric oxide-mediated coronary flow regulation in patients with coronary artery disease: recent advances. *J. Angiol.* 2011; 20(3): 121—34. doi: 10.1055/s-0031-128322.
33. Segal S. S., Damon D. N., Duling B. R. Propagation of vasomotor responses coordinates arteriolar resistances. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1989; 25: H832—37.
34. Melkumyants A. M., Balashov S. A., Khayutin V. M. Control of arterial lumen by shear stress on endothelium. *News Physiol. Sci.* 1995; 10: 204—10.
35. Miller F. J., Dellsperger K. C., Gutterman D. D. Myogenic constriction of human coronary arterioles. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1997; 273: H257—64. doi: org/10.1152/ajpheart.1997.273.1.h257.
36. Miura H., Wachtel R. E., Liu Y. et al: Flow-induced dilation of human coronary arterioles: Important role of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels. *Circulation.* 2001; 103:1992—8. doi: 10.1161/01.cir.103.15.1992.
37. Pohl U., de Wit C. A unique role of NO in the control of blood flow. *News Physiol. Sci.* 1999; 14: 74—80.
38. Lamontagne D., Pohl U., Busse R. Mechanical deformation of vessel wall and shear stress determine the basal EDRF release in the intact coronary vascular bed. *Circ. Res.* 1992;70: 123—30.
39. Pohl U., Herlan K., Huang A., Bassenge E. EDRF-mediated, shear-induced dilation opposes myogenic vasoconstriction in small rabbit arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1991;30: H2016—23.
40. Ormerod J. O. M., Ashrafian H., Maher A. R. et al. The role of vascular myoglobin in nitrite-mediated blood vessel relaxation. *Cardiovasc. Res.* 2011; 89(3): 560—5. doi: 10.1093/cvr/cvq299.
41. Griffith T. M., Edwards D. H., Davies R. L. et al. EDRF coordinates the behavior of vascular resistance vessels. *Nature.* 1987; 329: 442—5.
42. Mary L., Ellsworth Ch. G., Goldman E. D. et al. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology.* 2009; 24 (2): 107—16. DOI: 10.1152/physiol.00038.2008.
43. Kuo L. M., Davis J., Chilian W. M. Longitudinal gradients for endothelium-dependent and independent vascular responses in the coronary microcirculation. *Circulation.* 1995; 92: 518—25.

Поступила 23.09.2020.

Принята к печати 24.10.2020.



<sup>1</sup>В. В. ХМАРА, <sup>2</sup>С. В. ГОЛОВИНСКИЙ, <sup>1</sup>А. Е. ЩЕРБА, <sup>1</sup>А. М. ДЗЯДЗЬКО, <sup>1</sup>О. О. РУММО

## МЕДИЦИНСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ УМЕРШЕГО ДОНОРА СО СМЕРТЬЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА

<sup>1</sup>Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт пульмонологии  
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

*Проведен систематический обзор ключевых европейских, американских и канадских согласительных документов в области органного донорства, трансплантационных руководств Испании и Польши, клинических рекомендаций Российского трансплантологического общества и методических рекомендаций кафедры трансплантологии Белорусской медицинской академии последипломного образования в контексте ретроспективного анализа практической деятельности трансплант-координационной службы, подчиненной Минскому городскому исполнительному комитету. На основании современных данных и актуальных международных рекомендаций, а также с учетом реалий белорусской трансплантологии предложены единые принципы и терминология организации системы посмертного органного донорства. Описан полный протокол медицинского сопровождения умершего донора со смертью головного мозга, который позволит повысить эффективность оказания медицинской помощи в Республике Беларусь пациентам с терминальными стадиями хронических заболеваний методом трансплантации органов и тканей.*

**Ключевые слова:** трансплантология, органное донорство, презумпция согласия, смерть головного мозга, кондиционирование умершего донора, медицинское сопровождение умершего донора.

*A systematic review of main European, American and Canadian conciliation documents referring to organ donation, Spain and Poland transplantation manuals, Russian Transplantological Society clinical recommendations and Transplantology Department of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education methodological recommendations was carried out in the context of retrospective practice analysis of the transplant coordination service subordinated to Minsk City Executive Committee. Basing on modern data and relevant international recommendations as well as taking into account realities of Belarusian transplantology, common principles and terminology of the system organization of organ donation were proposed. The complete protocol of medical management for brain-dead donors was described. The protocol should increase the medical care efficiency in the Republic of Belarus for patients in terminal stages of chronic diseases due to organ and tissue transplantation.*

**Key words:** transplantology, organ donation, presumption of consent, brain death, conditioning of dead donor, medical management of dead donor.

HEALTHCARE. 2021; 3: 35—43.

MEDICAL MANAGEMENT OF BRAIN-DEAD ORGAN DONOR

U. V. Khmara, S. V. Golovinskiy, A. E. Shcherba, A. M. Dziadzko, O. O. Rummo

Трансплантация жизненно важных органов позволяет оказывать помощь пациентам, которые ранее были обречены на неизбежную смерть или тяжелую инвалидность. Эффективность трансплантации выражается не только в спасении жизни пациентов, но и в возможности их полной или частичной социальной реабилитации, нередко с восстановлением трудоспособности [1]. Главным ограничивающим фактором в широком развитии трансплантологии является дефицит донорских органов, который зависит от решения многокомпонентной проблемы, сочетающей в себе этические, законодательные, религиозные и медико-социальные аспекты,— эффективной организации процесса посмертного донорства [2].

Законодательство Республики Беларусь в области трансплантологии основано на реализации принципа презумпции согласия человека на изъятие у него органов и тканей после смерти [3]. Трансплантационные системы многих стран — Австрии, Бельгии, Болгарии, Чехии, Норвегии, Польши, Португалии, России и многих других — построены по аналогичной форме. Презумпция согласия подразумевает систему предполагаемого согласия, то есть в отсутствие заявления о несогласии на изъятие органов и/или тканей для последующей трансплантации после смерти считается, что умерший человек был согласен быть донором после своей смерти [4].

Всех умерших доноров можно разделить на 2 группы [5—8]:

1) смерть которых наступила в результате остановки кровообращения (в англоязычной литературе — Donation after Circulatory Death (DCD));

2) смерть которых наступила в результате смерти головного мозга (в англоязычной литературе — Donation after Brain Death (DBD)).

Основную долю трансплантируемых в клинической практике органов и тканей в Республике Беларусь, равно как и во всем мире, получают от доноров со смертью головного мозга. Смерть головного мозга — это полная и необратимая утрата всех его функций, регистрируемая при работающем сердце и искусственной вентиляции легких [3, 9]. Смерть мозга эквивалентна биологической смерти человека. Констатация биологической смерти человека на основании смерти его головного мозга — это самостоятельный раздел медицинской практики, не всегда связанный с донорством. Однако диагностика смерти мозга имеет в том числе важное значение для трансплантологии, поскольку позволяет изымать органы и ткани на фоне сохраненного кровообращения и адекватного газообмена, тем самым избегая запредельного ишемического повреждения трансплантатов [10].

После окончательной диагностики смерти мозга и оформления соответствующей медицинской документации о биологической смерти человека начинается комплекс лечебных мероприятий по поддержанию гомеостаза и/или коррекции его нарушений у умершего донора, так называемый донорский менеджмент, или ведение донора [11]. Тот же комплекс лечебных мероприятий в отечественной трансплантационной практике чаще принято называть термином «кондиционирование умершего донора» [12, 13], который, по нашему мнению, не совсем верно отражает суть и содержание проводимых действий.

Выявление возможных посмертных доноров, их обследование и медицинское сопровождение — трудоемкий процесс, требующий специальных знаний и навыков [10]. Донорский менеджмент, или кондиционирование умершего донора, — это самостоятельный вид медицинской деятельности, который осуществляется в отделениях анестезиологии и реанимации, при необходимости — совместно с сотрудни-

ками трансплант-координационной службы или с привлечением других специалистов: лучевой и лабораторной диагностики, эпидемиологической и хирургической служб.

К системным патофизиологическим изменениям, вызванным смертью головного мозга, которые приводят к ишемическим повреждениям органов и тканей, относятся такие нарушения, как сердечно-сосудистые расстройства, дыхательная недостаточность, расстройство водно-электролитного баланса, гормональные и метаболические расстройства, нарушения терморегуляции и гемостаза [2]. Чтобы увеличить количество эффективных доноров и улучшить функцию возможных органных и тканевых трансплантатов, необходима специализированная терапия, которая должна основываться на конкретных и четко определенных целях и задачах ведения умершего донора, особенно в случае доноров с так называемыми расширенными критериями пригодности. Адекватная интенсивная терапия у умершего донора, называемая в англоязычной научной медицинской литературе «агрессивный менеджмент умершего донора», а в Республики Беларусь — «кондиционирование умершего донора» — является залогом успешного и длительного посттрансплантационного выживания реципиентов. Главная цель медицинского сопровождения умершего донора — мультиорганное изъятие, но даже изъятие одного структурно и функционально сохраненного органа или ткани представляет большую ценность [2].

Целью настоящей работы стало проведение систематического научного обзора ключевых европейских, американских и канадских согласительных документов в области органного донорства, трансплантационных руководств Испании и Польши, клинических рекомендаций Российского трансплантологического общества и методических рекомендаций кафедры трансплантологии Белорусской медицинской академии последипломного образования для выработки единых принципов и формирования наиболее полного и современного протокола медицинского сопровождения умершего донора со смертью головного мозга, для повышения эффективности реализации трансплантологической медицинской помощи в Республике Беларусь.

### Терминология органного донорства

Прежде чем перейти к основному содержанию работы, необходимо утвердить терминологическую

систему, которая будет использована при изложении материала. К сожалению, терминология и понятийный аппарат, связанный с реализацией посмертного органного донорства, нельзя назвать устоявшимися в медицинской практике Республики Беларусь, а потому представляется необходимым уточнить некоторые понятия посмертного органного донорства, которые будут использованы в статье и в формулировке которых, по данным белорусской научной медицинской литературы, нет единого мнения.

Основополагающими международными документами, систематизирующими посмертное органное донорство, следует считать Руководящие принципы Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по трансплантации и Обзор важных направлений посмертного донорства, разработанный межнациональной рабочей группой, созданной по инициативе Всемирного трансплантационного общества, Испанской национальной организации трансплантации и ВОЗ. С позиции единообразия международной терминологии в отношении донорства органов и тканей приводим термины и определения в русскоязычном эквиваленте [14].

*Забор органов* — медицинское вмешательство по изъятию органов и/или тканей у живого или умершего донора [3].

*Возможный донор* — пациент с тяжелым повреждением головного мозга (травмой или заболеванием), находящийся в состоянии комы, на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в отделении реанимации и интенсивной терапии [14].

*Потенциальный донор* — пациент с тяжелой травмой или заболеванием головного мозга, у которого на фоне проводимой комплексной реанимационной и интенсивной терапии заподозрена смерть головного мозга и начата ее диагностика в установленном порядке и у которого не выявлено медицинских, юридических и организационных противопоказаний к органному донорству [6, 11, 12, 14, 15].

*Умерший донор (актуальный донор)* — человек, признанный умершим на основании установленного диагноза смерти головного мозга, в отношении которого имеются документально оформленные правовые и медицинские основания, позволяющие изъять из его тела донорские органы и/или ткани в целях трансплантации [3, 5, 6, 12, 14, 15].

*Эффективный донор* — донор, у которого как минимум один орган или ткань были изъя-

ты с целью последующей трансплантации [5, 7, 11, 12, 14].

*Использованный донор* — донор, у которого как минимум один орган или ткань были изъяты и использованы для трансплантации [6, 12, 14—16].

*Медицинское сопровождение умершего донора* (так называемое кондиционирование умершего донора) — комплекс лечебных мероприятий по сохранению и/или восстановлению гомеостаза в организме донора и надлежащего функционального и морфологического состояния его органов, необходимого для возможности их использования для трансплантации [12—14].

### Контроль витальных функций у умершего донора

Мониторинг витальных функций у умершего донора органов не отличается от аналогичного процесса у тяжелого пациента, находящегося в отделении реанимации и интенсивной терапии [17]. Прежде всего, необходимо обеспечить доступ к двум периферическим венам, выполнить катетеризацию артерии (желательно лучевой), центральной вены, мочевого пузыря, установить назогастральный зонд, также желательно использовать закрытые аспирационные системы для санации интубационной эндотрахеальной или трахеостомической трубки и системы согревания инфузионных растворов, кислородную смесь и весь организм донора.

Постоянному, базовому мониторингу подлежат электрокардиограмма, артериальное давление (желательно инвазивным методом), пальцевая пульсоксиметрия, температура тела (желательно центральная), почасовой диурез с фиксацией баланса вводимой/выделяемой жидкости. В таблице отражены основные параметры мониторинга и допустимые значения показателей у взрослого умершего донора [6].

Если у умершего донора нестабильная гемодинамика или предполагается забор органов грудной клетки, то к базовому мониторингу необходимо добавить один из трех методов дополнительного мониторинга: эхокардиографию, минимальный инвазивный мониторинг сердечного выброса или катетеризацию легочной артерии (катетер Свана — Ганца) [6].

Процесс наступления смерти головного мозга характеризуется двумя стадиями. Первая — агоническая, возникающая непосредственно перед смертью головного мозга и характеризующаяся

### Основные параметры мониторинга и допустимые значения показателей у взрослого умершего донора

Параметр	Целевые показатели	Частота мониторинга и/или контроля
<b>Витальные показатели</b>		
Центральная температура тела, °С	35—38*	Постоянно
Инвазивное СрАД, мм рт. ст	60—110	
ЧСС, уд/мин	70—100**	
Диурез, мл/кг/ч	>0,5—1,0	
ЦВД, см вод.ст.	5—12 (5—9***)	
Сатурация (SpO <sub>2</sub> ), %	>95	
<b>Лабораторные показатели</b>		
рН крови	7,3—7,5	Каждые 2—4 ч или чаще
Концентрация натрия, ммол/л	135—145	
Концентрация калия, ммол/л	3,5—5,0	
Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	3,0—8,3	
БАК, ОАМ, СРБ, КГ	Референсные значения	
Концентрация кальция, ммоль/л		
Гемоглобин, г/л	>90	Каждые 12 ч или чаще
Гематокрит, %	>30	
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	>50	

Примечания: СрАД — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЦВД — центральное венозное давление; БАК — биохимический анализ крови; ОАМ — общеклинический анализ мочи; СРБ — концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови; КГ — коагулограмма (протромбиновое время, активированное частичное тромбoplastиновое время); \* — считается, что легкая гипотермия (от 34 до 35 °С) у доноров органов после констатации смерти в соответствии с неврологическими критериями может снижать частоту отсроченной функции трансплантата у почечных реципиентов [6]; \*\* — если нет фактических или ожидаемых сердечных осложнений, может быть принята ЧСС до 120 уд/мин, особенно при применении кардиотоников или вазопрессоров; \*\*\* — у донора, рассматриваемого в качестве донора легких.

большим поступлением в кровь эндогенных катехоламинов, так называемый вегетативный шторм, в результате чего могут возникать эпизоды тахикардии с различными видами нарушения сердечного ритма, отек легких, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и артериальная гипертензия. Через короткий промежуток времени за агонической стадией следует стадия «отключения» центральных регуляторных механизмов, которые в разной степени проявляются артериальной гипотензией, гипотермией, несхарным диабетом, нарушениями гормонального и метаболического обмена [2, 18], именно на этой стадии наступает смерть головного мозга.

#### Гемодинамические нарушения у умершего донора

В случае развития у донора гипертензии необходимо в первую очередь прекратить введение кардиотоников и вазопрессоров [6]. С гипотензивной целью можно использовать урапидил в поддерживающей дозе 9 мг/ч. Также можно применять нитроглицерин с целью снижения потенциального риска обкрадывания коронарного кровотока. При сочетании тахикардии с гипертензией назначают эсмолол в дозировке 500 мкг/кг болюсом, с последующей посто-

янной инфузией 25 мкг/кг/мин. После «вегетативного шторма» у донора может резко возникнуть значимая гипотония, что должно быть учтено при использовании гипотонических препаратов длительного действия.

Методы ведения донора с артериальной гипотензией обычно базируются на коррекции волемического статуса, устранении гипотермии, заместительной гормональной терапии, коррекции электролитных нарушений и вазоплегии. Основная роль в лечении гипотонии у донора принадлежит инфузионной терапии и фармакологии с использованием вазопрессоров и кардиотоников. В первую очередь необходимо прекратить введение лекарственных средств гипотензивного действия. При проведении инфузионной терапии можно в равной степени использовать коллоидные и кристаллоидные растворы. При недостаточной эффективности инфузионной терапии и устойчивой гипотензии назначение вазопрессоров и кардиотоников часто становится необходимым. Применение вазоактивных препаратов на фоне низкого ЦВД недопустимо. Предпочтительно использовать несколько препаратов в малых дозировках, чем большую дозировку одного вазоактивного или инотропного лекарственного средства. Допамин является препаратом

начального выбора и должен использоваться в дозировке, не превышающей 10—12 мкг/кг/мин (большие дозировки вызывают тахикардию и уменьшают перфузию миокарда, почек и печени). Норэпинефрин применяют в дозировке 0,01—0,02 мкг/кг/мин [17], при скорости инфузии 0,05—0,5 мкг/кг/мин на фоне защитного действия допамина норэпинефрин не ухудшает функцию почек. Максимальная дозировка скорости инфузии эпинефрина — 0,05—0,1 мкг/кг/мин (обычно при кардиогенном шоке). Фенилэфрин, как правило, применяют вместе с допамином в дозах 0,2—0,5 мкг/кг/мин. Добутамин используют в целях поддержания минутного сердечного выброса и печеночного кровотока, максимально допустимая дозировка — 15 мкг/кг/мин [6, 14, 17].

Использование инъекционного вазопрессора настоятельно рекомендовано к применению согласно международным протоколам ведения умершего донора со смертью мозга [6, 17], но не имеет практического значения в Республике Беларусь в связи с отсутствием регистрации инъекционной формы данного препарата в Государственном реестре лекарственных средств.

Аритмии обычно поддаются коррекции при восстановлении водно-электролитного и газового состава крови при проведении медикаментозной терапии. При суправентрикулярных и желудочковых аритмиях парентерально может быть введен амиодарон в дозе 150—300 мг, при необходимости — повторно через 10—30 мин. При отсутствии амиодарона может быть использован лидокаин в дозе 200 мг. При отсутствии эффекта от атропина при брадикардии может быть назначен добутамин в дозе 15 мкг/кг/мин [18].

### Респираторная поддержка у умершего донора

Оптимизация ИВЛ и адекватная защита дыхательных путей от аспирации и инфекции являются неотъемлемой частью протокола ведения умершего донора. Все умершие доноры со смертью мозга рассматриваются как потенциальные доноры легких в связи с тем, что эффективность легочного посмертного донорства наименьшая в сравнении с другими органами и составляет в подавляющем большинстве случаев только 10—20% от всех эффективных доноров [6].

Легочная ткань подвержена воздействию большого количества повреждающих факторов, таких как реанимационные мероприятия, нейроренальный отек (развивается в 13—18% случаев даже у пациентов без предшествующих нарушений функции левого желудочка [2]), аспирация орофарингиального или желудочного содержимого, синдром системного воспалительного ответа, неэффективная искусственная вентиляция легких, которые в итоге могут приводить к выраженному отеку или воспалению (пневмония), ателектазам или баротравме в донорских легких.

Стратегия защиты легочной ткани заключается в применении режима ИВЛ с контролем давления кислородно-воздушной смеси и поддержанием низкого дыхательного объема в сочетании с достаточно высокой частотой дыхания для обеспечения адекватной минутной вентиляции легких. Рекомендуется придерживаться следующих параметров ИВЛ в режиме принудительной вентиляции:

- дыхательный объем ( $V_t$ ) — 6—8 мл/кг идеальной массы тела пациента;
- частота дыхания — 12—16 в мин;
- пиковое давление на вдохе ( $P_{iP}$ ) — менее 35 см вод. ст.;

• положительное давление в конце выдоха (РЕЕР) — 5—8 см вод. ст. (более высокие значения РЕЕР могут быть использованы в случаях отека легких, дистресс-синдрома и/или при выполнении маневра рекрутирования альвеол).

Для защиты легких донора также важно разумное проведение инфузионной терапии во избежание перегрузки жидкостью с развитием интерстициального или альвеолярного отека легких, целесообразно системное применение глюкокортикостероидов [19].

Целью респираторной поддержки донора со смертью головного мозга, особенно если планируется изъятие легких, является поддержание следующих показателей кислотно-основного состояния артериальной крови:

- $P_{aO_2}$  — более 80 мм рт. ст.;
- $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  — более 300 мм рт. ст. при минимальной концентрации кислорода в кислородно-воздушной смеси ( $F_{iO_2}$  30—40%);
- $P_{aCO_2}$  — 35—45 мм рт. ст.;
- $pH$  — 7,35—7,45.

Общий уход за умершим донором ничем не отличается от ухода за реанимационным пациентом, которому проводится ИВЛ. Кроме регулярного

асептического туалета ротовой полости и трахеобронхиального дерева, желательна закрытая аспирационная система, необходимы изменения положения тела донора каждые 2 ч (положение на животе (прональная позиция) у умершего донора не рекомендуется из-за опасности остановки сердечной деятельности), контроль подъема головного конца кровати на 30°, подогрев и увлажнение дыхательных газов. Каждому донору необходимо регулярно проводить маневр рекрутирования альвеол, после окончания проведения теста на отсутствие дыхания при констатации смерти — обязательно.

### Несахарный диабет у умершего донора

У умерших доноров со смертью мозга несахарный диабет, возникающий в результате снижения выработки антидиуретического гормона, занимает второе место (46—78%) после артериальной гипотензии [2, 18]. Клинически несахарный диабет проявляется полиурией (диурез более 200 мл/ч), снижением удельной плотности мочи (менее 1005 г/л), повышением осмолярности плазмы (более 300 мосмоль/л) и гипернатриемией (более 155 ммоль/л), что в конечном счете отражается на качестве донорских органов, особенно печени [6, 18, 19, 21].

Прежде чем приступить к коррекции изменений, вызванных несахарным диабетом, необходимо исключить вторичную полиурию, вызванную осмотическими факторами (на фоне применения маннитола или развития транзиторной гипергликемии) или мочегонными препаратами. При выявлении несахарного диабета лечение должно быть начато незамедлительно. В качестве первой линии патогенетической терапии используют синтетический аналог вазопрессина — десмопрессин. Исходя из опыта мировой трансплантационной практики, предпочтение отдается инъекционной форме: в дозировке 1—4 мкг болюсом, затем 1—2 мкг внутривенно каждые 6 ч до достижения диуреза 1—1,5 мл/кг/ч. В Республике Беларусь использование инъекционной формы десмопрессина невозможно по причине отсутствия регистрации лекарственного препарата в Государственном реестре лекарственных средств. Возможно применение лекарственных форм в виде назального спрея или таблеток. Десмопрессин в таблетированной форме может быть введен через желудочный зонд в дозировке 0,1—0,2 мг каждые 8 ч, дозу корректируют в зависимости от

диуреза. Учитывая фармакокинетику лекарственного препарата (максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч) и особенность ведения донора (часто возникает необходимость в промывании желудка у умершего донора), эффективность использования таблетированной формы остается сомнительной. Поэтому рекомендован к использованию десмопрессин в виде назального спрея в дозировке 10—40 мкг до достижения желаемого эффекта.

В случае резкого снижения диуреза (вплоть до анурии) после использования десмопрессина применение диуретических препаратов не показано, поскольку данное явление временное [6]. Повторное применение препаратов десмопрессина необходимо при возобновлении симптомов несахарного диабета.

### Водно-электролитный баланс и инфузионная терапия у умершего донора

Полиурия и электролитные нарушения должны быть скорректированы инфузионной терапией в соответствии с водно-электролитным балансом. Предпочтение отдается 5%-м и 2,5%-м растворам глюкозы под ежечасным контролем диуреза, артериального давления и уровня гликемии [20]. Поддержание водно-электролитного баланса в ходе медицинского сопровождения умершего донора со смертью мозга является непростой задачей.

Гиповолемия, вызванная полиурией (несахарный диабет, «холодовой диурез»), и серьезные электролитные нарушения способствуют развитию сердечно-сосудистой недостаточности и дисфункции органов вследствие вторичных перфузионных нарушений, что ухудшает функциональные характеристики трансплантатов и результатов трансплантации [22]. Вид, количество, скорость вводимых инфузионных растворов всегда остаются в тесной взаимосвязи с балансом жидкости и контролем почасового диуреза. При необходимости умеренной инфузионной терапии возмещение объема циркулирующей крови (ОЦК) предпочтительно производить кристаллоидными растворами: 5%-м раствором глюкозы и 0,9%-м раствором натрия хлорида в соотношении 2 : 1. Раствор натрия хлорида может быть заменен другими солевыми растворами, особенно в случаях гипернатриемии.

Объем инфузионной терапии корректируется по текущим значениям ЦВД, диуреза и иных



потерю жидкости. Массивная инфузионная терапия растворами кристаллоидов в случаях гиповолемического шока может быть причиной повреждения органов дыхания, усугубления гипернатриемии и гипергликемии, поэтому в протоколе ведения умершего донора рекомендовано дополнительно использовать коллоидные растворы. В настоящее время вопрос о применении коллоидных растворов (в частности, раствора гидроксипропил крахмала) не решен до конца и обсуждается. Рекомендовано использовать коллоидные растворы в качестве быстрой инфузии для скорейшего устранения гипотонии [6]. До достижения удовлетворительных показателей артериального давления и ЦВД рекомендуем вводить 4%-й раствор желатина в объеме 500—1000 мл в течение 1—3 ч, для поддержания ОЦК при шоке — до 10—15 л в течение 24 ч. Гидроксипропилкрахмал также может быть использован с ограничением максимальной дозы до 30 мл/кг/сут. Применение препаратов альбумина, свежезамороженной плазмы, препаратов крови рекомендуется только в случаях соответствующих показаний в виде гипоальбуминемии, анемии, при нарушениях свертывающей системы крови [6, 20, 23].

Лечение электролитных нарушений проводят по мере необходимости. Гипокалиемия корректируется введением раствора калия, гиперкалиемия — препаратов кальция, раствора глюкозы с инсулином. Расстройства баланса таких электролитов, как магний, кальций, хлор, корректируются соответствующими растворами согласно показателям электролитного состава крови.

Одним из грозных нарушений электролитного баланса, трудно поддающегося коррекции, является гипернатриемия. Лечение заключается во внутривенном введении 5%-го раствора глюкозы, или раствора калия/магния аспарагината, или 0,45%-го раствора натрия хлорида, а также дистиллированной теплой воды через назогастральный зонд по 300 мл каждые 3 ч.

### **Гормонозаместительная терапия у умершего донора**

С уменьшением уровня гормонов в сыворотке крови, обусловленного отключением центральной регуляции, их доля в аэробном метаболизме клетки уменьшается, что усиливает анаэробную трансформацию. Чувствительные к гипоксии клетки паренхиматозных органов,

включая эпителиальные клетки почечных канальцев, могут быть легко повреждены, особенно при длительной гипоксемии [20]. Использование комбинированной гормональной терапии у гемодинамически нестабильных доноров с явлениями шока, не поддающегося лечению (на фоне постоянной инфузии раствора допамина более 10 мкг/кг/мин или в сочетании с другими вазоактивными препаратами) [6, 24], не представляется возможным из-за отсутствия тетраидротиронина в инъекционной форме в Государственном реестре лекарственных средств Республики Беларусь.

Учитывая ожидаемую активацию провоспалительных цитокинов, сходную с септическим шоком, особенно у гемодинамически нестабильных доноров, а также в случае предполагаемого изъятия легких следует вводить метилпреднизолон сразу после констатации смерти мозга из-за его способности увеличивать выработку эндогенного адреналина и положительного влияния на функцию легочного и печеночного трансплантатов. Целесообразно использовать метилпреднизолон в дозировке 15 мг/кг болюсом [6], в последующие сутки — внутривенная инфузия 50 мг/кг/ч.

### **Нарушение терморегуляции у умершего донора**

Гипотермия характеризуется снижением сократимости миокарда, нарушением проводимости (удлинение интервала QT, инверсия зубца T, брадикардия, фибрилляция предсердий и фибрилляция желудочков), метаболическим ацидозом, нарушением коагуляции, почечной дисфункцией и полиурией, аномальными или непредсказуемыми эффектами используемых лекарственных средств [21]. Гипотермия является следствием смерти мозга в связи с отсутствием центральных (гипоталамических) механизмов терморегуляции. Начальные проявления расстройства регуляции температуры тела могут проявляться быстрой и очень высокой гипертермией, которая затем постепенно переходит в гипотермию. Донор становится пойкилотермным — зависимым от температуры внешней среды и вводимых растворов [20].

Лечение определяется причиной и тяжестью гипотермии. Минимальная центральная температура тела должна поддерживаться на уровне не менее 35 °С. Это достигается путем уменьшения потерь тепла при помощи укрытия донора

одеялом (фольгированное одеяло, одеяло либо матрац с водным или электрическим подогревом), укутывание головы пеленкой [6]. При активном согревании пациента целесообразно использовать конвекционную систему для обогрева, аппарат подогрева инфузионных растворов до 45 °С, ИВЛ с подогретой до 38 °С увлажненной дыхательной смесью и промывание желудка теплым раствором.

### Антибактериальная профилактика у умершего донора

Длительное пребывание потенциального донора в отделении интенсивной терапии (более 5 дней) всегда увеличивает риск колонизации и контаминации микробными штаммами, устойчивыми к стандартной антибиотикотерапии, особенно микробами родов *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, а также метициллинрезистентным золотистым стафилококком (*MRSA*) и грибов рода *Candida*. После подтверждения смерти головного мозга следует начинать профилактическую антибактериальную терапию. При коротком временном интервале от констатации смерти донора до изъятия органов целесообразно применение высоких доз противомикробных препаратов для быстрого достижения их терапевтической концентрации в крови. Анализ данных литературы показал, что на сегодняшний день не существует единой антибактериальной схемы профилактики у умерших доноров. Рекомендуем использовать меропенем в дозировке 1,0 г внутривенно каждые 8 ч. При наличии результатов микробиологического исследования биологических выделений донора с исследованием антибактериальной чувствительности микроорганизмов необходимо применять лекарственные противомикробные препараты согласно антибиотикограмме.

Таким образом, период между смертью мозга и изъятием органов у умершего донора — это промежуток времени, когда структурно-функциональная целостность будущих органов трансплантатов может быстро ухудшаться. Протокол медицинского сопровождения умершего донора со смертью головного мозга в глобальном смысле мало чем отличается от анестезиолого-реанимационного протокола оказания интенсивной помощи пациентам с тяжелыми повреждениями головного мозга в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии. Некоторые аспекты медицинского со-

провождения донора применимы во всех случаях, тогда как другие могут быть ориентированы на защиту и восстановление конкретного органа. Конкурирующие требования к защите донорских органов могут потребовать частично противоположных стратегий: ограничение инфузионной терапии — для повышения вероятности изъятия донорских легких; массивная инфузионная терапия — для поддержания функции донорских почек.

На основании международного опыта, клинических и методических рекомендаций конкретизирована терминологическая система в отношении донорства органов и тканей, выработан протокол и принципы медицинского сопровождения умершего донора со смертью мозга, который позволил добиться значительных успехов в оказании трансплантологической помощи пациентам в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Так, с 2016 г. доля эффективных доноров по стационарам города Минска в процентном соотношении к числу сообщений о наличии потенциального донора выросла практически вдвое. В 2016 г. из 165 сообщений — 19% эффективных доноров, в 2017 г. из 152 — 16%, в 2018 г. из 147 — 24%, в 2019 г. из 127 сообщений — 30%.

Выработанный протокол медицинского сопровождения умершего донора со смертью мозга повысил эффективность реализации трансплантологической помощи в Республике Беларусь.

#### Контактная информация:

Хмара Владимир Викторович — врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением координации.

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии.

Ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 277-13-90.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. Х., С. В. Г., А. Е. Щ., А. М. Д., О. О. Р.

Сбор и обработка материала: В. В. Х.

Написание текста: В. В. Х.

Редактирование: С. В. Г., А. Е. Щ., А. М. Д., О. О. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тарабарко Н. В. Обеспечение донорскими органами при клинической трансплантации: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. Москва; 1997. 59 с. [Tarabarko N. V. Supply of donor organs for clinical transplantation: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 1997. 59 s. (in Russian)]
2. Виноградов В. Л. Ведение потенциального донора со смертью мозга (Ч. 1). Трансплантология. 2014; 3: 23—31. [Vinogradov V. L. Management of potential brain dead donor (Ch. 1). Transplantologiya. 2014; 3: 23—31. (in Russian)]

3. Закон Республики Беларусь от 04.03.1997 № 28-З «О трансплантации органов и тканей» (в ред. Закона Республики Беларусь от 09.01.2007 № 207-З, от 13.07.2012 № 407-З, от 01.01.2015 № 232-З, от 18.06.2019 № 199-З). Режим доступа: [https://etalonline.by/document/?regnum=h19700028&q\\_id=1873371](https://etalonline.by/document/?regnum=h19700028&q_id=1873371). Дата доступа: 22.04.2020. [Law of the Republic of Belarus of 04.03.1997 №28-Z «About organ and tissue transplantation» (ed. for Laws of the Republic of Belarus of 09.01.2007 № 207-Z, of 13.07.2012 № 407-Z, of 01.01.2015 № 232-Z, of 18.06.2019 № 199-Z). Available at: [https://etalonline.by/document/?regnum=h19700028&q\\_id=1873371](https://etalonline.by/document/?regnum=h19700028&q_id=1873371) (accessed 22 April 2020). (in Russian)]
4. Сокольчик В. Н. Сахаровские чтения 2018 года: Экологические проблемы XXI века. Минск; 2018: 214—5. [Sokolchik V. N. Sakharov's reading of 2018: Ecological problems of XXI century. Minsk; 2018: 214—5. (in Russian)]
5. Виноградов В. Л., Хубутия М. Ш., Губарев К. К. и др. Характеристика посмертных органных доноров в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского и донорских стационарах ФМБА России (2008—2017 гг.). Трансплантология. 2018; 10(3): 185—96. [Vinogradov V. L., Khubutiya M. Sh., Gubarev K. K. i dr. Characteristics of organ donors from RI EM named after N.V. Sklifosovsky and donor's hospitals of FMBA of Russia (2008—2017). Transplantologiya. 2018; 10(3): 185—96. (in Russian)]
6. European Committee (Partial Agreement) on organ transplantation (CD-P-TO). Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 7<sup>th</sup> ed. France: The European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe; 2018. 503 p.
7. Виноградов В. Л. Актуальные вопросы органного донорства. Введение. Лекция. Трансплантология. 2013; 4: 15—23. [Vinogradov V. L. Current issues of organ donation. Introduction. Lecture. Transplantologiya. 2013; 4: 15—23. (in Russian)]
8. NSW Health (Healthcare system in New South Wales, Australia). Discussion paper: the use of ante mortem (before death) interventions for organ donation in NSW 2016. Available at: <https://www.health.nsw.gov.au/legislation/Documents/discussion-paper-organ-donation.pdf> (accessed 12 February 2020).
9. Пикиреня И. И., Лаверенюк Р. П., Руммо О. О. и др. Алгоритм диагностики смерти мозга: учеб.-метод. пособие. Минск: БелМАПО; 2014: 3—29. [Pikirenya I. I., Lavrenyuk R. P., Rummo O. O. i dr. Algorithm for Diagnosing Brain Death: Methodic and teaching manual. Minsk: BelMAPO; 2014: 3—29. (in Russian)]
10. Truog R. D., Robinson W. M. Role of brain death and the dead-donor rule in the ethics of organ transplantation. Crit. Care Med. 2003; 31(9): 2391—6.
11. Логинов И. В. Анализ причин дефицита доноров органов и основные направления его преодоления: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2011. 153 с. [Loginov I. V. Analysis of reasons for shortage of organ donors and main ways for it's overcoming: dis. ... kand. med. nauk. SPb.; 2011. 153 s. (in Russian)]
12. Головинский С. В. Многофакторная оценка и защита структурно функционального состояния легких у доноров со смертью головного мозга: дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2014. 137 с. [Golovinskiy S. V. Multifactorial assessment and protection of structural-functional condition of lungs from brain dead donors: dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2014. 137 s. (in Russian)]
13. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13.06.2019 № 52 «Об оплате труда медицинских и фармацевтических работников, а также служащих, занятых в здравоохранении и фармацевтической деятельностью». Режим доступа: [https://etalonline.by/document/?regnum=w21934461&q\\_id=1885533](https://etalonline.by/document/?regnum=w21934461&q_id=1885533). Дата доступа: 20.04.2020. [Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 13.06.2019 No. 52 «About Compensation of Health and Pharmaceutical Workers and the Employees Occupied in Health Care and Pharmaceutical Activity». Available at: [https://etalonline.by/document/?regnum=w21934461&q\\_id=1885533](https://etalonline.by/document/?regnum=w21934461&q_id=1885533) (accessed 20 April 2020). (in Russian)]
14. Национальные клинические рекомендации «Посмертное донорство органов», 2016 год. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: [http://transpl.ru/files/rto/possmertnoe\\_dnorstvo\\_organov.pdf](http://transpl.ru/files/rto/possmertnoe_dnorstvo_organov.pdf). Дата доступа: 04.02.2020. [National clinical recommendation «Deceased organ donation», 2016. Ministry of Public Health of the Russian Federation. Available at: [http://transpl.ru/files/rto/possmertnoe\\_dnorstvo\\_organov.pdf](http://transpl.ru/files/rto/possmertnoe_dnorstvo_organov.pdf) (accessed 4 February 2020). (in Russian)]
15. The Madrid Resolution on Organ Donation and Transplantation. National responsibility in meeting the needs of patient, guided by the WHO principles. Transplantation. 2011; 91(11S): S29—S38.
16. Dominguez-Gil B., Delmonico F. L., Shaheen F. A. M. et al. The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation. Transplant Int. 2011; 24(4): 373—8.
17. Shemie S. D., Ross H., Pagliarello J. et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential. Can. Med. Assoc. J. 2006; 174(6): 13—30.
18. Пикиреня И. И., Лаверенюк Р. П., Руммо О. О. и др. Донорство органов: учеб.-метод. пособие. Минск: БелМАПО; 2013: 3—45. [Pikirenya I. I., Lavrenyuk R. P., Rummo O. O. i dr. Organ Donation: Teaching and methodic guide. Minsk: BelMAPO; 2013: 3—45. (in Russian)]
19. Виноградов В. Л. Ведение потенциального донора со смертью мозга (Ч. 2). Трансплантология. 2015; 1: 41—7. [Vinogradov V. L. Management of potential brain dead donor (Ch. 2). Transplantologiya. 2015; 1: 41—7. (in Russian)]
20. Kubik T. Opieka nad potencjalnym dawca narzadyw w oddziale intensywnej terapii. Szkolenie podyplomowe koordynatoryw trasplantacyjnych. XIX Edycja. Warszawa; 2016.
21. Rosengard B.R., Feng S., Alfrey E.J. et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. Am. J. Transplant. 2020; 2(8): 701—11.
22. Rosendale J. D., Kaufmann H. M., McBride M. et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. Transplantation. 2003; 75: 482—7.
23. Novitzky D., Mi Z., Sun Q. et al. Thyroid hormone in the management of 63593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. Transplantation. 2014; 98: 1119—27.
24. Kotloff R. M., Blosser S., Fulda G. J. et al. Management of the potential organ donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. Crit. Care Med. 2015; 43:1291—325.

Поступила 08.06.20.

Принята к печати 16.07.20.

<sup>1</sup>Р. В. ХУРСА, <sup>2</sup>М. В. ВОЙТИКОВА

## ЛИНЕЙНЫЕ ЗАВИСИМОСТИ В ПАРАМЕТРАХ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: ОБОСНОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,<sup>2</sup>Институт физики Национальной академии наук Беларуси имени Б. И. Степанова, Минск, Беларусь

Приведены доказательства возможности применения линейной регрессии систолического давления по пульсовому давлению в индивидуальном ряду величин артериального давления (АД) с целью определения гемодинамического фенотипа на основе количественных значений индивидуальных регрессионных коэффициентов. Используются основные положения теории функциональных систем и физиологических законов гемодинамики, а также современные математические методы анализа. Приведены примеры других вычислительных моделей, построенных именно на линейных зависимостях между параметрами АД и показавших практическую пользу в клинической медицине. Доказано, что гемодинамика в параметрах АД при гармоническом фенотипе является слабо нелинейной, поэтому может быть адекватно описана линейной регрессией и подвержена дальнейшему линейному анализу. При дисфункциональных фенотипах она существенно нелинейна, что ограничивает возможности дальнейшего линейного моделирования при этих фенотипах определенными условиями.

Предложенный метод определения гемодинамического фенотипа может быть полезен в медицинской практике для выявления клинически латентных нарушений кровообращения и скрытой артериальной гипертензии (АГ) у нормотензивных людей, а также для персонализации лечебной тактики у пациентов с АГ с учетом фенотипа.

**Ключевые слова:** артериальное давление, линейная регрессия, гемодинамика, фенотип.

The article provides evidence of the possibility of using linear regression of systolic pressure on pulse pressure in the individual series of blood pressure (BP) values for determining the hemodynamic phenotype basing on the quantitative values of individual regression coefficients. The basic principles of the functional systems theory and of the physiological hemodynamic laws as well as modern mathematical methods of analysis were used. Examples of other computational models built exactly on linear relationships between the BP parameters are given and show practical benefits for clinical medicine. The BP parameters hemodynamics in the harmonic phenotype has been proved to be weakly non-linear, therefore, it can be described adequately by the linear regression and be used for a further linear analysis. However, it is significantly non-linear in the dysfunctional phenotypes limiting the possibilities of further linear modeling in these phenotypes by certain conditions. The method proposed for determining the hemodynamic phenotype can be useful in medical practice for revealing clinically latent circulatory disorders and latent hypertension in normotensive people and personalizing treatment in patients with hypertension taking into account the phenotype.

**Key words:** blood pressure, linear regression, hemodynamics, phenotype.

HEALTHCARE. 2021; 3: 44—55.

### LINEAR DEPENDENCES IN ARTERIAL PRESSURE PARAMETERS: SUBSTANTIATION AND APPLICATION FOR HEMODYNAMIC PHENOTYPE DETERMINATION

R. V. Khursa, M. V. Voitikova

Одним из важнейших достижений научно-технического прогресса XX века стало развитие кибернетики, вычислительной техники и информационных технологий, что привело к значительному возрастанию интереса к вычислительному моделированию (ВМ). Модель — это аналог (прототип, шаблон), используемый вместо оригинала для решения конкретных задач на основе ограниченного числа известных данных об оригинале. В живом организме всякое моделирование является заведомым упрощением реального взаимодействия анализируемых объектов (явлений и др.). Тем

не менее оно помогает получить у конкретного пациента важные его характеристики (диагностические или прогностические индексы, показатели функционирования организма и др.), используя доступные непосредственному исследованию параметры. ВМ особенно востребовано в кардиологии ввиду огромной социальной и медицинской значимости сердечно-сосудистой патологии, особенно артериальной гипертензии (АГ), а также в исследованиях сердечно-сосудистой системы в целом как универсального индикатора адаптации организма и гемодинамики в частности [1].

Известно, что существуют индивидуальные фенотипические особенности регуляции кровообращения, сложившиеся в процессе адаптации организма к условиям существования и способные меняться при изменении этих условий. Они выражаются в разных соотношениях минутного объема сердца и общего периферического сопротивления; в соотношениях величины артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, в разных пропорциях между систолическим (САД) и диастолическим (ДАД) давлением и др. Только по статистическому анализу сердечного ритма показаны возможности разграничения и оценки состояния гемодинамики в разных ситуациях, выявления некоторых закономерностей функционирования сердечно-сосудистой системы, одной из которых является устойчивость типа регуляции сердечной деятельности у каждого индивидуума [2]. Однако данные методы не получили своего дальнейшего развития из-за несовершенства методик, отсутствия унифицированных критериев оценки и конкретных рекомендаций по применению и других причин.

Термины «гемодинамика», «гемодинамические параметры» имеют не одинаковый смысл для специалистов разных областей медицины. Для врача первичной медицинской помощи гемодинамика ассоциируется в первую очередь с показателями АД и пульса, для кардиолога важна дополнительная информация, предоставляемая ультразвуковыми и другими специальными методами исследования сердечно-сосудистой системы (фракция выброса, сосудистая жесткость и др.); для реаниматолога необходимы данные о центральном венозном давлении, минутном объеме кровообращения и т. д. [3]. Тем не менее познание индивидуальных особенностей кровообращения, реализованное в виде ВМ, открывает серьезные перспективы в персонализированной кардиологии для выбора терапевтических средств с учетом прогнозируемой их эффективности, для выявления лиц с доклиническими гемодинамическими нарушениями и проведения медицинской профилактики и др.

Руководствуясь целью создания простого, пригодного к широкому использованию метода выявления индивидуальных особенностей кровообращения через его моделирование, нами предложен методический подход, заключающийся в количественной оценке зависимостей между параметрами АД в ряду его величин, полученных у пациента обычными способами измерения в желаемом интервале времени. По значениям индивидуальных коэффициентов модели, представленной однофакторной линейной регрессией, дифференцируются 3 гемодинамических фенотипа, независимо от уровня измеряемого АД (нормальное, повышенное): гармонический (нормальный) и два дисфункциональных, отражающих не соответствующие нормальной физиологии взаимодействия сердечной и «периферической» (главным образом, сосудистой) составляющих в процессе продвижения крови

[4—7]. Показано, что дисфункциональные фенотипы у нормотензивных людей — это проявление доклинических гемодинамических нарушений, близких к начальной стадии АГ, а пациенты с определенной АГ при разных фенотипах отличаются по качеству жизни, ответу на медикаментозную терапию в достижении целевого АД и др. [8—15].

Исследования в направлении моделирования кровообращения по показателям АД, которые ведутся нами более 20 лет, построены на научном теоретическом базисе (теория функциональных систем, основные законы физиологии кровообращения, современные методы статистики, включая интеллектуальный анализ данных) и подкреплены опытом практического применения у разных категорий пациентов [4—7, 16, 17]. Ввиду нестандартного использования регрессионного анализа для определения индивидуального фенотипа путем простой линейной модели, построенной на единственном гемодинамическом параметре — величинах АД, считаем целесообразным представить такой подход более подробно.

Цель данного сообщения — привести систематизированный обзор научных доказательств применимости линейной регрессии к индивидуальным рядам величин АД для выявления особенностей кровообращения в виде гемодинамического фенотипа пациента.

**Кровообращение как функциональная система в динамике АД.** Современное ВМ основано на философии системного подхода (общей теории систем и, в частности, теории функциональных систем), предполагающего описание изучаемого явления (объекта) как системы со взаимодействующими в ней элементами (объектами). Фундаментальными понятиями системного подхода являются понятия *системообразующего фактора* и *связи*. Системообразующим фактором, приводящим неупорядоченное множество компонентов в систему, является полезный результат, а связи между взаимодействующими элементами делают ее единым целым, именно они отражают законы функционирования системы, характеризуя одновременно ее строение [1, 18—22]. Строгое математическое определение системы как формализованного понятия связи всегда означает взаимодействие ее элементов во времени, то есть процесс, поскольку каждый из них является определенным образом организованной последовательностью объективных явлений, зависящих друг от друга, как причина и следствие. Поскольку причина и следствие не могут происходить одновременно, связь между ними опосредована некими объектами (их называют *состояниями*), связывающими всю предысторию причин до некоторого момента времени и следствий в этот момент времени. В состоянии накапливаются все причины, реализовавшиеся в прошлом, и кортеж причин прошлого определяет не только настоящее, но и будущее состояние системы [1, 19, 21]. Эти

основные понятия и положения мы применили к рассмотрению кровообращения через динамику АД — важнейшего показателя, доступного измерению даже самим пациентом в домашних условиях.

Кровообращение в целостном организме, представленном иерархией множества взаимосвязанных функциональных систем (динамических саморегулирующихся единиц интеграции с центральными и периферическими образованиями), деятельность которых направлена на получение важных для организма приспособительных результатов, также может рассматриваться как функциональная система, в которой АД, направленное на жизнеобеспечивающее кровоснабжение органов и тканей, является системообразующим фактором [7, 23]. Последовательность мгновенных значений АД (временной ряд его величин) отражает кровообращение как процесс, характеризующийся изменениями АД под влиянием регуляторных механизмов, то есть как систему. В этой системе параметры АД — САД, ДАД и пульсовое давление (ПД), вычисляемое по разнице между ними, являются взаимодействующими объектами, а связи между ними — характеристиками функционирования данной системы. Поэтому в функциональной гемодинамической системе, представленной динамикой АД, отвечающей потребностям организма, наибольший интерес вызывают именно связи между параметрами АД. Для выявления этих связей необходимо описать взаимодействие объектов этой системы ВМ, то есть количественными зависимостями между ними, когда один из них принимается за аргумент (предиктор), а другой — за функцию (результат).

В рассматриваемой функциональной системе АД измеряемые величины САД и ДАД, которые принадлежат разным сердечным циклам, выступают как причина и следствие, а очевидным связующим объектом между ними является ПД. Тогда, согласно теории систем, ПД есть состояние, то есть системообразующий элемент, определяющий поведение данной системы, что теоретически обосновывает использование ПД в качестве предиктора (аргумента) при количественной формализации его связей с САД и ДАД.

Еще больше оснований использовать ПД в этом качестве дает его бифизическая роль, прежде всего как барического эквивалента ударного объема крови. Известная модель О. Франка устанавливает связь между ударным объемом крови, гидравлическим сопротивлением периферической части системы кровообращения и изменением давления в артериях: во время систолы левого желудочка крупные сосуды артериальной части кровеносной системы (эластичный резервуар) запасают кровь и выталкивают ее в периферическую систему (артериолы, капилляры) во время диастолы [24—26], то есть эластичность сосудов («периферия») является дополнительным «двигателем» крови, помимо основного насоса — сердца. В сердечно-сосудистой системе взаимодействие

сердца и кровеносных сосудов в продвижении крови осуществляется, с одной стороны, свойствами самоуправления, присущими и сердцу, и сосудам, с другой — нейрогуморальными влияниями с обратной связью, обеспечивающими общее управление подсистемами организма. Обычный (нормальный) уровень функционирования физиологических систем означает минимальное (оптимальное) вмешательство высших уровней управления. Автономность низших уровней освобождает высшие от необходимости постоянно участвовать в локальных регуляторных процессах [1, 25].

Самоуправление сердца обеспечивается его автоматизмом, а также способностью реагировать на наполнение своих полостей кровью и на увеличение сопротивления изгнанию увеличением силы сокращений и ударного объема (закон Франка — Старлинга). Самоуправление сосудов заключается в наличии исходного тонуса их гладкой мускулатуры и способности реагировать на растяжение: при повышении АД сокращаются гладкие мышцы резистивных сосудов, приводя к их сужению (феномен Остроумова—Бейлиса). В первую очередь именно эти реакции на автономном уровне в краткосрочной перспективе определяют величину сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов, то есть являются основными факторами, определяющими уровень АД (средне- и долгосрочный контроль АД обеспечивается дополнительным участием механизмов саморегуляции объема циркулирующей крови путем пресорного диуреза) [24—26].

Нейрогуморальные регуляторные воздействия на сердце и сосуды выражаются в изменении частоты сердечных сокращений (ЧСС) и просвета сосудов, что в итоге изменяет систолический объем. Это влечет за собой изменение ПД (как функционального отражения пульсового объема крови) и последующее изменение связанных с ним (и в данном случае — его производных) САД и ДАД. Разные величины САД/ДАД на одном уровне ПД определяются локальными изменениями периферического сопротивления, а изменение величины ПД — это результат именно регуляторных влияний. Таким образом, ПД выступает в качестве «инструмента» (переходной функции), посредством которого реализуется нейрогуморальная регуляция АД, и является интегральной характеристикой состояния системы [7, 23].

Такая, безусловно, очень упрощенная схема взаимоотношения сердца и сосудов дает, тем не менее, представление об итоговом физиологическом результате сложных сердечно-сосудистых взаимодействий через простые гемодинамические параметры — АД и ЧСС. Этими же взаимодействиями обеспечивается «баростат» (по А. Guyton) — нормальная гемодинамика организма и, в частности, такой механический его параметр, как градиент давления между различными отделами сосудистого русла, обуславливающий

кровоток, так как для продвижения крови важен именно градиент давления, а не абсолютная величина АД [24], то есть ПД, являясь систоло-диастолическим градиентом, представляет собой один из дифференцированных системообразующих показателей гемодинамического состояния сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, и с позиций системного подхода, и согласно приведенному обоснованию его биофизической роли, ПД — это системообразующий элемент кровообращения, рассматриваемый через динамику параметров АД как процесс взаимодействия сердечной и «периферической» его составляющих в продвижении крови. Данное представление о роли ПД стало основой его использования в качестве предиктора ВМ, в которой зависимой переменной (результатом) рассматривались САД и, соответственно, ДАД.

**Выбор формы выражения зависимостей.** При выборе формы выражения зависимостей в рассматриваемой функциональной системе кровообращения учитывались следующие обстоятельства. Создание и использование многофакторных ВМ со значительным числом предикторов (в многочисленных источниках литературы последних лет в большом количестве представлены именно такие ВМ) сопряжено с рядом проблемных моментов.

Во-первых, большое количество предикторов, многие из которых в живом организме обычно связаны между собой (коллинеарность и/или конфаундинг), чревато искажением результата; создание таких моделей требует их многократной проверки и подгонки, проверки соблюдения статистических допущений, а также больших групп наблюдений [27].

Во-вторых, связи между предикторами в многофакторных ВМ могут иметь существенную нелинейность, что требует различных математических преобразований или выражения сложными уравнениями, мало пригодными к расчетам без специальных вычислительных программ.

В-третьих, для получения значений предикторов, предлагаемых в некоторых моделях в медицине, часто необходимы специальные и малодоступные инструментальные и лабораторные исследования, а без полного набора значений предикторов модель не может использоваться. Поэтому многофакторные ВМ, применение которых связано с рядом не всегда выполнимых условий, имеют очень ограниченное использование в реальной медицинской практике, особенно в амбулаторной.

Следует также отметить, что специалистами системного анализа признается ошибочным стремление отразить все стороны функционирования системы в одной ВМ. В теории системного анализа подчеркивается, что модели сложных систем с широким диапазоном свойств должны ориентироваться на конкретные цели, а для описания динамического поведения системы надо разделять параметры и взаи-

модействия на первостепенные и несущественные для поставленной цели. Сложные системы могут описываться большим количеством разных простых моделей, отражающих отдельные стороны многих компонентов сложных систем (принцип моделируемости систем). При возможности сохранения хорошего качества модели следует стремиться к сокращению числа предикторов, ограничиваясь минимально необходимыми [22]. Эти положения в полной мере могут быть отнесены к моделированию такой сложной структурно-функциональной системы организма, как кровообращение, с учетом множества всевозможных подсистем, разных целей и первостепенных для достижения этих целей разных параметров. Относительно гемодинамических ВМ, рассчитанных на клиническое использование, кроме конкретных целей и обоснованного выбора предикторов, необходимо учитывать также условия их применения, включая возможность получения предикторов доступными методами.

Изложенные обстоятельства свидетельствуют о том, что однофакторная модель является более приемлемой для достижения поставленной цели.

Интегральный характер величин АД (как результата совокупных усилий сердца, эластичности сосудов, работы периферических мышц, объема и реологических свойств крови), формирование их на основе автономной деятельности элементов сердечно-сосудистой системы и воздействия сложных регуляторных механизмов подтверждают нелинейную природу данной системы. Это предполагает использование нелинейных моделей в ее формальном описании.

Нелинейные характеристики, несомненно, могут обладать большим потенциалом в ВМ биологических систем, но методы исследования этих характеристик — это отдельная категория анализа, предполагающая количественную оценку «хаоса» в динамике или в паттернах временных сигналов в различных масштабах времени, а сами модели имеют сложный вид систем дифференциальных уравнений [1, 28—32]. Построение и применение нелинейных ВМ в практической медицине требует выполнения и ряда других условий: четкая физиологическая интерпретация (она весьма затруднительна в нелинейных моделях), наличие стандартов нелинейных феноменов (они пока практически не разработаны), а также соблюдения таких требований к анализируемому ряду параметров, как стационарность и достаточная длительность временного ряда. Эти условия существенно ограничивают возможности нелинейного моделирования живого организма с неизбежными в данной динамической системе временными задержками и необходимостью большого числа наблюдений. Проблематичность соблюдения указанных условий приводит к необходимости упрощения и линеаризации ВМ, предназначенных для практического применения. Это вполне возможно, если влияние динамического хаоса

(нелинейности) на состояние моделируемой системы не слишком существенно.

В основе линеаризации и упрощения нелинейных уравнений гемодинамики лежит предположение о том, что динамические переменные АД имеют достаточно малые отклонения от установившегося уровня АД за время наблюдения (часы, сутки), что обычно происходит автономно. Поэтому при выборе аппроксимирующей функции нами рассмотрена однофакторная линейная регрессия, как наиболее наглядная форма представления зависимостей. Проведенная проверка статистических допущений, определяющих возможность применения линейной регрессии к временным рядам АД в виде его показателей САД, ДАД и ПД (линейное отношение для любых пар параметров, их независимость и др. [27]), показала ее правомочность.

Применимость линейных зависимостей к параметрам АД подтверждается также примерами их практического использования в медицине. Это известные формулы расчета среднего гемодинамического давления по ДАД и ПД (по Хикэму, по Н. Н. Савицкому и др.), а также расчетный индекс жесткости артерий — *AASI*, предложенный европейскими специалистами [33]. Он вычисляется по формуле:

$$AASI = 1 - \alpha,$$

где  $\alpha$  — угловой коэффициент индивидуальной однофакторной линейной регрессии ДАД по САД:

$$ДАД = A + \alpha \cdot САД.$$

На большой группе пациентов (более 11 000) установлено, что величина *AASI* хорошо коррелирует со скоростью распространения пульсовой волны и другими показателями сосудистой ригидности, поэтому данный индекс предложен для оценки риска сердечно-сосудистой смертности и инсульта как у гипертензивных, так и у нормотензивных пациентов [34, 35].

На величину *AASI* существенно влияет вариабельность АД; он значимо повышен у пациентов с нарушенным суточным индексом АД типа *nondipper* (недостаточное снижение АД ночью) по сравнению с пациентами, имеющими нормальное ночное снижение АД (*dipper*). Предполагается, что *AASI* в значительной степени определяется дисфункцией вегетативной нервной системы [36, 37].

Данный пример демонстрирует пригодность линейной регрессии параметров АД для решения клинических задач.

Обосновав выбор аргумента (ПД) и аппроксимирующей функции (линейная регрессия), нами предложен способ, названный КАСПАД (количественный анализ связей параметров АД) для определения новых характеристик индивидуального кровообращения через связи между САД и ПД и, соответственно, ДАД и ПД [4—7, 23]. В общем аналитическом виде результат КАСПАД — два взаимосвязанных линейных уравнения, представляющих простейшую индивидуальную модель взаимодействия систолической и диастолической составляющих с сердечным выбросом, барическим эквивалентом которого является ПАД:

$$САД = Q + a \cdot ПД \quad (1)$$

$$ДАД = Q + (a - 1) \cdot ПД \quad (2),$$

где  $Q$ ,  $a$  и  $(a - 1)$  — регрессионные коэффициенты, выраженные индивидуальными числовыми значениями.

В (1) и (2), объединенных общим аргументом, действуют одни и те же коэффициенты ( $Q$  и  $a$ ), поэтому для практического применения КАСПАД достаточно регрессии (1).

Скатерограммы, применяемые в статистике для визуализации отношений между параметрами, демонстрируют адекватность применения линейного регрессионного моделирования к параметрам АД при достаточно большом их количестве (рис. 1)

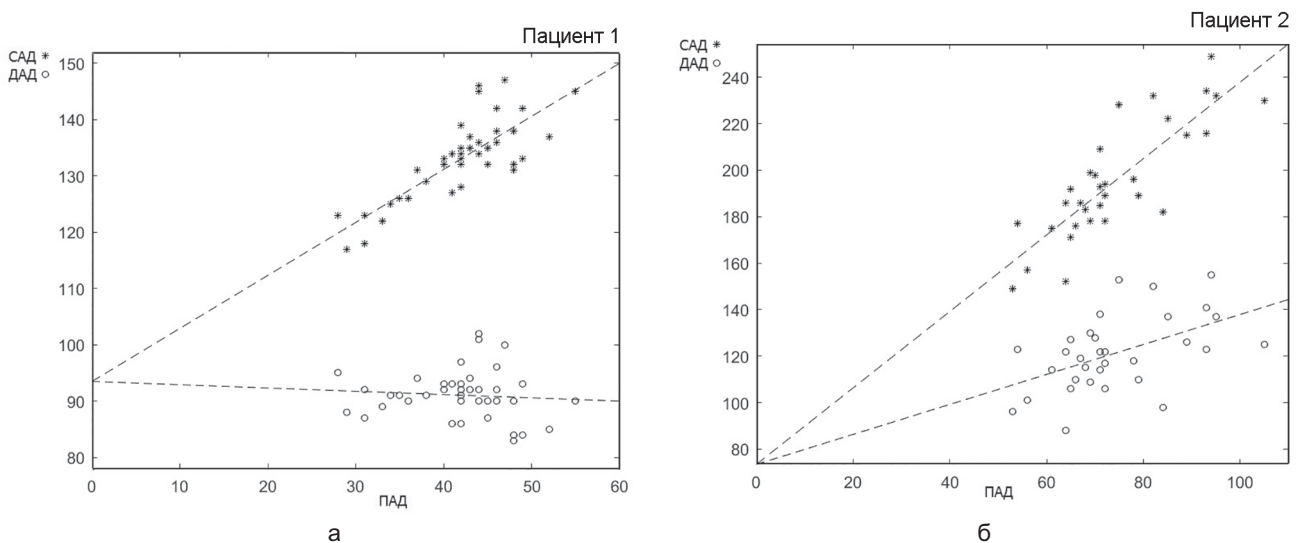


Рис. 1. Расположение величин САД (звездочки) и ДАД (кружки) в двухмерной системе координат САД (ДАД) относительно пульсового давления ПАД двух пациентов с соответствующими регрессионными прямыми (по данным СМАД со стандартными интервалами измерений АД)



Видны также различия регрессий у представленных пациентов, выражающиеся разным углом наклона регрессионной прямой (то есть величиной угловых коэффициентов  $a$ ), и точки пересечения прямой с вертикальной осью САД (ДАД) (величина коэффициента-пересечения  $Q$ ).

**Отличия КАСПАД от традиционных регрессионных моделей.** КАСПАД как гемодинамическая ВМ имеет отличительные особенности от традиционных ВМ как по способу создания, так и по применению.

1. ВМ в КАСПАД индивидуальна: полученные значения регрессионных коэффициентов относятся только к ряду величин АД конкретного пациента. Традиционно большинство ВМ создаются на значительных группах наблюдений (пациентов) и характеризуют связи между аргументом и результатом в данной группе, что позволяет экстраполировать их на другие контингенты аналогичных пациентов. Целью таких «групповых» ВМ является расчет количественного значения результата (параметра функционирования организма, прогнозного показателя или др.) по величине аргумента, полученного при исследовании у конкретного пациента, используя готовые регрессионные коэффициенты.

2. КАСПАД предназначен не для расчета САД (ДАД) по ПД, а для выявления направленности и величины связи между этими параметрами, то есть для оценки получаемых коэффициентов.

3. В традиционном использовании регрессионных ВМ коэффициенты выполняют «техническую» функцию (только для расчета результата) и не имеют биофизического смысла и размерности, так как обычно характеризуют связи параметров с разными единицами измерения (например, зависимость величины САД от возраста; уровня холестерина от фактора курения и т. п.).

При КАСПАД биофизический смысл коэффициентов регрессионных уравнений легко прочитывается. Угловые коэффициенты  $a$  и  $(a - 1)$ , как в любой регрессии, не имеют размерности, поскольку показывают пропорцию изменения результата при изменении аргумента на единицу, то есть  $a$  показывает влияние сердечного выброса, эквивалентом которого является ПД, на величину САД, и характеризует пульсирующую компоненту АД. Соответственно  $(a - 1)$  в (2) характеризует участие периферической составляющей в продвижении крови (сосуды, мышцы).

Коэффициент  $Q$  является характеристикой уровня давления крови при отсутствии пульсации: если предположить, что ПД=0, тогда САД=ДАД=Q. Поскольку в КАСПАД аргумент (ПД) и функция (САД и ДАД) имеют одинаковую единицу измерения (мм рт. ст.), то и  $Q$  предполагает выражение в мм рт. ст. Принятие такого условия тем более оправдано, что величина АД, как известно, содержит два компонента: пульсирующий, характеризующийся ПД, и постоянный, характеризующийся величиной среднего гемодинамического давления

(СрД). Таким образом, модель КАСПАД дает формализованное представление об обоих компонентах АД у конкретного пациента, причем коэффициент  $Q$  является формальным аналогом СрД [7, 10, 38].

4. Согласно смысловому содержанию коэффициентов создана классификация гемодинамических типов, являющихся фенотипической характеристикой индивидуума: обоснованы граничные значения коэффициента  $a$ , разделяющие 3 типа — гармонический (Г), диастолический дисфункциональный (ДД), систолический дисфункциональный (СД), а также показана их распространенность у лиц разного пола, возраста и состояния здоровья [8—15, 39].

**Гемодинамические фенотипы по КАСПАД.** Гармонический фенотип, символизирующий соответствующее нормальной физиологии взаимодействие сердечной и «периферической» (сосудистой) составляющих в процессе продвижения крови, определяется при  $0 < a < 1$ , поскольку только при этом условии соблюдается нормальное соотношение давлений САД, ДАД и СрД, формальным аналогом которого служит  $Q$ : ДАД <  $Q$  < САД.

Справедливость теоретически обоснованного выше допущения об аналогии между  $Q$  и СрД подтверждается и эмпирически — путем их сравнения на клинических данных. Так, в группе 556 нормотензивных людей молодого возраста, которым по индивидуальным рядам величин АД проводился КАСПАД, установлено, что среднее значение  $Q$  составило 86,8 (95% ДИ (85,1—87,7)) мм рт. ст., в том числе при Г (354 (63,7%) — 90,2 (95% ДИ (88,8—91,6)) мм рт. ст., что находится в границах принятой нормы СрД: 80—95 мм рт. ст. [10, 38].

Величина СрД определяется осциллометрически (анализом амплитуды пульсаций или ее первой производной) или (чаще всего) косвенно — вычислением по формулам с использованием значений измеряемого АД. Причем подавляющее большинство этих формул построены именно на линейных зависимостях между параметрами АД. Наиболее известные из них предполагают расчет СрД по ПД путем прибавления к ДАД определенной доли ПД: СрД = ДАД + 0,33 × ПД (по Хикэму); СрД = ДАД + 0,4 × ПД (по Симоньи и соавт.); СрД = ДАД + 0,5 × ПД (по Н. Н. Савицкому); СрД = ДАД + 0,42 × ПД (по Вецлеру и Бегеру) и др. [24, 40, 41] Вопрос о наиболее адекватной из них, то есть о величине коэффициента при ПД, остается дискутабельным [41].

Становится совершенно очевидной аналогия между этими формулами для расчета СрД и моделью КАСПАД, если в (2) выразить  $Q$  через ДАД:

$$Q = \text{ДАД} - (a - 1) \times \text{ПД} \quad (3)$$

Это означает, что при определенных количественных значениях коэффициента  $a$  уравнение (3) приобретает вид известных формул для расчета СрД: при  $a=0,67$  — формула Хикэма; при  $a=0,5$  — Н. Н. Савицкого, при  $a=0,6$  — Симоньи и т. д. Таким образом,

рассмотренные формулы для расчета СрД представляют частные случаи линейных зависимостей между параметрами АД, подтверждая адекватность применения линейной регрессии, а также предлагаемой нами трактовки смыслового содержания коэффициента  $Q$  при  $\Gamma$ -фенотипе как формального аналога СрД.

Другие гемодинамические фенотипы, выявляемые КАСПАД, принципиально отличаются как от  $\Gamma$ -фенотипа, так и между собой. Диастолический дисфункциональный фенотип (ДД), определяемый при условии  $1 < a < 2$ , сопряжен с соотношением давлений  $Q < \text{ДАД} < \text{САД}$ , что не соответствует нормальному физиологическому и предполагает превалирование «пульсирующей» составляющей в величине САД. Фенотип ДД символизирует нарушение диастолической составляющей процесса кровообращения, выражающееся в увеличении роли миокарда при сниженной роли «периферии». Распространенность этого типа в популяции увеличивается с возрастом и частотой сердечно-сосудистой патологии: от 12—15% у практически здоровых молодых людей до 40% и более — у пожилых пациентов с АГ [7, 12, 15, 42].

Дисфункциональный систолический фенотип (ДС) — при  $-1 < a < 0$  означает нарушение систолической составляющей процесса кровообращения, выражающееся в увеличении роли «периферического сердца» и в превалировании неппульсирующей компоненты в САД. При нахождении  $a$  в указанных границах соотношение давлений следующее:  $\text{ДАД} < \text{САД} < Q$ , что также не соответствует нормальному. Этот тип редко встречается у всех категорий пациентов (в зависимости от возраста, физической активности, наличия заболеваний и др.): у пожилых людей — 1—2%, у молодых нормотензивных лиц — 2—3%, у спортсменов — 5—6% [7, 12, 15, 42].

При обоих дисфункциональных фенотипах величина  $Q$  не может быть тождественна СрД, исходя из соотношений давлений САД, ДАД и  $Q$ , противоречащих нормальному, а также из значений коэффициента  $Q$ , диаметрально противоположно отличающихся от всех известных формул расчета СрД [38]. В той же группе 556 практически здоровых людей при ДД у 102 (18,3 %) человек значение  $Q$  составило 61,9 (95% ДИ (59,3—64,5)) мм рт. ст., при ДС у 34 (6,1%) человек — 123,9 (95% ДИ (115,9—131,9)) мм рт. ст., то есть при дисфункциональных фенотипах величины  $Q$  не соответствовали границам нормального СрД и диаметрально различались между собой и с  $\Gamma$ -фенотипом. Более того, у многих нормотензивных пациентов с дисфункциональными типами величины  $Q$  выходили за пределы «критических» значений СрД — менее 60 или более 130 мм рт. ст., что явно не может быть реальной величиной СрД. КАСПАД показал закономерности взаимоотношений между  $Q$  и  $a$ , которые имеют обратную связь: при увеличении  $a$  уменьшается  $Q$  (при ДД), при уменьшении  $a$  увеличивается  $Q$  (при ДС).

Несоответствие между значениями  $Q$  и СрД у пациентов с дисфункциональными фенотипами по КАСПАД может быть обусловлено существенной нелинейностью в системе параметров АД у этих пациентов, в отличие от гармонического, что побудило провести проверку данной гипотезы.

**Исследование линейности/нелинейности временных рядов АД и влияния его изменений на параметры КАСПАД.** Для доказательства гипотезы о существенности нелинейности АД при дисфункциональных фенотипах применен метод тестирования суррогатных рядов АД. На основе оригинальных рядов АД (использованы ряды АД пациентов из собственных исследований — при домашних измерениях [12, 15], при суточном мониторинге АД [10, 14], а также из электронных источников открытого доступа [43, 44]) генерировались до 30 линейных суррогатных стохастических сигналов (случайных, с удалением любых нелинейностей АД), имеющих одинаковые статистические характеристики с оригинальным рядом — авторегрессия, скользящее среднее, статистическое распределение (ARMA-модель) [45], то есть основные статистические характеристики оригинального ряда АД не изменялись при сохранении нестационарных колебаний уровня АД. По оригинальным и полученным суррогатным рядам АД проводился КАСПАД; методами дискриминационной статистики сравнивали регрессионные коэффициенты суррогатных реализаций и исходного ряда АД (по  $t$ -критерию). При статистически значимых различиях (с большой величиной  $t$ -критерия) между численными значениями коэффициентов рядов АД оригинального  $\{Q, a\}$  и суррогатного  $\{Q_{sur}, a_{sur}\}$  делали вывод о существенной нелинейности оригинального ряда. Вычисляли также коэффициенты корреляции Пирсона  $r$ , определяющие силу линейной взаимосвязи САД и ДАД для оригинального и суррогатного ряда каждого пациента, которые в суррогатных реализациях по определению близки к нулю:  $r_{sur} \sim 0$ , что подтверждает отсутствие жесткой линейной связи между этими параметрами, то есть их автономность.

Установлено, что все суррогатные реализации соответствовали гармоническому типу, в рамках которого находились значения  $a_{sur} \sim 0,5$  (рис. 2). При сравнении суррогатных реализаций и оригинальных рядов АД пациентов с фенотипом  $\Gamma$  из любой группы наблюдения оказалось, что значения  $a$  были достаточно близки к  $a_{sur}$ , поскольку значения  $t$ -критерия находились в пределах небольших величин ( $t=4—6$ ). Это означает, что гемодинамика в параметрах АД при  $\Gamma$ -типе является слабо нелинейной и может быть адекватно описана линейной регрессией. Кроме того, при  $\Gamma$ -типе корреляция между САД и ДАД была близка к нулю, то есть эти параметры существуют относительно автономно, без значительного участия высших регуляторных центров, как и должно быть при нормальном кровообращении.

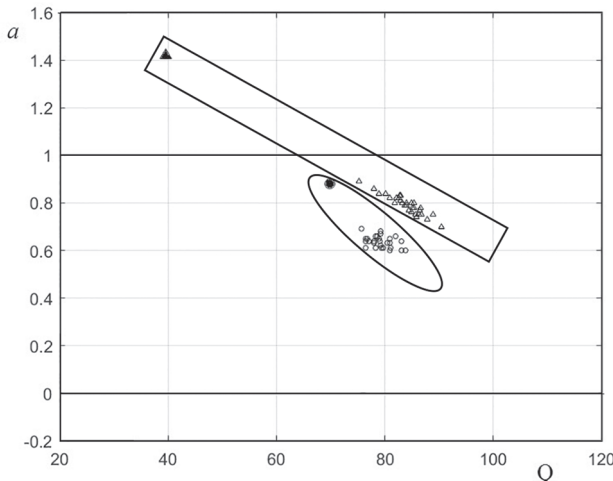


Рис. 2. Расположение в системе координат  $\{a, Q\}$  гемодинамических типов 2 пациентов: Г (кружки), все реализации обведены овалом; ДД (треугольники), все реализации обведены прямоугольником [44]

Гемодинамика в параметрах АД пациентов дисфункциональных фенотипов оказалась существенно нелинейной ( $a \neq a_{sur}$ ,  $p < 0,001$ , значения t-критерия  $> 12$ ). На рис. 2 в качестве примера представлены гемодинамические фенотипы 2 пациентов. Координаты КАСПАД по оригинальному ряду АД отмечены крупными закрашенными значками, по суррогатным рядам — мелкие, не закрашены. Оригинальная и суррогатные реализации Г-типа очерчены овалом, ДД — прямоугольником. Видно, что суррогатные реализации обоих пациентов относятся к типу Г ( $0 < a < 1$ ), но у пациента с типом ДД координаты суррогатных рядов сильно отличаются от оригинальных рядов (крупный окрашенный треугольник).

Это означает, во-первых, что кровообращение фенотипа ДД не соответствует нормальному физиологическому, во-вторых, что дальнейший анализ дисфункционального кровообращения, например, при совокупном учете коэффициентов  $a$  и  $Q$ , требует дополнительного использования методов нелинейной динамики (показателей энтропии, других статистических параметров временного ряда АД и др.).

Приведенные выше аргументы свидетельствуют о правомочности применения линейного регрессионного анализа параметров АД для выделения описанных выше гемодинамических фенотипов. Причем при фенотипе Г линейная регрессия может применяться и для дальнейшего анализа (совокупный учет коэффициентов регрессии, других характеристик временного ряда и др.), тогда как при дисфункциональных фенотипах дальнейшее применение линейного анализа может быть ограничено определенными условиями, что не входит в задачи данной статьи и будет освещено в дополнительном сообщении.

**Устойчивость/изменчивость гемодинамических типов (фенотипов).** Определяемый по КАСПАД гемодинамический фенотип является до-

статочно устойчивой характеристикой, хотя и подверженной изменениям под влиянием модификации образа жизни, лечения, заболевания или старения организма, то есть является именно фенотипической характеристикой, что показывают наши многочисленные наблюдения. Приведен следующий пример.

КАСПАД проведен ретроспективно по рядам АД при суточном мониторинговании (СМАД) 89 амбулаторных пациентов разного пола, возраста и состояния здоровья, выбранных по единственному критерию — проведение повторного СМАД. Оценивалось сохранение/изменение фенотипов в интервале времени между СМАД: от 1 мес до 4 лет (среднее —  $16,5 \pm 1,34$  мес, 95% ДИ (13,8—19,1)). Установлено, что исходные фенотипы при повторном СМАД сохранили 87,6 % (78 человек), в том числе Г — 50%, ДД — 37,6%.

Проведено также теоретическое исследование возможности изменения гемодинамического фенотипа при изменениях величин АД, что является клинически важным вопросом для пациентов с АГ при лечении. Установлено, что одновременное увеличение/уменьшение САД и ДАД на величину  $\pm \Delta$  мм рт. ст., согласно формуле (1), эквивалентно сдвигу вправо/влево в системе координат  $\{a, Q\}$  на величину  $\pm \Delta$  для коэффициента  $Q$  при неизменном значении углового коэффициента  $a$ :  $Q_{\pm \Delta} = Q \pm \Delta$ ,  $a_{\pm \Delta} = a$ , то есть фенотип гемодинамики по КАСПАД не изменяется при простом увеличении/снижении АД. Это положение демонстрирует рис. 3, показывающий примеры влияния на фенотип уменьшения АД на 10 мм рт. ст. у пациентов с АГ: у 2 с фенотипом ДД, у 3 — с фенотипом Г.

Это значит, что для изменения фенотипа необходимы не столько изменения абсолютных величин АД,

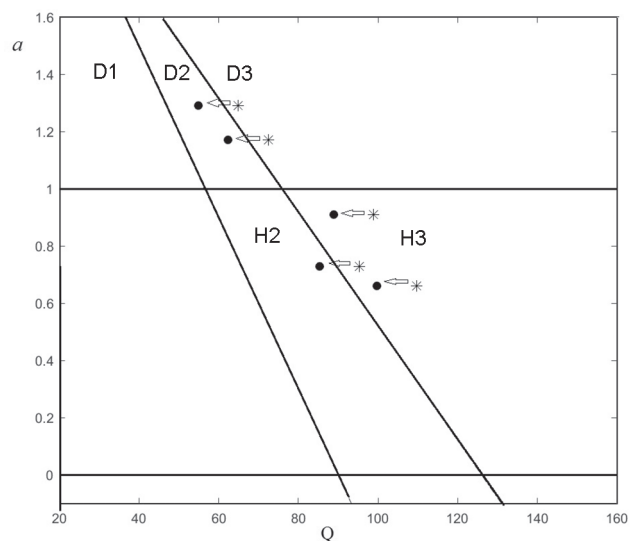


Рис. 3. Смещение параметров КАСПАД при уменьшении САД и ДАД на 10 мм рт. ст. (кружки) по сравнению с параметрами КАСПАД оригинального ряда величин АД (звездочки)

сколько изменение характера связи между его параметрами (коэффициента  $a$ ), определяемого изменениями ПД. Из этого можно заключить, что для изменения фенотипа необходимо изменение регуляторных влияний.

Результаты наших предварительных исследований с использованием анализа вариабельности сердечного ритма показали, что Г- и ДД-фенотипы действительно различаются по некоторым характеристикам функционирования вегетативной нервной системы (ВНС). Так, у пациентов с АГ на фоне лечения при фенотипе ДД по сравнению с пациентами фенотипа Г увеличено влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы в покое, повышена степень централизации управления ритмом, снижена общая мощность спектра, что указывает на снижение их адаптационного резерва [46]. Полученные сведения, в том числе обоснованные теоретически, подтверждают участие регуляторных механизмов, в частности ВНС, в формировании дисфункциональных фенотипов. Это открывает новые возможности персонализации лечебной тактики с использованием методов повышения адаптационного потенциала, в том числе немедикаментозных: физических тренировок, психотерапевтических методик и др., то есть для изменения патологического ДД-фенотипа на Г необходимо вмешательство в регуляторные механизмы: снижение влияния симпатической нервной системы, активация «периферического сердца» путем модификации физической активности, улучшение параметров сосудистой жесткости и др. Кроме того, сам фенотип влияет на эффективность медикаментозного лечения [12, 13, 15].

Клиническое значение гемодинамических фенотипов предлагаемым методом линейной регрессии показано в ряде публикаций, основанных на исследованиях разных категорий пациентов. В частности, КАСПАД позволяет выявлять клинически латентные нарушения кровообращения у нормотензивных людей в виде дисфункциональных фенотипов, в том числе уже гипертензивных, требующих динамического наблюдения [8—11, 14, 15, 38, 39]. У пациентов с АГ фенотипы ДД и Г требуют дифференцированных подходов к лечению, поскольку фенотип ДД позволяет предвидеть низкую вероятность достижения целевого АД при использовании антигипертензивной медикаментозной терапии [12, 13, 15, 39].

### Заключение

В данной статье приведены доказательства возможности применения линейного регрессионного моделирования по индивидуальным рядам величин АД с целью получения количественных показателей связей между ними. Эти связи характеризуют кровообращение через динамику АД как процесс, обеспечиваемый взаимодействием сердечной и периферической составляющих в продвижении крови.

Для получения доказательств использованы основные положения теории функциональных систем и физиологических законов гемодинамики, а также примеры других ВМ, построенных на линейных зависимостях между параметрами АД и показавших практическую пользу в клинической медицине (формулы для вычисления среднего гемодинамического давления, расчетный индекс сосудистой жесткости  $AASI$ ).

Показано, что ПД является системообразующим элементом и переходной функцией нейрогуморальной регуляции в пространстве параметров АД, что позволяет использовать его в качестве аргумента в линейных зависимостях с САД и ДАД.

Показан биофизический смысл коэффициентов предлагаемой линейной регрессии САД (ДАД) по ПД: угловой коэффициент  $a$  — показатель пропорционального участия сердца и, соответственно, периферической составляющей кровотока; коэффициент-пересечение  $Q$  — формальный аналог давления крови при отсутствии пульсации. Согласно обоснованным граничным значениям углового коэффициента  $a$  разделяются гемодинамические фенотипы: гармонический (с нормальным физиологическим соотношением величин САД, ДАД и неппульсирующей составляющей АД) и два диаметрально противоположных дисфункциональных — диастолический (с «гипертрофированной» ролью сердечной составляющей в процессе продвижения крови) и систолический (с превалированием сосудистой составляющей). Показана устойчивость гемодинамических фенотипов, в том числе к изменению величин АД (снижение/увеличение), не исключающая возможность их изменения при изменении условий существования организма.

Доказано, что гемодинамика в параметрах АД при гармоническом фенотипе является слабо нелинейной, поэтому может быть адекватно описана линейной регрессией и подвержена дальнейшему линейному анализу, а также, что при этом типе параметры САД и ДАД формируются автономно, без участия высших регуляторных центров в соответствии с нормальной физиологией кровообращения. Гемодинамика в параметрах АД пациентов дисфункциональных фенотипов существенно нелинейна, поэтому дальнейший линейный анализ такого кровообращения может быть ограничен некоторыми условиями.

Определяемые методом КАСПАД гемодинамические фенотипы являются одним из многих взаимодополняющих представлений о кровообращении, которое может быть моделировано и по другим показателям сердечно-сосудистой системы или по их совокупности. Предложенный метод определения гемодинамического фенотипа путем линейной регрессии параметров АД может быть полезен в медицинской практике для выявления клинически латентных нарушений кровообращения и скрытой АГ у нормотензивных людей, а также для персонализации лечебной тактики у пациентов с АГ с учетом фенотипа.

**Контактная информация:**

Хурса Раиса Валентиновна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 29 318-13-38.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн: Р. В. Х.  
Сбор и обработка материалов: Р. В. Х., М. В. В.  
Написание текста: Р. В. Х., М. В. В.  
Редактирование: Р. В. Х.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. Москва: Медицина; 1979. 298 с. [Baevsky R. M. Prediction of Conditions on the Norm Verge and Pathology. Moscow: Meditsina; 1979. 298 s. (in Russian)]
2. Воскресенский А. Д., Вентцель М. Д. Статистический анализ сердечного ритма и показателей гемодинамики в физиологических исследованиях. Москва: Наука, 1974. 222 с. [Voskresenskiy A. D., Wentzel M. D. Statistical Analysis of Heart Rate and Hemodynamic Parameters in Physiological Studies. Moscow: Nauka; 1974. 222 s. (in Russian)]
3. Антонов А. А. Гемодинамика для клинициста (Физиологические аспекты). www.symona.ru. 2004. 99 с. [Antonov A. A. Hemodynamics for the Clinician (Physiological aspects). www.symona.ru. 2004. 99 s. (in Russian)]
4. Способ перманентного контроля индивидуального функционального состояния кровообращения: Патент ВУ № 4876. В. М. Чеботарев, Р. В. Хурса, В. М. Балышева. Заявка № а1999; приор. 9.02.1999. [Method of Permanent Control of the Individual Functional State of Blood Circulation: Patent ВУ № 4876. V. M. Chebotarev, R. V. Khursa, V. M. Balysheva. Application № а1999; prior. 09.02.1999. (in Russian)]
5. Способ диагностики диастолической дисфункции кровообращения: Патент ВУ № 6950. В. М. Чеботарев, Р. В. Хурса. Заявка № а20010017; приор. 09.01.2001. [A Method for the Diastolic Circulatory Dysfunction Diagnosis: Patent ВУ № 6950. V. M. Chebotarev, R. V. Khursa. Application № 20010017; prior. 09.01.2001. (in Russian)]
6. Способ диагностики систолической дисфункции кровообращения: Патент ВУ № 6952. В. М. Чеботарев, Р. В. Хурса. Заявка № а20011059; приор. 11.12.2001. [A Method for the Systolic Circulatory Dysfunction Diagnosis: Patent ВУ № 6952. V. M. Chebotarev, R. V. Khursa. Application № а20011059; prior. 11.12.2001. (in Russian)]
7. Хурса Р. В. Пульсовое давление крови: роль в гемодинамике и прикладные возможности в функциональной диагностике. Медицинские новости. 2013; 4: 13—9; Артериальная гипертензия. 2014; 5(37): 21—8. [Khursa R. V. Pulse blood pressure: the role in hemodynamics and application possibilities in functional diagnostics. Meditsinskie novosti. 2013; 4: 13—9. Arterialnaya gipertenziya. 2014; 5(37): 21—8. (in Russian)]
8. Хурса Р. В. Функциональное состояние сосудов у практически здоровых лиц с патологическими гемодинамическими типами (по данным линейной регрессии параметров артериального давления). Медицинская панорама. 2014; 7: 5—9; Артериальная гипертензия. 2014; 6(38): 39—45. [Khursa R. V. The functional state of blood vessels in practically healthy individuals with pathological hemodynamic types (according to linear regression of blood pressure parameters). Meditsinskaya panorama. 2014; 7: 5—9; Arterialnaya gipertenziya. 2014; 6(38): 39—45. (in Russian)]
9. Хурса Р. В. Дисфункциональные типы кровообращения у практически здоровых молодых людей: особенности функционального состояния сосудов и центральной гемодинамики. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2018; 6 (17): 26—35. [Khursa R. V. Dysfunctional types of blood circulation in practically healthy young people: features of the functional state of the vessels and of the central hemodynamics. Mezhdunarodny zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy. 2018; 6 (17): 26—35. (in Russian)]
10. Хурса Р. В., Войтукова М. В. Суточное мониторирование артериального давления с использованием интеллектуального анализа данных: новые диагностические возможности. Артериальная гипертензия. 2015; 2(40): 34—42. [Khursa R. V., Voitikova M. V. 24-hour blood pressure monitoring using data mining: new diagnostic possibilities. Arterialnaya gipertenziya. 2015; 2(40): 34—42. (in Russian)]
11. Хурса Р. В. Квази-гипертензия при суточном мониторинговании артериального давления. Здравоохранение. 2015; 7: 27—35. [Khursa R. V. Quasi-hypertension at 24-hour blood pressure monitoring. Zdravookhranenie. 2015; 7: 27—35. (in Russian)]
12. Хурса Р. В., Месникова И. Л., Яковлева Е. В., Еремичева Н. М. Артериальная гипертензия: индивидуальные модели кровообращения при стандартной амбулаторной терапии. Медицинские новости. 2018; 7: 77—82. [Khursa R. V., Mesnikova I. L., Yakovleva E. V., Eremina N. M. Arterial hypertension: individual circulatory models at standard ambulatory therapy. Meditsinskie novosti. 2018; 7: 77—82. (in Russian)]
13. Хурса Р. В., Месникова И. Л. Качество жизни амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и индивидуальный гемодинамический фенотип: есть ли связь? Здравоохранение. 2018; 10: 57—67. [Khursa R. V., Mesnikova I. L. Quality of life in outpatients with arterial hypertension and individual hemodynamic phenotype: is there a connection? Zdravookhranenie. 2018; 10: 57—67. (in Russian)]
14. Хурса Р. В. Патологические гемодинамические фенотипы у практически здоровых молодых людей: особенности показателей суточного мониторирования артериального давления. БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензируемый сб. науч. трудов, вып. 9. Под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. Минск; 2019: 137—47. [Khursa R. V. Pathological hemodynamic phenotypes in practically healthy young people: features of indicators of blood pressure daily monitoring. BGMU v avangarde meditsinskoj nauki i praktiki. Is. 9. Ed. A. V. Sikorsky, V. Ya. Khryshchanovich. Minsk; 2019: 137—47. (in Russian)]
15. Хурса Р. В., Месникова И. Л. Артериальная гипертензия: гемодинамический фенотип и эффективность амбулаторного медикаментозного лечения. Медицинские новости. 2020; 2: 51—7. [Khursa R. V., Mesnikova I. L. Arterial hypertension: hemodynamic phenotype and the efficacy of outpatient drug treatment. Meditsinskie novosti. 2020; 2: 51—7. (in Russian)]
16. Хурса Р. В., Балышева В. М., Чеботарев В. М. Количественный анализ артериального давления.

- Линейные систоло-диастолические отношения в стратифицированном гемодинамическом пространстве. *Международные обзоры по медицинским технологиям и лечебной практике*. 1998; 2: 13—7. [Khursa R. V., Balyshcheva V. M., Chebotarev V. M. Quantitative analysis of blood pressure. *Linear systolic-diastolic relationships in a stratified hemodynamic space. Mezhdunarodnye obzory po meditsinskim tekhnologiyam i lechebnoy praktike*. 1998; 2: 13—7. (in Russian)]
17. Войткова М. В., Хурса Р. В. Номограмма гемодинамических состояний по параметрам артериального давления. *Технологии живых систем*. 2014; 2: 45—53. [Voitkova M. V., Khursa R. V. Nomogram of hemodynamic conditions on blood pressure parameters. *Tekhnologii zhivyyh sistem*. 2014; 2: 45—53. (in Russian)]
18. Блауберг И. В., Юдин Э. Г. Становление и сущность системного подхода. Москва: Наука, 1973. 274 с. [Blauberg I. V., Yudin E. G. *The Formation and Essence of the Systemic Approach*. Moscow: Nauka, 1973. 274 s. (in Russian)]
19. Анохин П. К. Философские аспекты теории функциональной системы: Избранные труды. Москва: Наука, 1978. 400 с. [Anokhin P. K. *Philosophical Aspects of the Theory of a Functional System: Selected works*. Moscow: Nauka, 1978. 400 s. (in Russian)]
20. Анохин П. К. Узловые вопросы теории функциональной системы. Москва: Наука; 1980. 197 с. [Anokhin P. K. *Nodal aspects of the functional system theory*. Moscow: Nauka; 1980. 197 s. (in Russian)]
21. Мороз А. И. Курс теории систем. Москва: Высшая школа; 1987. 304 с. [Moroz A. I. *System Theory Course*. Moscow: Vysshaya shkola; 1987. 304 s. (in Russian)]
22. Чернышов В. Н., Чернышов А. В. Теория систем и системный анализ: учеб. пособие. Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та; 2008. 96 с. [Электронный ресурс]. <http://window.edu.ru/resource/188/64188/files/chernyshov.pdf>. [Chernyshov V. N., Chernyshov A. V. *Theory of Systems and Systemic Analysis: textbook*. Tambov: Izd-vo Tamb. gos. tekhn. un-ta; 2008. 96 s. [Elektronnyj resurs]. <http://window.edu.ru/resource/188/64188/files/chernyshov.pdf>. (in Russian)]
23. Хурса Р. В., Чеботарев В. М. Гемодинамические детерминанты гомеостаза сердечно-сосудистой системы. *Клиническая физиология кровообращения*. 2007; 4: 71—7. [Khursa R. V., Chebotarev V. M. Hemodynamic determinants of cardiovascular homeostasis. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2007; 4: 71—7. (in Russian)]
24. Рашмер Р. Динамика сердечно-сосудистой системы. Под ред. Г. И. Косицкого. Москва: Медицина; 1981. 600 с. [Rashmer R. *Dynamics of the Cardiovascular System*. Ed. G. I. Kositsky. Moscow: Meditsina; 1981. 600 s. (in Russian)]
25. Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения (Руководство по физиологии). Л.: Наука; 1986. 640 с. [Blood Circulation Physiology: Regulation of Blood Circulation (Physiology Manual). L.: Nauka; 1986. 640 s. (in Russian)]
26. Медицинская и биологическая физика: учебник. А. Н. Ремизов. 2012. 648 с. [Medical and Biological Physics: textbook. A. N. Remizov. 2012. 648 s. (in Russian)]
27. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Под ред. В. П. Леонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 168 с. [Petri A., Sabin K. *Visual Medical Statistics*. Ed. V. P. Leonov. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 168 s. (in Russian)]
28. Karavaev A. S., Ishbulatov Y. M., Ponomarenko V. I. et al. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure. *J. Am. Soc. Hypertens*. 2016; 10 (3): 235—43.
29. Караваев А. С., Ишбулатов Ю. М., Киселев А. Р. и др. Модель сердечно-сосудистой системы человека с автономным контуром регуляции среднего артериального давления. *Физиология человека*. 2017; 43(1): 70—80. [Karavaev A. S., Ishbulatov Yu. M., Kiselev A. R. i dr. A model of the human cardiovascular system with an autonomous circuit for regulating mean arterial pressure. *Fiziologiya cheloveka*. 2017; 43(1): 70—80. (in Russian)]
30. Kotani K., Struzik Z. R., Takamasu K. et al. Model for complex heart rate dynamics in health and disease. *Phys. Rev. E*. 2005; 72: P. 041904.4.
31. Ишбулатов Ю. М., Караваев А. С., Пономаренко В. И. и др. Фазовая синхронизация колебаний контуров вегетативной регуляции кровообращения в математической модели сердечно-сосудистой системы. *Нелинейная динамика*. 2017; 13(3): 381—97. [Ishbulatov Yu. M., Karavaev A. S., Ponomarenko V. I. i dr. Phase synchronization of oscillations in the circuits of the autonomic regulation of blood circulation in a mathematical model of the cardiovascular system. *Nelineynaya dinamika*. 2017; 13(3): 381—97. (in Russian)]
32. Боровкова Е. И., Караваев А. С., Пономаренко В. И. и др. Диагностика частотного захвата в условиях воздействия сигналом переменной частоты. *Известия РАН. Сер. Физическая*. 2011; 75(12): 1704—8. [Borovkova E. I., Karavaev A. S., Ponomarenko V. I. i dr. Diagnostics of frequency capture under conditions of exposure to a variable frequency signal. *Izvestiya RAN. Ser. Fizicheskaya*. 2011; 75(12): 1704—8. (in Russian)]
33. Li Y., Wang J. G., Dolan E. et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2006; 47: 359—64.
34. Benetos A., Lacolley P. From 24-hour blood pressure measurements to arterial stiffness: A valid short cut? *Hypertension*. 2006; 47: 327—8.
35. Dolan E., Thijs L., Li Y. et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2006; 47: 365—70.
36. Hyung Tak Lee, Young-Hyo Lim, Bae Keun Kim et al. The relationship between AASI and BP variability in hypertensive patients. *Kor. Soc. Cardiol*. 2011; 41: 235—240.
37. Schillaci G., Parati G., Pirro M. et al. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. *Hypertension* 2007; 49: 986—91.
38. Хурса Р. В. Непульсирующая составляющая артериального давления в индивидуальной модели кровообращения как новая гемодинамическая характеристика. *Актуальные вопросы биологии и медицины. Материалы Сухумской международной конференции: 90 лет НИИЭПуТ АНА*. 2017; Сухум, Абхазия. Сухум: РУП «Дом печати»; 2017: 435—45. [Khursa R. V. Non-pulsating component of blood pressure in the individual model of blood circulation as a new hemodynamic characteristic. *Actual Problems of Biology and Medicine. Materialy Sukhumskoy mezhdunarodnoy konferentsii: 90 let NIIEPiT ANA*. 2017; Sukhum, Abkhaziya. Sukhum: RUP «Dom pechatii»; 2017: 435—45. (in Russian)]

39. Метод определения гемодинамического фенотипа: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2018, регистр № 171-1218 [Электронный ресурс]. Р. В. Хурса, И. Л. Месникова, Н. М. Еремина, М. В. Войтикова. Минск; 2018. 13 с. Режим доступа: <https://www.bsmu.by/page/8/4184/>. Минск: БГМУ; 2019. 13 с. [Method for Determination of Hemodynamic Phenotype: instructions for use: utv. M-vom zdravoohraneniya Resp. Belarus' 14.12.2018, registr № 171-1218 [E-resource]. R. V. Khursa, I. L. Mesnikova, N. M. Eremina, M. V. Voitikova. Minsk; 2018. 13 s. Access: <https://www.bsmu.by/page/8/4184/>. Minsk: BGMU; 2019. 13 s. (in Russian)]
40. Morman D., Heller L. *Physiology of the Cardiovascular System*. SPb.: Peter; 2000. 256 s.
41. Bos W. J., Verrij E., Vincent H. H. et al. How to assess mean blood pressure properly at the brachial artery level. *J. Hypertens.* 2007; 25(4): 751—5.
42. Хурса Р. В., Забело Е. И. Гемодинамические фенотипы у практически здоровых молодых людей с разным уровнем физической подготовки. *Военная медицина.* 2019; 3: 112—7. [Khursa R. V., Zabelo E. I. Hemodynamic phenotypes in practically healthy young people with different levels of physical fitness. *Voennaya meditsina.* 2019; 3: 112—7. (in Russian)]
43. Saeed M., Villarroel M., Reisner A. T. et al. *Multiparameter intelligent monitoring in intensive care II (MIMIC-II): A public-access ICU database.* *Crit. Care Med.* 2011; 39(5): 952—60. doi:10.13026/C2Z30T.
44. Project: The EuroBavar Dataset of blood pressure and ECG signals for BRS Estimation. <http://www.eurobavar.altervista.org/Eurobavar/download.html>.
45. Schreiber T., Schmitz A. Surrogate time series. *Physica D.* 2000; 142: 346—82.
46. Еремина Н. М., Месникова И. Л., Хурса Р. В. Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией разных гемодинамических фенотипов. *Материалы X Международной науч.-практ. конференции «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний».* Кардиология в Беларуси. 2019. Приложение: 36. [Eremina N. M., Mesnikova I. L., Khursa R. V. Features of heart rate variability in patients with arterial hypertension of different hemodynamic phenotypes. *Materialy X Mezhdunarodnoy nauch.-prakt. konferentsii «Arterialnaya gipertenziya i profilaktika serdechno-sosudistyh zabolevaniy».* *Kardiologiya v Belarusi.* 2019. Prilozhenie: 36. (in Russian)]

Поступила 20.04.2020.

Принята к печати 27.08.2020.



<sup>1</sup>А. М. ЮРКОВСКИЙ, <sup>1</sup>Л. А. ПОРОШИНА, <sup>2</sup>С. Л. АЧИНОВИЧ

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТЕПЕНИ ЭКСПРЕССИИ БИОМАРКЕРОВ COLLAGEN IV, CD 34 И VIMENTIN У ПАЦИЕНТОВ С ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь,

<sup>2</sup>Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Гомель, Беларусь

**Цель исследования.** Определить диагностическое значение экспрессии коллагена IV типа и виментина у пациентов с ограниченной склеродермией.

**Материал и методы.** Под контролем сонографии (сканер Toshiba Aplio XG, датчики с диапазоном частот 16—18 МГц) проведена адресная биопсия кожи и подкожно-жировой клетчатки из участков с наиболее выраженными признаками воспаления и атрофии у 30 пациентов: 4 мужчин (средний возраст — 47,5±17,5 года, ИМТ — 30,2±3,6) и 26 женщин (средний возраст — 57,9±14,0 года, ИМТ — 30,5±4,9). Была определена экспрессия биомаркеров коллагена IV типа, CD34 и виментина.

**Результаты.** Выявлено нарастание экспрессии биомаркеров коллагена IV типа, CD34 и виментина в стадию эритемы/отека и резкое снижение экспрессии виментина при незначительном снижении коллагена IV типа в стадию атрофии.

**Заключение.** Параллельное нарастание показателей *lavg Collagen IV*, *lavg CD34* и *lavg Vimentin* является признаком нарастания активности воспалительного процесса (в стадию эритемы/отека соотношение средних значений *lavg Collagen IV/lavg Vimentin* в данной выборке было в пределах 1,06—1,1); снижение показателя, отражающего соотношение средних значений *lavg Collagen IV/lavg Vimentin* до уровня 1,0, скорее всего, свидетельствует о переходе процесса в стадию склерозирования; незначительное нарастание (или его отсутствие) показателей *lavg Collagen IV* при одновременном снижении показателей *lavg Vimentin* — о переходе процесса в стадию атрофии (в данной выборке соотношение средних значений *lavg Collagen IV/lavg Vimentin* при незначительно выраженных изменениях было равно 1,0, при умеренно выраженных изменениях ≥1,2, при выраженных ≥1,3).

**Ключевые слова:** ограниченная склеродермия, коллаген IV типа, CD34, виментин, иммуногистохимическое исследование.

**Objective.** To determine the diagnostic value of the expression of Collagen IV and Vimentin in patients with limited scleroderma.

**Materials and methods.** Sonographically controlled (Toshiba Aplio XG scanner, sensors with a frequency range of 16—18 MHz) targeted biopsy of the skin and subcutaneous tissue was performed from areas with the most pronounced signs of inflammation and areas with the most pronounced signs of atrophy in 30 patients: 4 men (middle age 47.5±17.5 years, body mass index — 30.2±3.6) and 26 women (average age — 57.9±14.0 years, body mass index — 30.5±4.9). Further the expression of biomarkers Collagen IV, CD 34 and Vimentin was determined.

**Results.** A parallel increase in *lavg Collagen IV*, *lavg CD34* and *lavg Vimentin* is a sign of an increase in inflammatory activity (in the stage of erythema / edema, the ratio of the average values of *lavg Collagen IV / lavg Vimentin* in this sample was in the range of 1.06—1.1); a decrease in the indicator reflecting the ratio of the average values of *lavg Collagen IV / lavg Vimentin* to the level of 1.0, most likely indicates the transition of the process to the stage of sclerosis; a slight increase (or lack thereof) of *lavg Collagen IV* indices with a simultaneous decrease in *lavg Vimentin* indices indicates the transition of the process to the stage of atrophy (in this sample, the ratio of the average *lavg Collagen IV / lavg Vimentin* values with insignificant changes was 1.0, with moderately expressed changes ≥1.2, with pronounced changes ≥1.3).

**Key words:** limited scleroderma, collagen IV, CD34, vimentin, immunohistochemical investigation.

HEALTHCARE. 2021; 3: 56—60.

DIAGNOSTIC VALUE OF EXPRESSION OF COLLAGEN IV, CD 34 AND VIMENTIN IN PATIENTS WITH LIMITED SCLERODERMA

A. M. Yurkovskiy, L. A. Poroshina, S. L. Achinovich



Ограниченная склеродермия (ОС) — хроническое заболевание соединительной ткани, характеризующееся наличием на различных участках тела очагов локального воспаления с последующим формированием в них зон склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей [1].

В патогенезе ОС основную роль отводят аутоиммунным нарушениям, гиперпродукции и отложению в коже и подкожной клетчатке коллагена I, III, IV и VII типа, фибронектина, гликозаминогликанов и протеогликанов, микроциркуляторным расстройствам.

Указанные изменения очень часто возникают на фоне эндотелиальной дисфункции [1, 2]. Последняя (в частности, ангиогенная форма) проявляется увеличением проницаемости эндотелия, разрушением базальной мембраны, миграцией эндотелиальных клеток, пролиферацией и созреванием эндотелиальных клеток, ремоделированием сосудов [3].

Есть основания полагать, что перечисленные процессы сопровождаются изменениями экспрессии Collagen IV, CD34 и Vimentin, характер и выраженность которых зависят от стадии патологического процесса. Следовательно, оценивая экспрессию биомаркеров Collagen IV, CD 34 и Vimentin у пациентов с ОС, можно будет получить более объективную оценку, нежели при визуальной, пальпаторной и классической патоморфологической активности патологического процесса. Отсюда возникает необходимость проверки диагностического значения экспрессии биомаркеров Collagen IV, CD34 и Vimentin у пациентов с ОС.

Цель исследования — определить диагностическое значение степени экспрессии биомаркеров Collagen IV, CD 34 и Vimentin у пациентов с ОС.

### Материал и методы

Объектом исследования являлись 30 пациентов с ОС: 4 мужчины (средний возраст —  $47,5 \pm 17,5$  года, ИМТ —  $30,2 \pm 3,6$ ) и 26 женщин (средний возраст —  $57,9 \pm 14,0$  года, ИМТ —  $30,5 \pm 4,9$ ). Диагноз ОС ставили на основании клинических данных и патоморфологического исследования. Степень активности процесса и степень атрофии оценивали клинически, применяли балльную шкалу от 1 до 3. Активность оценивали по выраженности эритемы (1 — розовая, 2 — красная, 3 — темно-красная/фиолетовая) и толщине кожи (1 — незначительная,

мобильность не нарушена, 2 — умеренная, мобильность нарушена, 3 — увеличение толщины, отсутствие подвижности). Атрофию кожи и подкожно-жировой клетчатки определяли как незначительную — 1, умеренную — 2, выраженную — 3.

Для достижения поставленной цели на первом этапе было проведено сопоставление клинических данных с показателями, отражающими уровень экспрессии биомаркеров Collagen IV, CD34 и Vimentin. Для этого под контролем сонографии (ультразвуковой сканер Toshiba Aplio XG, датчики с диапазоном частот 16—18 МГц) была выполнена адресная биопсия кожи и подкожной клетчатки из участков с наиболее выраженными признаками воспаления и атрофии.

На втором этапе осуществляли приготовление гистологических препаратов: фрагменты тканей фиксировали в 10%-м забуференном формалине и подвергали стандартной парафиновой проводке (проводили через батарею спиртов, ксилол, парафин). Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином, эозином и по Ван Гизону. Гистологические препараты фотографировали в 5 полях зрения (объектив 10× и 40×) при помощи микроскопа Olympus CX41 RF и цифровой камеры Olympus SC20 с разрешением  $1596 \times 1196$  пикселей. Площадь поля зрения исследуемого изображения составила  $190\,816 \mu\text{m}^2$  (объектив 10×) и  $119\,301 \mu\text{m}^2$  (объектив 40×).

Иммуногистохимическое исследование выполняли с помощью высокочувствительной двухступенчатой системы визуализации EnVision FLEX (DAKO Agilent Pathology Solutions) с использованием энзим-конъюгированного полимерного «мостика», на который нанесены вторичные антитела. В качестве хромогена применяли диаминобензидин. Использовали первичные моноклональные антитела корпорации DAKO Agilent Pathology Solutions к Collagen IV, клон CIV22, клон QBEnd 10, CD3, клон F7.2.38, CD20cy, клон L26, Vimentin, клон V9. Подсчет экспрессии CD34, CD3, CD20cy осуществляли полуколичественным методом.

Количественную оценку уровня экспрессии Collagen IV и Vimentin проводили с использованием программы для морфометрии Aperio Image Scope путем анализа цифрового изображения, полученного с помощью микроскопа

и фотокамеры (увеличение — объектив 40×), минимальное количество полей зрения — 5, с использованием алгоритма «positive pixel count».

Результатом проведенного анализа явились данные о распространенности и интенсивности коричневой окраски продуктов реакции ДАБ (красные поля — выраженная экспрессия, оранжевые — умеренно выраженная, желтые — слабо выраженная, синяя и белая окраска — отсутствие экспрессии).

Для оценки выраженности изменений рассчитывали показатели экспрессии (ПЭ): ПЭ = число позитивных пикселей / общее число пикселей ( $Positivity = N_{Positive} / N_{Total}$ ), а также индексы интенсивности: индекс интенсивности в иммунопозитивных участках ( $l_{avg}$ ) — отношение суммы интенсивности пикселей с высокой, средней и низкой интенсивностью к числу позитивных пикселей ( $l_{avg} = (l_{wp} + l_p) / (N_{wp} + N_p)$ ); общий индекс интенсивности ( $l_{avg}$ ) — отношение суммы интенсивности негативных и позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей ( $l_{avg} = (l_{wp} + l_p + l_{sp}) / (N_{wp} + N_p + N_{sp})$ ) [3].

Статистический анализ проводили с применением пакета прикладных программ StatSoft, STATISTICA 10.0.1011 MR-1. В случае распределения количественных показателей, отличных от нормальных, данные представлялись в виде медианы и 25- и 75-го перцентилей: Me [25%—75%], при нормальном распределении признака — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифме-

тического ( $M \pm SD$ ). Для оценки силы взаимосвязи данных использовали метод Спирмена; для сравнения данных, полученных в группе контроля и опытной группе, — Т-критерий, U-тест Манна — Уитни.

### Результаты и обсуждение

Collagen IV-позитивная, CD34-позитивная и Vimentin-позитивная реакции определялись во всех образцах в виде пикселей высокой, средней и низкой интенсивности коричневого цвета. Характер этих изменений был различным на разных этапах патологического процесса.

Так, на стадии эритемы/отека диапазон значений  $l_{avg}$  Collagen IV,  $l_{avg}$  CD34 и  $l_{avg}$  Vimentin был следующим: при незначительно выраженных изменениях — 152,0 [148,6; 155,2], 149,6 [144,1; 153,1], 134,8 [122,6; 145,4], при умеренно выраженных — 161,2 [156,6; 166,6], 159,5 [154,3; 161,0], 150,7 [149,2; 155,2], при выраженных изменениях — 169,8 [163,3; 172,8], 171,5 [160,4; 179,8], 151,5 [145,5; 158,4] соответственно.

При этом отмечалась четкая тенденция нарастания значений  $l_{avg}$  Collagen IV и  $l_{avg}$  Vimentin по мере нарастания выраженности воспаления (рис. 1).

Примечательно, что в стадию эритемы/отека соотношение средних значений  $l_{avg}$  Collagen IV и  $l_{avg}$  Vimentin в данной выборке было в пределах 1,06—1,1.

В некоторых случаях отмечалось снижение показателя, отражающего соотношение средних значений  $l_{avg}$  Collagen IV и  $l_{avg}$  Vimentin, до уровня 1,0, что, скорее всего, являлось свидетельством

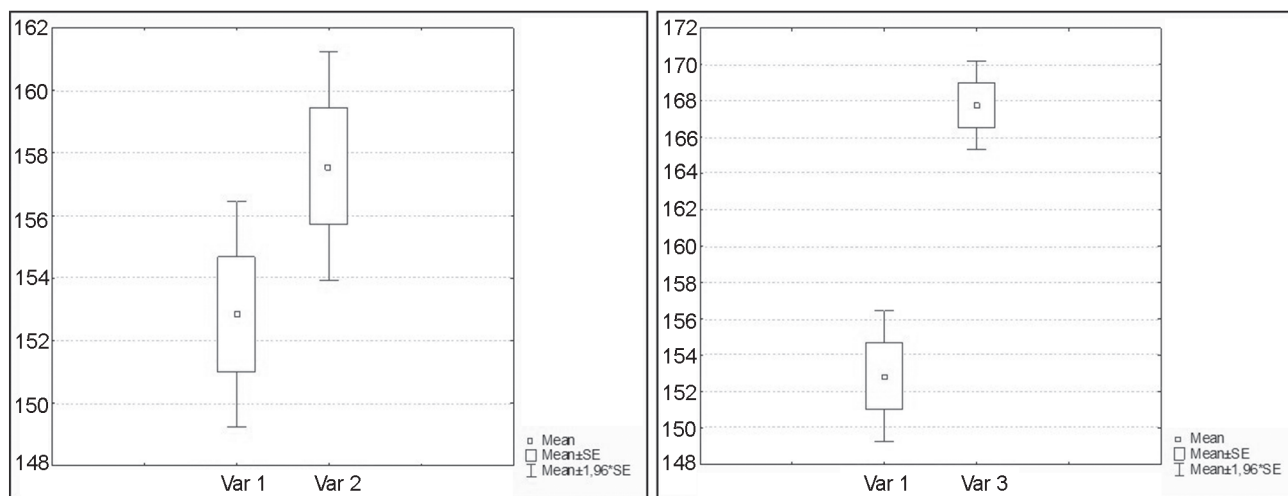


Рис. 1. Сопоставление значений  $l_{avg}$  Collagen IV при эритеме: Var 1 —  $l_{avg}$  Collagen IV при незначительно выраженной эритеме; Var 2 —  $l_{avg}$  Collagen IV при умеренно выраженной эритеме (Var 1/Var 2 —  $p=0,07$ ); Var 3 —  $l_{avg}$  Collagen IV при выраженной эритеме (Var 1/Var 3 —  $p=0,001$ )

перехода процесса в стадию склерозирования.

Указанный феномен нарастания lavg Collagen IV в базальной мембране при воспалительных изменениях отмечали и другие авторы [4—7]. Не исключено, что его возникновение связано с активацией фибробластов при ОС (через посредство синтезируемых Т-лимфоцитами лимфокинов) [1].

Корреляция средних значений lavg Collagen IV и lavg Vimentin с результатами физикальной (визуальной и пальпаторной) оценки выраженности атрофии была на уровне 0,76 и 0,4 соответственно.

Иная картина наблюдалась в стадию атрофии: диапазон значений lavg Collagen IV, lavg CD34 и lavg Vimentin при незначительно выраженных изменениях был в пределах 155,2 [153,1; 159,6], 153,1 [149,6; 156,9], 155,1 [151,1; 158,6], при умеренно выраженных — 166,2 [161,0; 168,2], 156,6 [149,6; 161,0], 136,5 [122,2; 145,2], при выраженных изменениях — 160,9 [148,5; 170,0], 159,8 [157,5; 177,1], 130,4 [125,9; 135,4] соответственно.

То есть в стадию атрофии, в отличие от стадии эритемы/отека, наблюдалось статистически значимое снижение показателей lavg Vimentin по мере нарастания атрофии (рис. 2). Что неудивительно, поскольку виментин является компонентом цитоскелета и отвечает за поддержание целостности клетки, то есть обеспечивает прочность клеток. А потому его снижение может быть расценено как признак нарастания необратимых изменений.

Что касается значений lavg Collagen IV, то вначале отмечалось их незначительное нарастание при умеренно выраженных изменениях, а затем снижение при выраженных изменениях:  $156,2 \pm 6,2 \rightarrow 163,7 \pm 7,1 \rightarrow 159,7 \pm 10,8$ . Похожий феномен (снижение показателей lavg Collagen IV), правда, более выраженный, отмечали и другие авторы: например, при дистрофических изменениях связок пояснично-крестцового отдела позвоночника [4], межпозвоковых дисков [8, 9], мышц [10]. Возникновение данного феномена вполне объяснимо, поскольку повреждение тканей провоцирует секрецию различных профиброзных и провоспалительных медиаторов, включая интерлейкины, фактор некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО), трансформирующий ростовой бета-фактор (TGF- $\beta$ ), MMP-2, MMP-9 и MMP-12, приводящих к деградации коллагена IV типа, разрушению базальной мембраны.

Правда, снижение показателей lavg Collagen IV в стадию атрофии в данной выборке не было столь очевидным, как снижение lavg Vimentin (не исключено, что это было следствием большего количества «выбросов» показателей lavg Collagen IV).

Однако, когда за ориентир был взят коэффициент, отражающий соотношение между средними значениями lavg Collagen IV и lavg Vimentin, то оказалось, что при незначительно выраженных изменениях этот коэффициент в большинстве случаев был около 1,0, при умеренно выраженных изменениях —  $\geq 1,2$ , а при выраженных —  $\geq 1,3$ . Корреляция средних

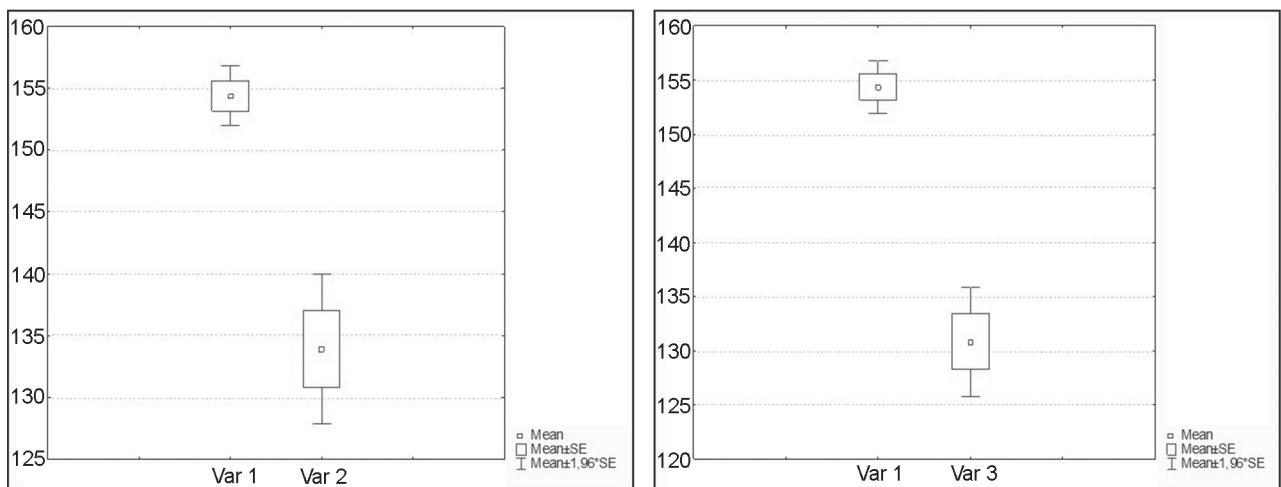


Рис. 2. Сопоставление значений lavg Vimentin при атрофии: Var 1 — lavg Vimentin при незначительно выраженной атрофии; Var 2 — lavg Vimentin при умеренно выраженной атрофии (Var 1/Var 2 —  $p=0,01$ ); Var 3 — lavg Vimentin при выраженной атрофии (Var 1/Var 3 —  $p=0,001$ )

значений Iavg Vimentin с результатами физической (визуальной и пальпаторной) оценки выраженности атрофии была на уровне -0,73.

Следует отметить, что полученные результаты являются предварительными и требуют проведения дальнейших исследований на большем количестве материала.

### В ы в о д ы

1. Параллельное увеличение показателей Iavg Collagen IV, Iavg CD34 и Iavg Vimentin является признаком нарастания активности воспалительного процесса (в стадию эритемы/отека соотношение средних значений Iavg Collagen IV и Iavg Vimentin в данной выборке было в пределах 1,06—1,1).

2. Снижение показателя, отражающего соотношение средних значений Iavg Collagen IV и Iavg Vimentin, до уровня 1,0, скорее всего, свидетельствует о переходе процесса в стадию склерозирования.

3. Незначительное нарастание (или его отсутствие) показателей Iavg Collagen IV при одновременном снижении показателей Iavg Vimentin свидетельствует о переходе процесса в стадию атрофии (в данной выборке соотношение средних значений Iavg Collagen IV и Iavg Vimentin при незначительно выраженных изменениях было равно 1,0, при умеренно выраженных —  $\geq 1,2$ , при выраженных —  $\geq 1,3$ ).

#### Контактная информация:

Юрковский Алексей Михайлович — к. м. н., доцент, зав. курсом лучевой диагностики. Гомельский государственный медицинский университет. Ул. Медицинская, 2, 246012, г. Гомель. Сл. тел. +375 44 789-20-95.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. М. Ю., Л. А. П., С. Л. А.  
Сбор и обработка материала: А. М. Ю., Л. А. П., С. Л. А.  
Статистическая обработка данных: А. М. Ю., Л. А. П., С. Л. А.  
Написание текста: А. М. Ю., Л. А. П., С. Л. А.  
Редактирование: А. М. Ю., Л. А. П., С. Л. А.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Панкратов О. В., Порошина Л. А. Ограниченная склеродермия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лече-

ние. *Здравоохранение*. 2019; 6: 28—38. [Pankratov O. V., Poroshina L. A. Localized scleroderma: etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Zdravookhraneniye*. 2019; 6: 28—38. (in Russian)]

2. Бакалец Н. Ф., Порошина Л. А. Метаболический синдром как фактор риска кожной патологии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018; 58(4): 9—15. [Bakalets N. F., Poroshina L. A. Metabolic syndrome as a risk factor of skin pathology. *Problemy zdoroviya i ekologii*. 2018; 58(4): 9—15. (in Russian)]

3. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский мед. журнал*. 2015; 96(4): 659—65. [Melnikova Yu. S., Makarova T. P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazanskiy med. zhurnal*. 2015; 96(4): 659—65. (in Russian)]

4. Юрковский А. М., Назаренко И. В., Ачинович С. Л. Иммуногистохимическая оценка выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок: возможности метода. *Проблемы здоровья и экологии*. 2017; 2: 26—30. [Yurkovskiy A. M., Nazarenko I. V., Achinovich S. L. Immunohistochemical assessment of the severity of dystrophic changes in the iliac-lumbar, posterior long sacroiliac and sacroiliac ligaments: possibilities of the method. *Problemy zdorovia i ekologii*. 2017; 2: 26—30. (in Russian)]

5. Matsubara T., Ziff M. Basement membrane thickening of postcapillary venules and capillaries in rheumatoid synovium. *Arthrit. Rheum*. 1987; 30(1): 18—30.

6. Abreu-Velez A. M., Howard M. S. Collagen IV in normal skin and in pathological processes. *N. Am. J. Med. Sci*. 2012; 4(1): 1—8.

7. Sand J. M., Larsen L., Hogaboam C. et al. MMP mediated degradation of type IV collagen alpha 1 and alpha 3 chains reflects basement membrane remodeling in experimental and clinical fibrosis — validation of two novel biomarker assays. *PLoS One*. 2013; 8(12): e84934.

8. Foldager C. B., Toh W. S., Gomoll A. H. et al. Distribution of basement membrane molecules, laminin and collagen type IV, in normal and degenerated cartilage tissues. *Cartilage*. 2014; 5(2): 123—32.

9. Foldager C. B., Toh W. S., Christensen B. B. et al. Collagen type IV and laminin expressions during cartilage repair and in late clinically failed repair tissues from human subjects. *Cartilage*. 2016; 7(1): 52—61.

10. Ahtikoski A. M., Koskinen S. O., Virtanen P. et al. Synthesis and degradation of type IV collagen in rat skeletal muscle during immobilization in shortened and lengthened positions. *Acta Physiol. Scand*. 2003; 177(4): 473—81.

Поступила 14.07.2020.

Принята к печати 16.08.2020.

<sup>1</sup>К. Г. РУКША, <sup>2</sup>Е. С. КУЛЕШ, <sup>2</sup>А. Ю. ТРЕБУХОВСКИЙ,  
<sup>2</sup>Л. Ю. ГРОМЫКО, <sup>2</sup>А. Н. КАВЕНЧУК, <sup>1,2</sup>Д. А. ДАВИДОВ, <sup>1,2</sup>А. С. ПОРТЯНКО

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ПОМОЩЬЮ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Определить гистологические характеристики первичных опухолей, влияющих на метастатический потенциал и прогноз при колоректальном раке.

**Материал и методы.** Исследование проведено на операционном материале 125 первичных опухолей от 124 пациентов (55 мужчин, 69 женщин). Пациенты были прооперированы в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» с ноября 2009 г. по апрель 2011 г. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета RStudio, v.1.1.463. Частоту встречаемости характеристик первичной опухоли в группах опухолей с наличием и отсутствием регионарных метастазов сравнивали с помощью метода хи-квадрат с пост-хок тестом. Анализ 10-летней выживаемости проводили при помощи построения кривых Каплана — Мейера и лог-ранк теста. Для комплексной оценки гистологических параметров применяли кластерный анализ.

**Результаты.** Оценка наличия пиогенной воспалительной реакции, опухолеинфильтрирующих лимфоцитов и определение типа стромы (обычный или келоидный) помогают с чувствительностью 68,2% и специфичностью 88,1% предсказать наличие метастазов в лимфоузлах на ранних стадиях заболевания. По влиянию на течение заболевания можно выделить 3 гистологических паттерна первичных опухолей: инфильтративный, муцинозный, пиогенный. Инфильтративный паттерн опухоли ассоциирован с самым коротким периодом беспрогрессивной (медиана — 0,5 года) и опухолеспецифической (медиана — 1,3 года) выживаемости. У пациентов с муцинозным паттерном роста прогрессия (медиана — 2,3 года) и летальный исход (медиана — 8,2 года) наступают значительно медленнее. Наиболее благоприятное течение заболевания наблюдается при пиогенном типе роста.

**Заключение.** В данной работе впервые описан комплекс гистологических признаков первичных опухолей, которые: а) возможно определить по биопсии из образования без визуализируемого инвазивного фронта; б) влияют на прогноз течения заболевания; в) могут быть использованы для предсказания наличия метастазов в лимфоузлах, а следовательно, для более эффективного планирования объема операционного вмешательства.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, регионарные метастазы, гистологический паттерн.

**Objective.** To evaluate the histological features of the primary colorectal cancer tumors effecting the metastatic potential and to assess the relation of their combination to the disease prognosis.

**Materials and methods.** The study was performed on the surgical material of 125 primary tumors obtained from 124 patients (55 male, 69 female). The patients were operated on from November 2009 to April 2011. Statistical analysis was performed in RStudio, v.1.1.463. The histological features frequency was analyzed by chi-square and post-hoc tests. We used Kaplan — Meier curves with the log-rank test for the 10-year survival analysis. Cluster analysis was used for complex assessment of the primary tumors histological parameters.

**Results.** The presence of intraepithelial lymphocytes, pyogenic reaction and stroma type allowed predict the lymph node metastases presence with 68.2% sensitivity and 88.1% specificity. Cluster analysis revealed three patterns of primary tumors: infiltrative, mucinous and pyogenic. The infiltrative pattern was associated with the lower progression-free (median — 0.5 years) and tumor-specific (median — 1.3 years) 10-year survival. Patients with the mucinous pattern demonstrated longer survival time (medians — 2.3 years and 8.2 years, respectively). The most favorable clinical course was observed in the patients with the pyogenic growth type.

**Conclusion.** In the study, we described the histological features of the primary tumors which: a) could be assessed in the biopsy from the lesion without visible invasive margins; b) affected the prognosis; c) could be used for predicting regional metastases presence and thus, for planning the surgical treatment more precisely.

**Key words:** colorectal cancer, regional metastases, histological pattern.

HEALTHCARE. 2021; 3: 61—69.

HISTOPATHOLOGICAL PATTERNS OF PRIMARY TUMORS PREDICT METASTATIC POTENTIAL AND SURVIVAL  
IN COLORECTAL CANCER

K. G. Ruksha, E. S. Kulesh, A. Yu. Trebuhovski, L. Yu. Hramyka, A. N. Kavenchuk, D. A. Davydov, A. S. Portyanko

Колоректальный рак (КРР) среди онкологических заболеваний находится на втором месте по смертности, приводя к летальному исходу около 900 000 людей во всем мире ежегодно [1]. В Республике Беларусь заболеваемость КРР растет с каждым годом — за период с 2010 по 2018 г. количество выявленных пациентов увеличилось с 19,5 до 23,7 на 100 000 населения [2].

В США и Европе радикальная операция с лимфодиссекцией остается золотым стандартом лечения КРР, в случае рака прямой кишки пациенты дополнительно проходят неоадъювантную лучевую терапию [3, 4]. На ранних стадиях заболевания применяют эндоскопическую диссекцию образования без удаления лимфоузлов [5]. Выбор хирургической тактики — ключевой этап в дальнейшей судьбе пациента, во время которого важно максимально определить показания и противопоказания к конкретному виду лечения.

Наличие метастазов в лимфоузлах отражается в категории pN и является главным предиктором неблагоприятного исхода [6, 7]. Согласно действующей классификации, такие пациенты относятся к III клинической стадии, по протоколам лечения им показана химиотерапия [3, 5]. Однако даже при отсутствии видимых метастазов по результатам инструментальных исследований важнейшей задачей при планировании объема операции является определение вероятности их возникновения. В связи с этим актуальным представляется установление гистологических критериев аденокарциномы с более высоким риском распространения в регионарные лимфоузлы.

S.Glasgow и соавт. в своем обзоре суммировали результаты 76 исследований по выявлению гистологических факторов риска метастазов КРР [8]. Среди стандартных отражаемых в заключении параметров лимфатическая инвазия, глубина врастания и степень злокачественности были описаны как самые эффективные предикторы прогрессии [9, 10]. Для рака прямой кишки в качестве дополнительных признаков были отмечены опухолевое почкование и низкая степень дифференцировки желез в области инвазивного фронта [11, 12]. Неблагоприятная роль опухолевого почкования и лимфатической инвазии была подтверждена многими авторами и в более поздних исследованиях [13—15].

Тем не менее оценить степень выраженности опухолевого почкования, вовлеченность лимфатических сосудов и глубину инвазии зачастую возможно только на операционном материале и при продвинутых стадиях. Поиск гистологических предикторов прогрессии КРР на ранних стадиях заболевания по биопсийному материалу остается актуальным вопросом.

Таким образом, цель данного исследования — определение гистологических характеристик первичных опухолей, влияющих на метастатический потенциал и прогноз при КРР.

### Материал и методы

Исследование было проведено на фиксированном в формалине гистологическом операционном материале 125 аденокарцином от 124 пациентов (55 мужчин, 69 женщин, средний возраст на момент операции —  $64,6 \pm 11,1$  года), из которых у 14 пациентов была установлена I клиническая стадия, у 39 — II стадия, у 52 — III стадия, у 19 — IV стадия КРР [3]. Все пациенты были прооперированы в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» одним хирургом в период с ноября 2009 г. по апрель 2011 г. Срок динамического наблюдения в среднем составил  $3,5 \pm 3,2$  года, при этом максимальное время наблюдения — 9,4 года. У 66 пациентов (28 мужчин, 38 женщин, средний возраст —  $64,7 \pm 11,1$  года) на момент операции присутствовали метастазы в регионарные лимфоузлы. Наблюдение проводили в соответствии с национальными протоколами: повторные обследования планировали в первые два года после операции — 1 раз в 6 мес, в последующие — 1 раз в год; при отказе пациента явиться в установленные сроки обследование проводили «по обращаемости». Для исследования были отобраны гистологические препараты, содержащие участок первичной опухоли с областью инвазивного фронта.

**Гистологическое исследование.** Гистологическая оценка первичной опухоли проводилась на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, и включала следующие параметры: гистологический тип в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2019 г. [16], степень злокачественности (низкая или высокая), тип желез (сложные, простые, иррегулярные железы или мелкие комплексы), выраженность полярности ядер (плохая, хорошая, отсутствует),

наличие опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ), пиогенной и кронподобной воспалительной реакции, тип роста (экспансивный или инфилтративный), тип стромы (обычный или келоидоподобный), а также наличие инвазии в венозные и лимфатические сосуды, категория pT.

**Статистика.** Статистическая обработка проводилась с использованием пакета RStudio, v.1.1.463 (RStudio, Inc., США). Для комплексной оценки гистологических параметров применяли кластерный анализ, а именно — алгоритм k-медоидов. Данный метод минимизирует сумму попарных отклонений, а не сумму квадратов евклидовых расстояний, что позволяет использовать его в работе как с категориальными, так и с непрерывными данными. Медоид можно определить как объект, наиболее близкий к центру кластера, среднее отклонение которого от остальных объектов минимально. Оптимальное количество кластеров устанавливали с помощью метода силуэта. Значение силуэта находится в диапазоне от -1 до 1 и показывает, насколько похож объект на самого типичного представителя своего кластера (1 — максимальное сходство). Высокое среднее значение силуэта свидетельствует о целесообразности выделения кластера. Для анализа связи параметров первичной опухоли с 10-летней выживаемостью использовали анализ Каплана — Майера с лог-ранк ( $p_r$ ) тестом. Сравнение частоты встречаемости гистологических признаков в группах проводили с помощью метода хи-квадрат с пост-хок тестом ( $p_{cs}$ ). Чувствительность и специфичность нескольких параметров в предсказании метастатического потенциала опухоли определяли с помощью множественной логистической регрессии и последующего ROC-анализа с коэффициентом вероятности из регрессионной модели в качестве переменной. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Установлено, что более высокая категория pT(3—4), присутствие венозной инвазии, инфилтративный рост и келоидный тип стромы чаще наблюдались у пациентов с наличием метастазов в лимфоузлах (табл. 1). Пиогенная реакция, ОИЛ, экспансивный рост, обычный тип стромы с отсутствием инвазии в венозные сосуды, напротив, ассоциировались с отсутствием метастазов на момент операции. Гистоло-

гический тип (ВОЗ, 2019), степень злокачественности (G), тип желез, выраженность поляриности ядер и ядрышек, а также наличие кронподобной воспалительной реакции не оказались среди параметров, частота которых достоверно отличается в опухолях с разным метастатическим потенциалом.

ROC-анализ подтвердил высокие чувствительность и специфичность совместной оценки наличия пиогенной воспалительной реакции, ОИЛ и определения типа стромы (рис. 1) в предсказании наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, что может помочь в планировании объема оперативного вмешательства после биопсии.

По гистологическому строению были выделены 3 обособленные группы первичных опухолей (рис. 2).

Характерные гистологические параметры групп представлены в табл.2.

Каждой группе было присвоено название, кратко отражающее ее гистологический паттерн (рис. 3):

1. Инфилтративный — состоит из желез иррегулярной формы или из мелких комплексов, не формирующих просвет. Тип стромы келоидоподобный, пиогенная реакция отсутствует. В этот паттерн вошли классические и зубчатые аденокарциномы с лимфососудистой инвазией. Опухоли из этой группы чаще локализовались в левой половине толстой кишки.

2. Муцинозный — главной особенностью этого паттерна является наличие муцинозного компонента, локализация опухоли преимущественно правосторонняя. Строма обычная, может присутствовать пиогенная реакция. Лимфатическая и венозная инвазия не характерны.

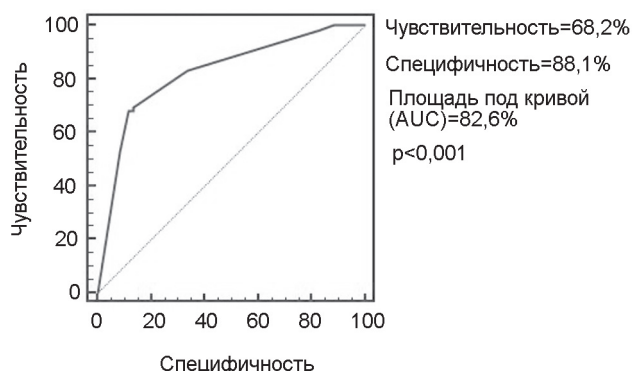


Рис. 1. ROC-анализ для оценки эффективности использования гистологических параметров первичной опухоли (пиогенная реакция, ОИЛ, тип стромы) в предсказании наличия метастазов в регионарных лимфоузлах

Таблица 1

**Гистологические характеристики первичной опухоли, ассоциированные с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах**

Гистологические характеристики первичной опухоли		Метастазы в регионарных лимфоузлах (количество опухолей)		P <sub>cs</sub>
		есть	нет	
Локализация	правосторонняя	14	18	0,234
	левосторонняя	52	41	
Гистологический тип (ВОЗ, 2019)	аденомаподобный	0	7	0,633
	классический	49	37	
	микропапиллярный	2	0	
	муцинозный	7	10	
	зубчатый	7	5	
	перстневидноклеточный	1	0	
Категория pT	pT1	0	3	<0,001
	pT2	0	12	
	pT3	42	38	
	pT4	24	6	
Степень злокачественности (G)	низкая	44	48	0,063
	высокая	22	11	
Тип желез	простые	19	25	0,417
	сложные	29	26	
	иррегулярные	13	8	
	мелкие комплексы	5	0	
Полярность ядер	плохая	49	55	0,059
	хорошая	4	2	
	отсутствует	13	2	
ОИЛ	нет	64	48	0,004
	есть	2	11	
Пиогенная реакция	отсутствует	44	21	<0,001
	присутствует	21	38	
Кронподобная реакция	отсутствует	55	42	0,070
	присутствует	10	17	
Тип роста	экспансивный	18	41	<0,001
	инфильтративный	48	18	
Тип стромы	обычный	46	8	<0,001
	келоидоподобный	20	51	
Лимфатическая инвазия	отсутствует	39	51	0,079
	присутствует	26	8	
Венозная инвазия	отсутствует	37	51	<0,001
	присутствует	28	8	

Таблица 2

**Гистологические характеристики паттернов первичных опухолей**

Характеристика	Кластер 1 (инфильтративный), n=53	Кластер 2 (муцинозный), n=17	Кластер 3 (пиогенный), n=55
Локализация	Левосторонняя	Правосторонняя	Левосторонняя
Гистологический тип	Классическая, зубчатая	Муцинозная	Классическая
Тип желез	Иррегулярные, мелкие комплексы	Простые	Простые, сложные
Пиогенная реакция	Отсутствует	Присутствует	Присутствует
Тип роста	Инфильтративный	Экспансивный	Экспансивный
Тип стромы	Келоидоподобный	Обычный	Обычный
Лимфатическая инвазия	Присутствует	Отсутствует	Отсутствует
Венозная инвазия	Присутствует	Отсутствует	Отсутствует



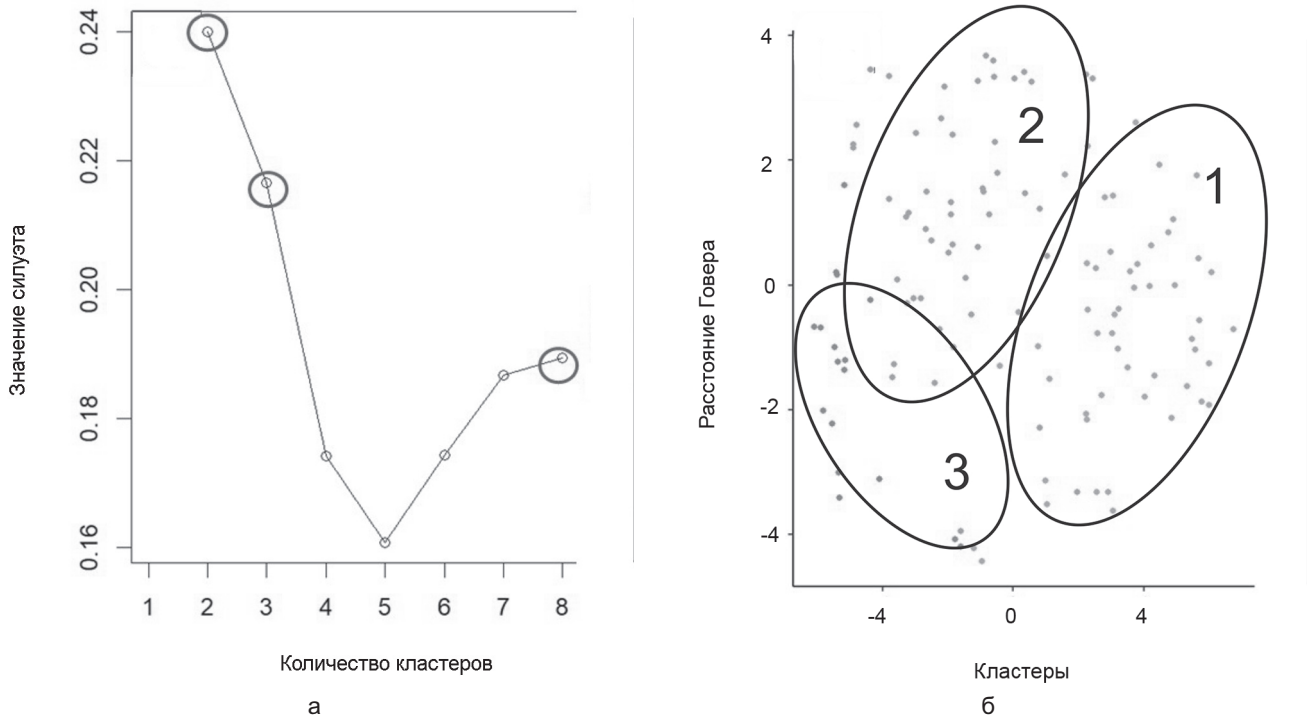


Рис. 2. Кластерный анализ: а — при разделении на 7 групп было выбрано три точки с наибольшим средним значением силуэта и сформировано три кластера; б — распределение первичных опухолей по кластерам

3. Пиогенный — в эту группу вошли классические аденокарциномы с левосторонней локализацией, состоящие из простых или сложных желез, с отсутствием лимфатической и венозной инвазии. Строма обычная, характерно наличие пиогенной реакции.

Для независимой оценки влияния паттерна на течение КРР случайным образом были отобраны 10 пациентов из каждой клинической стадии. Инфильтративный паттерн опухоли ассоциировался с самым коротким периодом беспрогрессивной (медиана — 0,5 года,  $p_{ir}=0,005$ ) и опухолеспецифической (медиана — 1,3 года,  $p_{ir}=0,005$ ) выживаемости (рис. 4). У пациентов с муцинозным паттерном роста прогрессия (медиана — 2,3 года) и летальный исход (медиана — 8,2 года) наступали значительно медленнее. Наиболее благоприятное течение заболевания наблюдали при пиогенном типе роста — более 50% пациентов остались живы на момент окончания наблюдения (9,9 года).

Таким образом, келоидоподобный тип стромы, отсутствие пиогенной реакции являются не только высокочувствительными и высокоспецифичными признаками опухолей с метастазами в лимфоузлах, но и, будучи характерными признаками инфильтративного кластера, связаны с неблагоприятным прогнозом.

Вероятность метастазирования опухоли — фактор, который важно учитывать при планировании хирургической тактики. Например, в Японии протоколы лечения на ранних стадиях КРР предусматривают эндоскопическое вмешательство с последующим гистологическим исследованием образования. Если при этом были выявлены факторы риска неблагоприятного течения заболевания (низкая степень дифференцировки опухоли, муцинозный или перстневидноклеточный гистологический тип, подслизистая инвазия более 1000 мкм, наличие лимфососудистой инвазии и выраженное опухолевое почкование), то на втором этапе лечения выполняют резекцию участка кишки, даже при успешном эндоскопическом удалении [17]. В западном мире схожий подход: наличие как минимум одного неблагоприятного гистологического признака (лимфососудистая инвазия, высокая степень злокачественности, опухолевое почкование) относит пациента в группу высокого риска и является показанием для радикальной операции [18, 19].

Тем не менее нередко после удаления опухолей с наличием неблагоприятных гистологических признаков патологии не находят метастазов в лимфоузлах. Н. Nozawa, Y. Tateishi, K. Nakadoi в своих работах установили, что оценка гистологических факторов риска

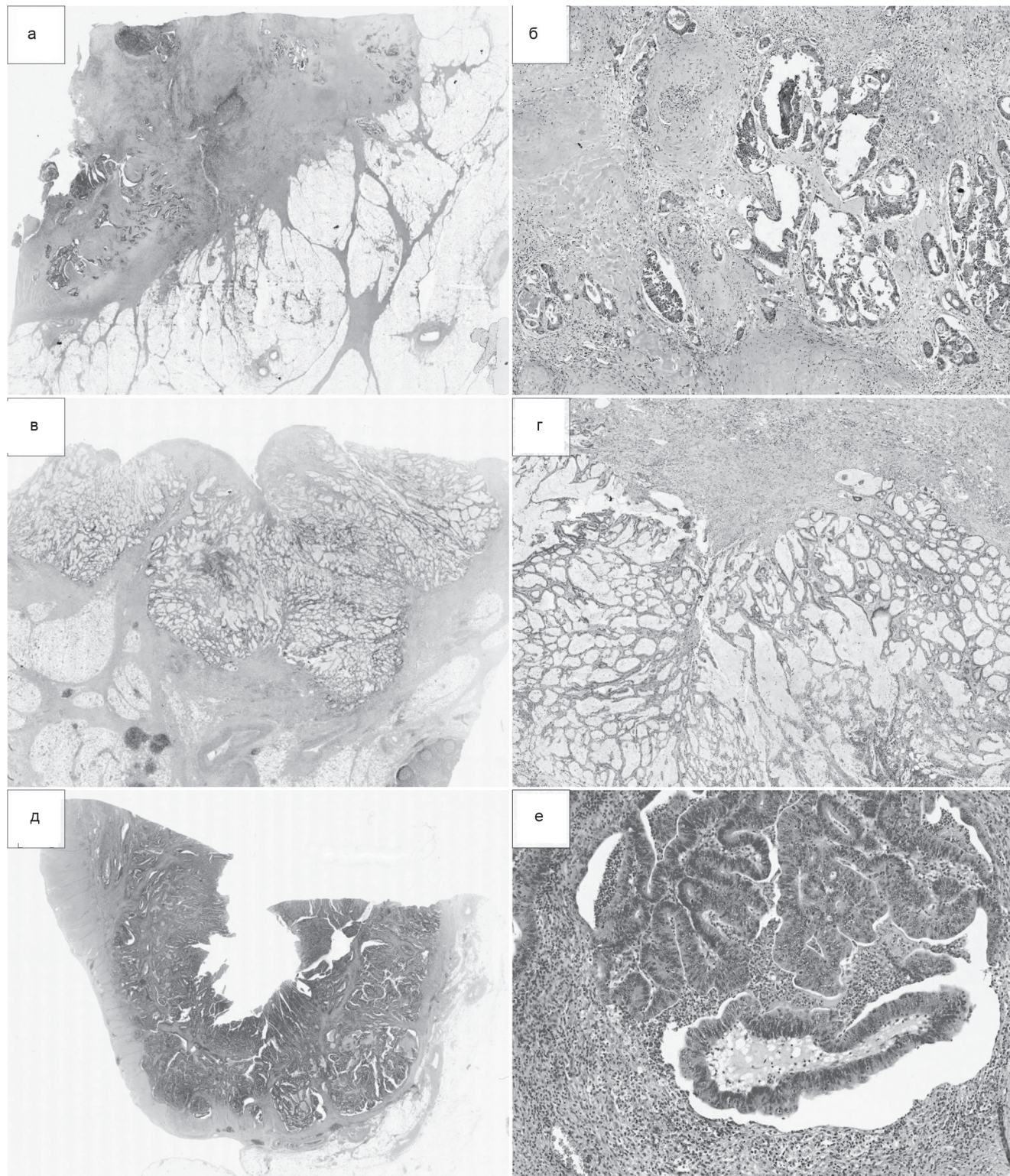


Рис. 3. Гистологические паттерны первичных опухолей (окраска гематоксилином и эозином; а, в, д — ув.  $\times 15$ ; б, г, е — ув.  $\times 50$ ): а, б — инфильтративный; в, г — муцинозный; д, е — пиогенный

не способствует выявлению пациентов с поражением лимфоузлов: частота обнаружения регионарных метастазов не отличалась при радикальных операциях с наличием и отсутствием предшествующего эндоскопического вмеша-

тельства [20—22]. Это свидетельствует о необходимости разработки более чувствительных гистологических критериев, которые позволили бы с высокими чувствительностью и специфичностью прогнозировать течение заболевания,

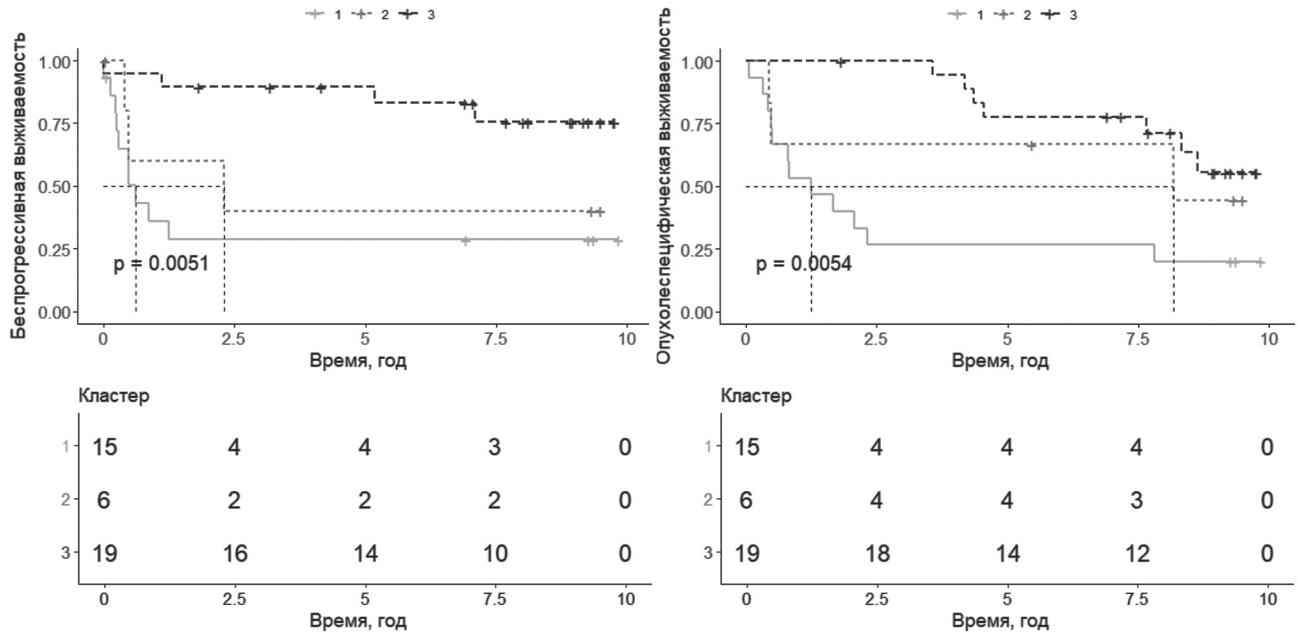


Рис. 4. Беспрогрессивная (А) и опухолеспецифическая (Б) выживаемость в группах пациентов с инфильтративным (1), муцинозным (2) и пиогенным (3) паттернами первичных опухолей

чтобы избежать объемных хирургических операций и последующих осложнений.

В научном мире такие попытки предпринимались неоднократно. Опухолевое почкование, наличие лимфатической инвазии и низкая дифференцировка желез в области инвазивного фронта описаны как наиболее достоверные предикторы наличия метастазов в лимфоузлах на ранних стадиях КРР [11—13]. Кроме того, в ряде публикаций отмечается важность глубины инвазии, размера опухоли, иррегулярной архитектуры опухолевых желез [9, 21, 23]. Среди гистологических типов КРР перстневидноклеточный и слизистый рак имеют наибольший риск метастазирования и характеризуются более неблагоприятным течением по сравнению с классической аденокарциномой [24, 25].

В данной работе было установлено, что категория  $pT \geq 3$ , венозная инвазия, инфильтративный рост и келоидный тип стромы чаще наблюдались у пациентов с регионарными метастазами. Пиогенная реакция, ОИЛ, экспансивный рост, обычный тип стромы, напротив, ассоциировались с отсутствием поражения лимфоузлов на момент операции. Среди перечисленных признаков тип стромы, пиогенная реакция и ОИЛ представляют особый интерес, так как их оценка возможна по биопсии, когда инвазивный фронт опухоли в материале отсутствует. Комплекс этих параметров позволяет с высокой точностью ( $AUC=82,6\%$ ) прогнозировать на-

личие регионарных метастазов, что может помочь определить оптимальную тактику лечения.

В доступной научной литературе отсутствует комплексный анализ влияния перечисленных гистологических признаков на возникновение регионарных метастазов, но они упоминаются по отдельности как факторы, влияющие на выживаемость. Т. Fuchs и J. Vauryen продемонстрировали, что при наличии ОИЛ в опухоли у пациентов с КРР прогрессия происходит медленнее [26, 27]. Промежуточный и незрелый типы стромы, отличающиеся наличием келоидоподобного матрикса, наблюдали в опухолях у пациентов с более коротким периодом опухолеспецифической выживаемости [28]. В исследовании H.Ueno и соавт. процент келоидоподобных волокон в строме учитывали при подсчете индекса эпителиально-мезенхимального перехода, который влиял на течение заболевания [29].

Таким образом, в данной работе впервые описан комплекс гистологических признаков первичных опухолей, которые: а) возможно определить по биопсии из образования без визуализируемого инвазивного фронта; б) влияют на прогноз течения заболевания; в) могут быть использованы для предсказания наличия метастазов в лимфоузлах, а следовательно, для более эффективного планирования объема операционного вмешательства.

## Выводы

1. Оценка наличия пиогенной воспалительной реакции, ОИЛ и определение типа стромы (обычный или келоидный) помогает с чувствительностью 68,2% и специфичностью 88,1% предсказать наличие метастазов в лимфоузлах на ранних стадиях заболевания.

2. По влиянию на течение заболевания можно выделить 3 гистологических паттерна первичных опухолей: инфильтративный, муцинозный и пиогенный. Инфильтративный паттерн опухоли ассоциирован с самым коротким периодом беспрогрессивной (медиана — 0,5 года) и опухолеспецифической (медиана — 1,3 года) выживаемости. У пациентов с муцинозным паттерном роста прогрессия (медиана — 2,3 года) и летальный исход (медиана — 8,2 года) наступают значительно медленнее. Наиболее благоприятное течение заболевания наблюдается при пиогенном типе роста.

## Контактная информация:

Рукша Ксения Геннадьевна — ассистент кафедры патологической анатомии.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 398-72-37.

## Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: К. Г. Р., А. С. П.

Сбор и обработка материала: К. Г. Р., Е. С. К., А. Ю. Т., Л. Ю. Г., А. Н. К., А. С. П.

Статистическая обработка данных: К. Г. Р.

Написание текста: К. Г. Р., А. С. П.

Редактирование: Д. А. Д., А. С. П.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394—424.
2. *Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2018 г. Минск: ГУ РНПЦ МТ; 2019. 261 с. Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by>. [Healthcare in the Republic of Belarus: offic. stat. rep. 2018. Minsk: GU RNPС МТ; 2019. 261 s. Available at: <http://minzdrav.gov.by>. (in Russian)]*
3. Ануфреенок И. В., Колядич Г. И., Кохнюк В. Т. и др. Рак ободочной кишки. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. Москва: Профессиональные издания; 2019. 616 с. [Anufreenok I. V., Kalyadzich G. I., Kahnuk V. T. et al. *Colon Cancer. Algorithms of diagnosis and management for malignant tumors.* Ed. O. G. Sukonko, S. A. Krasny. Moscow: Professionalnye izdaniya; 2019. 616 s. (in Russian)]
4. You Y. N., Baxter N. N., Stewart A., Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified? A nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann. Surg.* 2007; 245: 726—33.
5. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G. D. et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24(6): vi64—vi72.
6. Kim Y. W., Kim N. K., Min B. S. et al. The influence of the number of retrieved lymph nodes on staging and survival in patients with stage II and III rectal cancer undergoing tumor-specific mesorectal excision. *Ann. Surg.* 2009; 249: 965—72.
7. Kim H. J., Choi G. S. Clinical implications of lymph node metastasis in colorectal cancer: Current status and future perspectives. *Ann. Coloproctol.* 2019; 35(3): 109—17.
8. Glasgow S. C., Bleier J. I., Burgart L. J. et al. Meta-analysis of histopathological features of primary colorectal cancers that predict lymph node metastases. *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16(5): 1019—28.
9. Ishikawa Y., Akishima-Fukasawa Y., Ito K. et al. Histopathologic determinants of regional lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Cancer.* 2008; 112: 924—33.
10. Rasheed S., Bowley D. M., Aziz O. et al. Can depth of tumour invasion predict lymph node positivity in patients undergoing resection for early rectal cancer? A comparative study between T1 and T2 cancers. *Colorectal Dis.* 2008; 10: 231—8.
11. Yasuda K., Inomata M., Shiromizu A. et al. Risk factors for occult lymph node metastasis of colorectal cancer invading the submucosa and indications for endoscopic mucosal resection. *Dis. Colon Rectum.* 2007; 50: 1370—6.
12. Kaneko I., Tanaka S., Oka S. et al. Lymphatic vessel density at the site of deepest penetration as a predictor of lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum.* 2007; 50: 13—21.
13. Wada H., Shiozawa M., Katayama K. et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J. Gastroenterol.* 2015; 50(7): 727—34.
14. Oka S., Tanaka S., Nakadoi K. et al. Risk analysis of submucosal invasive rectal carcinomas for lymph node metastasis to expand indication criteria for endoscopic resection. *Dig. Endosc.* 2013; 25(2): 21—5.
15. Yasue C., Chino A., Takamatsu M. et al. Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions. *J. Gastroenterol.* 2019; 54(8): 708—17.
16. Nagtegaal I. D., Odze R. D., Klimstra D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020; 76(2): 182—8.
17. Oishi K., Ito T., Sakonishi D. et al. Cancer gland rupture as a potential risk factor for lymph node metastasis in early colorectal adenocarcinoma with deep submucosal invasion. *Histopathology.* 2020; 76(4): 603—12.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer version 2.2017. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. Rectal cancer version 3.2017. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf).
20. Nozawa H., Ishihara S., Fujishiro M. et al. Outcome of salvage surgery for colorectal cancer initially treated by upfront endoscopic therapy. *Surgery.* 2016; 159: 713—20.

21. Tateishi Y., Nakanishi Y., Taniguchi H. et al. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Mod. Pathol.* 2010; 23: 1068—72.
22. Nakadoi K., Tanaka S., Kanao H. et al. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27: 1057—62.
23. Goldstein N. S., Hart J. Histologic features associated with lymph node metastasis in stage T1 and superficial T2 rectal adenocarcinomas in abdominoperineal resection specimens. Identifying a subset of patients for whom treatment with adjuvant therapy or completion abdominoperineal resection should be considered after local excision. *Am. J. Clin. Pathol.* 1999; 111(1): 51—8.
24. Huguenot N., van de Velde C. J., de Wilt J. H., Nagtegaal I. D. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann. Oncol.* 2014; 25(3): 651—7.
25. Wu X., Lin H., Li S. Prognoses of different pathological subtypes of colorectal cancer at different stages: A population-based retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19(1): 164.
26. Fuchs T. L., Sioson L., Sheen A. et al. Assessment of tumor-infiltrating lymphocytes using international TILs Working Group (ITWG) System is a strong predictor of overall survival in colorectal carcinoma: A study of 1034 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2020; 44(4): 536—44.
27. Vayrynen J. P., Lau M. C., Haruki K. et al. Prognostic significance of immune cell populations identified by machine learning in colorectal cancer using routine hematoxylin & eosin stained sections. *Clin. Cancer Res.* 2020; 26(16): 4326—38.
28. Ueno H., Jones A. M., Wilkinson K. H. et al. Histological categorisation of fibrotic cancer stroma in advanced rectal cancer. *Gut.* 2004; 53(4): 581—6.
29. Ueno H., Shinto E., Kajiwara Y. et al. Prognostic impact of histological categorisation of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2014; 111(11): 2082—90.

Поступила 18.08.2020.

Принята к печати 03.09.2020.

## Читайте в следующих номерах:

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Давидовский С. В. и соавт. Особенности суицидального поведения среди жителей Минской области

### Лекции и обзоры

- ✓ Абаев Ю. К. Хороший доктор. Часть 13. Memento mori
- ✓ Бойко С. Л. и соавт. Комплаенс как условие эффективности и безопасности пероральной антикоагулянтной терапии пациентов с фибрилляцией предсердий

### Обмен опытом

- ✓ Андреева Н. Л. Ведение беременности при лимфомах



<sup>1</sup>С. А. КРАСНЫЙ, <sup>1</sup>Д. В. МИКУЛИЧ, <sup>1</sup>А. О. ХОРОВ, <sup>1</sup>С. В. ШИМАНЕЦ, <sup>2</sup>Н. С. ДЕРГАЧ, <sup>2</sup>С. В. КАЧУРА, <sup>2</sup>С. В. КОРЕНЬ

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>34-я центральная районная клиническая поликлиника Советского района г. Минска, Минск, Беларусь

*Представлен анализ собственных данных с обзором литературы, посвященный маммографическому скринингу, который может быть использован в качестве метода раннего выявления рака молочной железы. Установлена возможность проведения скрининга в Беларуси с целью выработки алгоритма диагностики заболеваний и патологических состояний молочных желез, выявленных при маммографии. Приводится анализ ситуации в Советском районе г. Минска и в Республике Беларусь в доскрининговый (2007—2011) и скрининговый (2012—2016) периоды.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, скрининг, маммография, микрокальцинаты, BI-RADS.

*The authors' own data has been analyzed and the results are presented with a review of literature on mammographic screening that can be used as a method for early detection of breast cancer. The possibility of screening in Belarus aiming at development of an algorithm for diagnosing diseases and pathological conditions of the breast identified by mammography has been established. We present an analysis of the situation in the Soviet District of Minsk and in the Republic of Belarus during the pre-screening (2007—2011) and the screening (2012—2016) periods.*

**Key words:** breast cancer (BC), screening, mammography (MG), microcalcines, BI-RADS.

HEALTHCARE. 2021; 3: 70—76.

### RESULTS OF PILOT BREAST CANCER SCREENING PROJECT

S. A. Krasny, D. V. Mikulich, A. O. Khorov, S. V. Shimanets, N. S. Dergach, S. V. Kachura, S. V. Koren

Рак молочной железы (РМЖ) последние десятилетия занимает одно из лидирующих мест среди онкологических заболеваний женской части населения во всем мире. Беларусь относится к группе стран с относительно низким уровнем заболеваемости и смертности: по данным ВОЗ, 52,6 заболевших и 12,2 умерших на 100 000 населения соответственно [1].

В Беларуси и близлежащих странах показатели заболеваемости находятся в пределах 50—60 на 100 000 женского населения, приведенного по возрастной структуре к мировому стандарту — World. Число вновь выявленных случаев РМЖ в 2017 г. составило 4616 заболеваний. Из этого числа 73,5% случаев были выявлены в ранних (I—II) стадиях опухолевого процесса. Грубый интенсивный показатель смертности в республике от злокачественных новообразований молочной железы в 2017 г. составил 23,9 на 100 000 женщин [2].

К концу 1980-х годов наблюдался рост заболеваемости и смертности как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Далее, по мере внедрения программ маммографического скрининга и улучшения прогноза выявленных случаев РМЖ в экономически развитых

странах Запада, произошли значительные изменения этих показателей с замедлением, а затем и снижением показателей смертности. В странах Восточной Европы и Латинской Америки, наоборот, продолжился рост заболеваемости и смертности [3—5].

В стратегии борьбы с РМЖ в настоящее время высока роль вторичной профилактики, то есть профилактического выявления опухолей молочной железы в той стадии, когда они могут быть излечены существующими методами лечения. В практику здравоохранения развитых стран прочно вошло понятие «скрининг», под которым подразумевается массовое периодическое обследование здорового населения с целью выявления скрыто протекающего онкологического заболевания [6—9].

РМЖ, диагностированный на ранних стадиях, характеризуется благоприятным прогнозом и высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости: при 0 и I стадиях 5-летний срок переживают 95—100% пациентов. Ранняя диагностика и адекватное лечение РМЖ с учетом биологических особенностей опухоли обеспечивают полноценную социальную реабилитацию пациенток [10].

Маммография остается основной составляющей скрининга. Рентгеномаммография как скрининговый тест была всесторонне изучена и оценена в рандомизированных испытаниях, в которых женщины с ранее диагностированным РМЖ были исключены из числа участников. Почти во всех испытаниях (7 из 8) показано, что эффект раннего обнаружения инвазивного рака проявляется через 5—7 лет от начала скрининга. Иными словами, снижение смертности от РМЖ происходит отсроченно даже при хорошо организованном и качественно проведенном скрининге. Позитивный эффект может проявиться и значительно позже, если женщины, участвующие в скрининге, моложе 50 лет [4, 10—13], как это наблюдалось в Шведском скрининге. По мере внедрения популяционных программ скрининга (в масштабах страны или региона) методики, разработанные в рандомизированных испытаниях, должны быть адаптированы к более сложной ситуации практического здравоохранения.

Существуют различные предложения об организации и методологии скрининга, кажущиеся на первый взгляд привлекательными, научно обоснованными и экономически выгодными.

С точки зрения Международного агентства по изучению рака (МАИР), РМЖ — «идеальная» опухоль для проведения популяционного скрининга. Это самая часто встречающаяся опухоль у женщин, особенно в возрасте старше 50 лет.

Постоянно и тщательно анализируя различные методы и предложения по массовому профилактическому обследованию женщин, МАИР и отдел рака ВОЗ рекомендуют только один тест, доказанный в 7 проспективных исследованиях, — маммографию (пленочную или, лучше, цифровую) у всех (безотносительно групп риска) женщин, входящих в «таргетную» когорту 50—69 лет [3].

Указания МАИР, основанные на 25-летнем опыте скрининга в Европе и Северной Америке, являются простыми и ясными:

- применяется один тест скрининга — маммография;
- обследование женщин повторяется каждые 2 года и на протяжении многих лет;
- обследуются и приглашаются на обследование все женщины в возрасте 50—69 лет (безотносительно принадлежности к группам риска);
- все приглашаемые к участию в скрининге женщины должны быть информированы о том,

что никакие другие скрининговые тесты, кроме маммографии (самообследование, физикальное обследование, ультрасонография и т. д.), не приводят к снижению смертности от РМЖ;

— в странах, в которых не практикуется общенациональный маммографический скрининг и стандартное лечение, не отмечено снижения смертности от РМЖ [3].

Несмотря на проведение таких широкомасштабных исследований за рубежом, при переносе их данных на население Беларуси остается ряд серьезных проблем.

До настоящего времени в маммологической практике нет устоявшихся общепризнанных алгоритмов диагностики патологии, выявленной в ходе маммографического скрининга. Методики предоперационной морфологической верификации зачастую недоступны для широкого круга пациенток, что приводит к росту количества диагностических секторальных резекций пропорционально увеличению числа скрининговых маммографий. Данные о чувствительности, точности и специфичности различных методов дооперационной биопсии непальпируемых опухолей сильно различаются у разных авторов [14, 15]. Четкие рекомендации по выбору оптимального способа верификации патологии, выявленной в ходе маммографического скрининга, до сих пор не разработаны. Ключевым и наиболее значимым в практическом плане является вопрос об определении показаний к оперативному лечению или динамическому наблюдению у пациенток с непальпируемыми опухолями молочных желез.

Цель настоящего исследования — разработать алгоритм диагностики заболеваний и патологических состояний молочных желез, выявленных при маммографии, и оценить результаты метода популяционного скрининга рака молочной железы на ограниченном контингенте населения Республики Беларусь для унификации подходов к обследованию пациенток с выявленной в ходе скрининговой маммографии патологии молочных желез.

### Материал и методы

Для проведения пилотного проекта скрининга РМЖ был выбран Советский район г. Минска. В пилотном проекте принимали участие женщины возрастной категории 50—69 лет (на момент начала двухлетнего раунда скрининга), закрепленные за поликлиниками Советского

района г. Минска, при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний и РМЖ в анамнезе. Метод скрининга РМЖ — скрининговая маммография. Местом проведения скрининговой маммографии выбраны УЗ «34-я центральная районная клиническая поликлиника Советского района г. Минска» и УЗ «30-я городская поликлиника Советского района г. Минска», оснащенные цифровым маммографическим рентгеновским аппаратом, а также необходимым штатом сотрудников (врачи-рентгенологи, рентген-лаборанты). В исследование вошли женщины, у которых в ходе маммографического скрининга выявлены изменения при маммографии. Кратность проведения маммографии — 1 раз в 2 года.

Исследование проводилось по разработанному методу пилотного скрининга РМЖ и состояло из двух раундов. Женщин, подлежащих скрининговой маммографии, в плановом порядке на основе равномерного потока приглашали на исследование. О дате проведения маммографии, преимуществах и недостатках скрининга РМЖ женщине сообщали по телефону, в письменном виде или при личном контакте с врачом поликлиники.

Маммограммы просматривали 2 врача-рентгенолога, обследованных женщин распределили на 5 групп согласно модифицированной шкале BIRADS:

- I — без патологии со стороны молочных желез;
- II — с доброкачественными образованиями в молочных железах;
- III — нуждающиеся в дообследовании;
- IV — при выявлении микрокальцинатов;
- V — с диагнозом РМЖ.

Критерии невключения женщин в исследование:

- женщины моложе 50 и старше 69 лет;

- женщины, проходящие обследование или лечение по поводу РМЖ и иной патологии молочных желез.

На базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова были проанализированы результаты скрининговой маммографии, выполнявшейся женщинам 50—69 лет (на момент начала скрининга), проживающим в Советском районе г. Минска, при отсутствии РМЖ в анамнезе.

Исследование проводилось в рамках государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограммы «Онкологические заболевания», задание 01.01 «Разработать и внедрить метод популяционного скрининга рака молочной железы в Беларуси и оценить его эффективность в пилотном проспективном исследовании».

### Результаты и обсуждение

С целью оценки соответствия основных эпидемиологических показателей по РМЖ в рамках скрининга и в стране в целом в сравнительном аспекте была проанализирована эпидемиологическая ситуация по заболеваемости РМЖ женщин в возрасте 50—69 лет, проживающих в Советском районе г. Минска и в Республике Беларусь за период 2007—2011 гг. (табл. 1, 2).

Так, относительная доля РМЖ в ранних стадиях (0 и I) за исследуемый период составила 26,8 в республике и 26,4% в Советском районе г. Минска. Более поздние (II, III и IV) стадии выявлялись в 73,2 и 73,6% случаев соответственно.

Проведено два раунда маммографического скрининга у женщин в возрасте 50—69 лет, проживающих в Советском районе г. Минска [16]. В первом раунде приняло участие 7730 женщин. Из числа обследованных первично 1-ю группу

Таблица 1

#### Число случаев РМЖ и распределение по стадиям женщин в возрасте 50—69 лет в Республике Беларусь

Год	Всего случаев	Стадии заболевания РМЖ, %			
		0—I	II	III	IV
2007	1812	25,1	45,4	22,6	6,2
2008	1803	29,0	45,7	19,6	5,3
2009	1847	24,9	50,0	19,5	5,4
2010	1989	27,2	46,4	18,9	7,1
2011	2003	27,5	47,7	18,4	6,2
ВСЕГО	9454	26,8	47,1	19,7	6,1



Таблица 2

**Число случаев РМЖ и распределение по стадиям женщин в возрасте 50—69 лет в Советском районе г. Минска**

Год	Всего случаев	Стадии заболевания РМЖ, %			
		0—I	II	III	IV
2007	52	26,9	32,7	32,7	7,7
2008	37	32,4	43,2	16,2	8,1
2009	43	20,9	41,9	27,9	9,3
2010	42	28,6	38,1	31,0	2,4
2011	34	23,5	50,0	20,6	2,9
ВСЕГО	208	26,4	40,4	26,4	6,3

составили 6284 (81,3%) женщины, 2-ю — 176 (2,3%), 3-ю — 1172 (15,1%), 4-ю — 44 (0,6%), 5-ю — 54 (0,7%).

При анализе случаев РМЖ в зависимости от стадии заболевания в ходе скрининга отмечается тенденция к увеличению числа вновь выявленных случаев РМЖ 0—I стадии в Советском районе по сравнению с доскрининговым периодом (табл. 2,3).

Как видно из представленных данных (см. табл. 1), у 41 женщины морфологически подтвержден РМЖ, у 2 (4,9%) женщин установлен неинвазивный рак (*in situ*), у 19 (46,4%) — I стадия, у 11 (26,8%) — II стадия заболевания. РМЖ на IV стадии заболевания выявлен у 3 женщин, что составило 7,3% от общего количества случаев.

Проанализированы результаты второго раунда, оценена его эффективность (ближайшие результаты).

Повторную скрининговую маммографию (второй этап пилотного скрининга РМЖ в Со-

ветском районе г. Минска среди женщин в возрасте 50—69 лет) прошли 1453 женщины из числа уже включенных ранее в скрининговую программу. Распределение обследованных женщин по группам представлено в табл.4.

За указанный период у 11,7% женщин из 1453, прошедших скрининговую маммографию повторно, обнаружены изменения на маммограмме. Показатель выявления РМЖ в исследуемой возрастной когорте при скрининге составил 0,55%. В целом опухолевый процесс на ранних (0 и I) стадиях выявлен у 5 женщин после скрининговой маммографии, что составляет 62,5% от всех выявленных случаев РМЖ. По результатам второго раунда маммографического скрининга не было выявлено ни одного случая РМЖ на IV стадии.

Распределение по возрасту (4 возрастные группы) подлежащих скрининговой маммографии, обследованных во время первого этапа скрининговой маммографии женщин, а также

Таблица 3

**Распределение вновь выявленных случаев РМЖ в ходе скрининговой маммографии**

Год	Число вновь выявленных случаев	Стадии опухолевого процесса									
		0		I		II		III		IV	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2012	12	1	8,4	6	50,0	1	8,4	2	16,6	2	16,6
2013	20	1	5,0	10	50,0	6	30,0	2	10,0	1	5,0
2014	9	0	0,0	3	33,4	4	44,4	2	22,2	0	0,0
ВСЕГО	41	2	4,9	19	46,4	11	26,8	6	14,6	3	7,3

Таблица 4

**Распределение обследованных женщин (второй этап) по группам и результаты скрининга**

Группа	Количество женщин в каждой группе	Количество подтвержденных случаев рака
1-я	1286 (88,5%)	—
2-я	34 (2,4%)	—
3-я	117 (8,1%)	1
4-я	5 (0,3%)	2
5-я	11 (0,7%)	4
ВСЕГО	1453	8

женщин с верифицированным РМЖ, представлено в табл. 5.

Внедрение метода комплексной диагностики патологии, выявленной при маммографическом скрининге у женщин 50—69 лет в организациях здравоохранения Беларуси, направлено на обнаружение опухоли на ранних (0 и I) стадиях. Кроме того, организация программы скрининга РМЖ даст возможность в долгосрочной перспективе снизить смертность от данной патологии в республике.

В результате полученных данных разработан алгоритм диагностики заболеваний и патологических состояний молочных желез, обнаруженных при маммографии, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на раннее выявление РМЖ и предопухолевых заболеваний молочных желез у женщин 50—69 лет. Для применения алгоритма используется следующий перечень необходимых медицинских изделий: цифровой рентгеновский маммограф; аппарат для ультразвуковой диагностики; набор инструментов для прицельной биопсии (трепан, тонкоигольной) молочных желез. Основным показанием для применения диагностических мероприятий являются патологические изменения молочных желез, выявленные при маммографии (категории BI-RADS 0, 2, 4, 5) у женщин 50—69 лет.

Технология использования метода содержит следующие рекомендации в зависимости от категории вероятности развития РМЖ. Маммограммы оцениваются двумя врачами-рентгенологами независимо друг от друга в соответствии с классификацией Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS):

- категория BI-RADS 0 — неполные данные, описанию не подлежат. Невозможно прийти к однозначному выводу по результатам визуализации. При технической невозможности выполнения качественной маммографии требует-

ся выполнение других методов лучевой диагностики;

- категория BI-RADS 1 — пациентки с отсутствием патологических изменений в ткани молочной железы; нет образований, нарушений архитектоники или подозрительных кальцинатов;

- категория BI-RADS 2 — пациентки с доброкачественными и/или неопухолевыми изменениями в молочных железах; маммограммы с доброкачественными изменениями без динамики в течение не менее 6 мес (выявленные изменения указываются в заключении);

- категория BI-RADS 3 — не применяется при скрининговой маммографии;

- категория BI-RADS 4 — пациентки с рентгенологическими признаками, подозрительными на РМЖ; необходима морфологическая верификация;

- категория BI-RADS 5 — вероятны злокачественные изменения; все выявленные признаки указывают на наличие РМЖ.

Врач-рентгенолог оценивает рентгеновскую плотность ткани молочной железы:

- тип a — (почти) полная жировая инволюция молочных желез;

- тип b — отдельные участки фиброзно-железистой ткани высокой плотности;

- тип c — неоднородная плотность молочных желез, которая может маскировать небольшие патологические образования;

- тип d — высокая плотность молочных желез, что снижает чувствительность метода.

В заключение по результатам анализа маммограмм выносятся одна (наиболее подходящая) категория BI-RADS и один (наиболее соответствующий) тип плотности молочных желез. В зависимости от категории BI-RADS маммографии определяется дальнейшая тактика.

При отсутствии на маммограммах патологических изменений (категория BI-RADS 1) выдается

Таблица 5

### Распределение обследованных женщин по возрасту в ходе скрининговой маммографии в Советском районе г. Минска

Возраст, лет	Подлежат обследованию	Количество женщин	
		обследовано	случаи РМЖ
50—54	5060 (23,4%)	2064 (26,7%)	3 (6,3%)
55—59	6225 (28,7%)	1963 (25,4%)	17 (35,4%)
60—64	6516 (30%)	2265 (29,3%)	14 (29,2%)
65—69	3869 (17,9%)	1438 (18,6%)	14 (29,2%)
ВСЕГО	21670 (100%)	6276 (100%)	48 (100%)

заключение с указанием даты и результатов маммографии, архивного номера маммограмм и рекомендуется очередная маммография через 2 года.

При выявлении на маммограммах изменений, требующих дополнительного обследования (категория BI-RADS 0), женщины направляются на пересмотр маммограмм и (или) выполнение прицельной диагностической маммографии. По результатам дополнительных диагностических мероприятий женщинам устанавливается категория BI-RADS 1, 2, 4 или 5.

Женщины, у которых в ходе маммографии определена категория BI-RADS 2, направляются на консультацию к врачу-онкологу для выполнения дополнительных диагностических мероприятий (ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лимфатических узлов, прицельная маммография одной молочной железы). При необходимости проводится тонкоигольная биопсия для цитологической верификации (в том числе под рентген- или ультразвуковым контролем). По результатам цитологического исследования решается вопрос о необходимости выполнения лечебно-диагностической секторальной резекции молочной железы. В случае, если хирургическое лечение в настоящее время не показано, рекомендуется наблюдение врача-онколога. Очередное маммографическое исследование рекомендуется через 2 года.

Диагностическая тактика при установлении категории BI-RADS 4 (выявленные изменения на маммограммах указывают на злокачественный процесс с вероятностью от 2 до 94%) включает консультацию врача-онколога, который проводит дополнительную диагностику в следующем объеме: ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лимфатических узлов, при необходимости пересмотр маммограмм, выполнение прицельной диагностической маммографии. Выполняется стереотаксическая биопсия (в том числе под рентген- или ультразвуковым контролем). При верификации злокачественного процесса осуществляются дополнительные диагностические мероприятия и лечение в онкологическом диспансере согласно алгоритмам диагностики и лечения злокачественных новообразований. В случае установления доброкачественного процесса рекомендовано наблюдение у онколога по месту жительства с обязательным рентген-контролем

(маммография) через 1 год или хирургическое лечение (лечебно-диагностическая секторальная резекция молочной железы).

При установлении категории BI-RADS 5 (вероятность злокачественных изменений более 95%) необходима консультация врача-онколога с дополнительной диагностикой в онкологическом диспансере согласно алгоритмам диагностики и лечения злокачественных новообразований.

Таким образом, внедрение метода комплексной диагностики патологии, выявленной в ходе маммографического скрининга в организациях здравоохранения Беларуси, позволит снизить затраты на системное лечение пациенток в результате выявления доли РМЖ на ранних (0 и I) стадиях, а также уменьшит количество выполняемых диагностических секторальных резекций.

Ведущим методом выявления РМЖ в Беларуси является клиническое обследование женщин с наличием симптомов заболевания (втяжение или выбухание на коже молочной железы, ее отечность, втяжение соска, кровянистые выделения из соска, пальпируемое уплотнение в железе, появление увеличенных подмышечных лимфатических узлов). Однако такое выявление обеспечивает диагностику раннего РМЖ (0 и I стадий) только в 25,0% от всех впервые выявленных случаев и практически не влияет на смертность от этого заболевания.

Анализ эпидемиологической ситуации по РМЖ продемонстрировал, что в доскрининговый период (2007—2011) не произошло улучшения диагностики ни в Советском районе г. Минска, ни в республике в целом, 0 и I стадии РМЖ выявлялись в среднем в 26,4 и 26,8% соответственно.

В то же время программы маммографического скрининга РМЖ, разработанные и активно применяемые в США и странах Западной Европы, позволили увеличить долю выявления ранних форм РМЖ (0—I стадии) до 80,0—95,0%, что привело к массовому использованию органосохраняющих методов лечения и снижению смертности от РМЖ через 10 лет на 25,0—30,0%. Скрининг РМЖ, проведенный в Советском районе г. Минска, позволил увеличить долю 0 и I стадий РМЖ до 51,3 в первом и до 62,5% во втором раунде скрининга. Следует отметить, что по сравнению с первым раундом, в котором IV стадия заболевания обнаружена

в 7,3% случаев, во втором раунде не было выявлено ни одного случая IV стадии РМЖ.

Комплексная диагностика патологии, выявленной при маммографическом скрининге у женщин в возрасте 50—69 лет в организациях здравоохранения Республики Беларусь, позволила обнаруживать опухоли на ранних (0 и I) стадиях, что способствовало эффективному лечению. Кроме того, организация программы скрининга РМЖ дает возможность в долгосрочной перспективе рассчитывать на снижение смертности от данной патологии в Беларуси.

В нашей стране накоплен небольшой опыт проведения скрининговых программ по выявлению РМЖ, а метод комплексной диагностики патологии, использованный в ходе маммографического скрининга, разработан впервые, что подчеркивает актуальность и практическую значимость данного исследования.

#### Контактная информация:

Красный Сергей Анатольевич — член-корреспондент НАН Беларуси, д. м. н., зам. директора по научной работе. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова.  
Агр. гор. Лесной, 223040, Минский р-н.  
Сл. тел. +375 17389-96-11.

#### Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009—2018 гг. Минск: Нац. б-ка Беларуси; 2019. 422 с. [Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. i dr. *Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of the Belarusian Cancer Register data for 2009—2018. Minsk: Nats. b-ka Belarusi; 2019. 422 s. (in Russian)*]
2. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Евмененко А. А., Левин Л. Ф. 25 лет против рака: успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси. Минск: ГУ РНМБ; 2016. 415 с. [Okeanov A. E., Moiseev P. I., Evmenenko A. A., Levin L. F. *25 Years Contrary Cancer. The Successes and Challenges of Cancer Control in Belarus. Minsk: GU RNMB; 2016. 415 s. (in Russian)*]
3. Perry N., Broeders M., de Wolf C. et al. *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Lyon; 2006.*
4. Amin A., Shriver C., Henry L. et al. *Breast cancer screening compliance among young women in a free access healthcare system. J. Surg. Oncol. 2008; 97: 20—4.*
5. Black W. *Randomized clinical trials for cancer screening: rationale and design consideration for imaging tests. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 3252—60.*
6. Boyle P. *Breast cancer control: signs of progress, but more work required. Breast. 2005; 17: 429—38.*
7. Hudis C. A. *Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. N. Eng. J. Med. 2007; 357: 39—51.*
8. Miller A. B., To T., Baines C. J. et al. *The Canadian National Breast Screening Study 1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow up. Ann. Intern. Med. 2002; 137: E305—15.*
9. Nystrom L., Andersson I., Bjurstam N. et al. *Long-term effect of mammography screening; updated overview of the Swedish randomized trials. Lancet. 2002; 359: 909—19.*
10. Shapiro S., Venet W., Strax P. et al. *Periodic screening for breast cancer. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1988.*
11. Moss S. M., Cuckle H., Evans A. et al. *Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow up: a randomized controlled trial. Lancet. 2006; 368: 2053—60.*
12. *National comprehensive cancer network: guidelines for treatment of cancer by site (2008). Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site) (accessed 15 December 2020).*
13. Rouzier R., Peron C., Symmans W. F. et al. *Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin. Cancer Res. 2005; 11: 5678—85.*
14. Yasunaga H., Ide H., Imamura T. et al. *Women's anxieties caused by false positives in mammography screening: a contingent valuation survey. Breast Cancer Res. Treat. 2007; 8: 235—44.*
15. Куликов Е. П., Рязанцев М. Е., Загадаев А. П. и др. Выбор лечебно-диагностической тактики при непальпируемых опухолях молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2013; 3—4: 23—6. [Kulikov E. P., Ryazantsev M. E., Zagadaev A. P. i dr. *The choice of treatment and diagnostic tactics for non-palpable breast tumors. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2013; 3—4: 23—6. (in Russian)*]
16. Микулич Д. В., Красный С. А., Шиманец С. В. Обоснование целесообразности проведения пилотного проекта скрининга рака молочной железы. Онкологический журнал. 2019; 2: 53—67. [Mikulich D. V., Krasny S. A., Shimanets S. V. *Rationale for the feasibility of a pilot breast cancer screening project. Onkologicheskiy zhurnal. 2019; 2: 53—67. (in Russian)*]

Поступила 19.01.2021.

Принята к печати 25.01.2021.



<sup>1</sup>В. А. ЯНУШКО, <sup>2</sup>И. П. КЛИМЧУК, <sup>3</sup>Г. Э. КОРДЗАХИЯ, <sup>3</sup>Ю. И. ХОХЛОВА

## ЯТРОГЕННАЯ ЭМБОЛИЯ ИНОРОДНЫМ ТЕЛОМ

<sup>1</sup>РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>4-я ГКБ имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

*Острая ишемия нижних конечностей определяется как быстро развивающееся или внезапное снижение перфузии, часто угрожающее жизнеспособности конечностей. Причина острой ишемии нижних конечностей в основном связана с артериальной тромбоэмболией, однако в ряде случаев причиной могут служить другие источники. Приводится клинический случай декомпенсированной ишемии нижней конечности, наступившей вследствие эмболии артериального русла инородным телом.*

**Ключевые слова:** эмболия, инородное тело, кардиохирургия, окклюзия, катетер.

*Acute ischemia of the lower extremities is defined as a rapidly developing or sudden decrease in perfusion often threatening the viability of the extremities. The lower extremities acute ischemia cause is mainly associated with arterial thromboembolism but other sources may also exist in some cases. This article describes a clinical case of the lower extremity decompensated ischemia that occurred after the arterial bed embolism caused by a foreign body.*

**Key words:** embolism, foreign body, cardiac surgery, occlusion, catheter.

HEALTHCARE. 2021; 3: 77—80.

IATROGENIC FOREIGN BODY EMBOLISM

V. A. Yanushko, I. P. Klimchuk, G. E. Kordzakhija, Yu. I. Khokhlova

В последнее десятилетие отмечается неуклонное увеличение количества и объема различных кардиохирургических вмешательств, расширяются показания к их применению, активно внедряются современные технологии, что позволяет выполнять операции все более сложному контингенту пациентов, развиваются новые направления (миниинвазивная хирургическая аритмология, радиочастотная денервация почечных артерий в лечении торпидных форм артериальной гипертензии (АГ)), бурно прогрессирует эндоваскулярная хирургия [1]. Все шире в практике специализированных центров используют технологии, корригирующие тяжелые расстройства гомеостаза. В то же время инвазивный характер указанных процедур может приводить к росту сосудистых осложнений, нередко опасных для жизни пациента.

Одной из актуальных проблем современной хирургии являются инородные тела ятрогенной природы в сердечно-сосудистой системе. Это обусловлено широким использованием внутрисосудистых зондов и катетерных устройств.

Так как эмболии инородными телами встречаются крайне редко, приводим собственное наблюдение.

Пациент В., 59 лет, госпитализирован в отделение сосудистой хирургии УЗ «4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко» с жалобами на мышечные боли в левой голени при физической нагрузке и в покое, покалывание и онемение в области стопы. Из локального статуса определялись похолодание и побледнение кожного покрова левой стопы, болезненность при пальпации мышц левой голени, ослабление пульса в подколенной области. Движения и чувствительность в левой стопе были сохранены, капиллярный пульс — до 4 с.

Данные лабораторного исследования: в крови высокий уровень С-реактивного белка (12,93 мг/л), фибриногена (7,59 г/л), Д-димера (579 мг/мл), МНО (4,17).

Диагностический поиск начали с ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов нижних конечностей. Слева выявлены окклюзивный тромбоз подколенной артерии (ПКА), передней большеберцовой артерии (ПББА), задней большеберцовой артерии (ЗББА) в верхней трети голени с коллатеральным заполнением в средней трети, окклюзия малоберцовой артерии (МБА). Данные УЗИ вен нижних конечностей без особенностей.

Выставлен диагноз «Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Тромбоз подколенно-берцового сегмента слева. Декомпенсированная ишемия левой стопы».

Из сопутствующей патологии у пациента ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз (01.03.2020), АГ II степени, риск 4. В мае 2020 г. пациенту проведено протезирование аортального и митрального клапанов, пластика трикуспидального клапана по Де Вега с использованием искусственного кровообращения.

19 июля 2020 г. согласно протоколу операции выполнен доступ из верхней трети левой голени. Обнаружен отек мышц голени, мышцы пропитаны геморрагическим отделяемым. Наблюдалась повышенная кровоточивость мягких тканей. Выделена левая подколенная артерия, атеросклеротически изменена, несжимаема, пульсации не наблюдается, в просвете пальпируется плотное образование. Выделены ПББА и ЗББА, плотные на ощупь, не пульсируют. Выполнена продольная артериотомия в области подколенной артерии, в просвете — тромбомассы. Взята биопсия. После извлечения тромбомасс обнаружено инородное тело диаметром до 1 см, белого цвета, в форме кольца. Получен центральный пульсирующий кровоток. В ЗББА катетер Фогарти не проходит, артерия окклюзирована. В ПББА катетер проходит до 25 см, извлечены тромбомассы, получен скудный ретроградный кровоток. Стенки подколенной артерии с геморрагиями, удалена атеросклеротическая бляшка, плотно прилежавшая к истонченной стенке артерии в области бифуркации. Наложена аутовенозная заплатка в области продольного дефекта подколенной артерии. После пуска кровотока обнаружены множественные дефекты стенки артерии в проекции наложения швов. Ввиду несостоятельности заплатки взята большая подкожная вена (БПВ) в нижней трети левой голени. Реверсирована и гидробужирована. Выполнено подколенное ПББА-шунтирование. ЗББА не пригодна для реплантации, отсечена и перевязана. Пущен кровоток. Анастомозы проходимы, герметичны, определяется отчетливая пульсация артерий и шунта в ране. Пульсация на ПББА дистально в области стопы не определяется. Под интраоперационной ультразвуковой навигацией кровоток не регистрируется. Выполнена ревизия ПББА на уровне нижней трети левой голени, не пульсирует, атеросклеротически

изменена. Выполнена поперечная артериотомия на ПББА. Катетер Фогарти проксимально проходит на всем протяжении, дистально — 15 см. Удалены тромбомассы, получен центральный пульсирующий кровоток. Ретроградный кровоток скудный. Учитывая отечность мышц левой голени, выполнена фасциотомия по латеральной и медиальной поверхностям.

На вторые послеоперационные сутки ввиду отрицательной динамики общего состояния пациента, нарастающей одышки, снижения транскутанной сатурации принято решение о дообследовании: экспресс-анализ на антитела к SARS-COV-2. С учетом результатов дообследования от 19.07.2020: IgM+ (положительный), IgG- (отрицательный) к SARS-COV-2 — пациента для дальнейшего наблюдения и лечения переводят в отделение реанимации терапевтического (инфекционного) профиля. В послеоперационном периоде осложнений со стороны артериальной реконструкции не было.

Инородное тело, извлеченное из подколенной артерии, представляет собой элемент аортальной канюли (рис. 1, 2), которую использовали интраоперационно во время протезирования аортального и митрального клапанов, пластики трикуспидального клапана по Де Вега.

Пациент выписан на 15-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства. Назначен прием статинов и антиагрегантов пожизненно.

Широкое распространение интраваскулярной катетеризации для диагностических и лечебных целей повлекло за собой увеличение количества специфических осложнений, связанных с катетеризацией артериального русла. К особо опасным осложнениям относятся случаи попадания инородных тел в сердечно-сосудистую систему [2—5].

Наиболее частыми причинами ятрогенных инородных тел сердечно-сосудистой системы являются фрагменты инфузионных катетеров, устанавливаемых в подключичной и бедренной областях, реже — фрагменты ангиографических зондов и их металлических проводников.

Оставаясь в просвете сосуда или полости сердца, катетерные эмболы вызывают массивные интракардиальные тромбозы, эмболии легочной артерии, тяжелые нарушения ритма, эндокардит, сепсис и даже перфорацию стенок сердца с гемоперикардом и возможной тампонадой сердца.



Рис. 1. Аортальная канюля



Рис. 2. Элемент аортальной канюли

L. C. Bemhardt и соавт. собрали сведения о 62 случаях потери катетеров в сосудистом русле. У 34 пациентов они были извлечены с благоприятным исходом. В 28 случаях попыток к удалению не предпринималось. В результате возникли тяжелые осложнения: 17 человек умерли от сепсиса, перфораций, тромбозов, аритмий или некроза миокарда [6].

Как правило, причинами фрагментации подключичных катетеров и миграция их фрагментов в сосудистое русло являются:

- нарушение правил эксплуатации катетеров средним медицинским персоналом (80%);
- дефекты техники установки и удаления катетеров (5%).

Миграция инородных тел в кровяное русло при прямых методах исследования сердечно-сосудистой системы и лечении пациентов составляют, по разным данным, от 0,1 до 0,36% [7, 8].

При проведении эксперимента на базе НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина было выявлено, что характер и частота осложнений зависят от длительности нахождения ятрогенного инородного тела в сердечно-сосудистой системе, и если в ранние сроки после эмболизации характерным осложнением является травматическое повреждение стенок сердца с развитием гемоперикарда, то в последующем акцент смещается в сторону септических осложнений [9].

Хирургическая эмболэктомия является эффективным методом лечения ятрогенных эмболий инородными телами. Применение эндоваскулярных методов экстракции ятрогенных инородных тел сердечно-сосудистой системы возможно на ранних сроках при отсутствии признаков септического процесса и при установке точной его локализации. Использование в более поздние сроки может привести к отрыву тромботических масс и/или генерализации септического процесса [10].

#### Контактная информация:

Климчук Иван Петрович — к.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии.  
4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко.  
Ул. Розы Люксембург, 110, 220089, г. Минск.  
Сл. тел: +375 17 286-19-52.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. П. К., Г. Э. К.  
Сбор и обработка материала: Г. Э. К., Ю. И. Х.  
Написание текста: И. П. К., Г. Э. К., Ю. И. Х.  
Редактирование: И. П. К., В. А. Я.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Von Segesser L. K. EACTS Presidential Address: the contraindications of today are the indications of tomorrow. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 43(4): 665–72.
2. Enrys J., Rubacek M., Podrabsky P. Percutaneous elimination of foreign bodies from the cardiovascular system. *CoretVasa.* 1985; 27(1): 35–46.
3. Savage T. M. The complication associated with the use of plastic intravenous catheter. *Resuscitation.* 1973; 2: 83–104.
4. Uvarov B. S., Sidorenko V. I. Failures, mistakes and complications of venous puncture catheterization. *Vestn. Surg.* 1980; 12: 106–12.
5. Blagitzko E. M., Kolomeitsev P. I., Liskovykh L. A., Nechaev S. I., Complications of connected vein catheterization and their prevention. *Surgery.* 1977; 5: 101–3.
6. Сотниченко Б. А., Желнов Е. Г., Фефелов Е. А. Инородные тела сердечно-сосудистой системы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2000; 4: 51–2. [Sotnichenko B. A., Zhelnov E. G., Fefelov E. A. Foreign bodies of the cardiovascular system. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2000; 4: 51–2. (in Russian)]
7. Дякин И. М., Науменко Т. Д., Швердин Н. Н. и др. Опасности и осложнения пункции и катетеризации подключичной вены у детей. *Хирургия.* 1977; 5: 101–3. [Dyakin I. M., Naumenko T. D., Sheverdin N. N. i dr. Dangers and complications of puncture and catheterization of the subclavian vein in children. *Khirurgiya.* 1977; 5: 101–3. (in Russian)]
8. Picard L., Sigiel M., Roland J. Extraction de corps étrangers intra-vasculaires par noue de catheterisme. *Technique Resultats — Indications.* 1976; 33(6): 1011–9.
9. Севастьянов А. В., Ларионов П. М., Беляев А. М. Катетерные эмболии сердца и сосудов (эксперимент). *Патология кровообращения и кардиохирургии.* 1999; 1: 32–6. [Sevastyanov A. V., Larionov P. M., Belyaev A. M. Catheter embolism of the heart and blood vessels (experiment). *Patologiya krovoobrashheniya i kardiokhirurgii.* 1999; 1: 32–6. (in Russian)]
10. Медведев А. П., Немирова С. В., Пичугин В. В. Открытая эмболэктомия в лечении массивной тромбоземболии легочных артерий. *Медицинский альманах.* 2013; 4: 1–4. [Medvedev A. P., Nemirova S. V., Pichugin V. V. Open embolectomy in the treatment of massive thromboembolism of the pulmonary arteries. *Meditsinskiy almanah.* 2013; 4: 1–4. (in Russian)]

Поступила 24.08.2020.

Принята к печати 09.09.2020.

#### Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402  
220007, г. Минск  
Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48  
E-mail: zdrav@tut.by  
С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)  
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.  
При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

#### Подписные индексы:

для организаций – 749122,  
для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская  
Верстка Н. Ф. Гелжец  
Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. К. Совкова

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 02.03.2021. Тираж 1167 экз. Заказ  
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».  
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.  
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.