

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

№ 5(890)/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

**Михневич Э. А., Павлович Т. П., Раевнева Т. Г., Хомец Д. О., Головкин Т. Г., Кручина Н. А.** Сроки развития гепатотоксичности при применении нестероидных противовоспалительных средств у пациентов с подагрой ..... 5

**Mikhnevich E. A., Pavlovich T. P., Rayeuneva T. G., Khomets A. D., Golovko T. G., Cruchina N. A.** Risk of drug induced liver injury from NSAIDs in patients with gout

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

### Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Алюшин С. Н., Скрягина Е. М., Дюсюмкеева М. И., Климух Д. А., Скрягин А. Е., Солодовникова В. В.** Факторы риска смерти пациентов с туберкулезом в отделении интенсивной терапии и реанимации ..... 11

**Доценко Э. А., Шолкова М. В., Грицева Е. С., Лосевич О. В.** Особенности медицинского интервью врача-терапевта приемного отделения многопрофильной больницы ..... 16

**Alyushin S. N., Skrahina A. M., Dzyusmikeyeva M. I., Klimuk D. A., Skrahin A. E., Solodovnikova V. V.** Risk factors for death of tuberculosis patients at intensive care units

**Dotsenko E. A., Sholkava M. V., Gritseva E. S., Lasevich V. V.** Features of physician medical interview at multispecialty hospital admission department

### Лекции и обзоры

### Lectures and Reviews

**Клюйко Д. А.** Спаечная болезнь брюшной полости и ее осложнения: современное состояние ..... 23

**Кубарко А. И., Бур Е. А.** Изменение скорости распространения пульсовой волны по артериальным сосудам при нарушении гемодинамики ..... 29

**Klyuiko D. A.** Adhesion disease of abdominal cavity and its complications: current state

**Kubarko A. I., Bur E. A.** Changes of pulse wave velocity in arterial vessels in disturbed hemodynamics

### Обмен опытом

### Sharing Experience

**Хурса Р. В.** Гемодинамический фенотип по параметрам артериального давления: опыт клинического применения ..... 37

**Тарендь Д. Т., Ниткин Д. М., Гапоненко А. Д., Милошевский П. В., Любечский С. А.** Лапароскопическая уретеролитотомия в лечении мочекаменной болезни ..... 52

**Филипович Е. К., Кудлач А. И.** Речь как интегральная психическая функция. Часть 1. Эффективность нейрометаболической терапии при расстройствах межполушарного взаимодействия у детей раннего и дошкольного возраста с нарушениями речи ..... 59

**Khursa R. V.** Hemodynamic phenotype by blood pressure parameters: experience of clinical application

**Tarend D. T., Nitkin D. M., Haponenka A. D., Milasheuski P. V., Liubetski S. A.** Laparoscopic ureterolithotomy in treatment of urolithiasis

**Filipovich E. K., Kudlatch A. I.** Speech as mental integral function. Part 1. possibilities of neuroprotective therapy in interhemispheric interaction disorders correction in children of early and preschool age with speech disorders

### Срочные публикации

### Urgent Publications

**Тризна Н. М., Колядич Ж. В., Жуковец А. Г., Козлова С. В., Казакевич Д. С., Волинец Н. Б.** Критерии оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с пострезекционными дефектами органов полости рта и глотки ..... 68

**Лях Е. Г., Исайкина Я. И., Новикова М. А., Жерносеченко А. А., Савич Ю. В., Фролова Р. Л.** Влияние характеристик матери и неонатальных параметров плода на количественные показатели образцов пуповинной крови ..... 74

**Trizna N. M., Kaliadzich Zh. V., Zhukavets A. G., Kozlova S. V., Kazakevich D. S., Volynets N. B.** Criteria for monitoring effectiveness of treatment and medical rehabilitation of patients with oral cavity and pharynx post-surgical defects

**Liakh H. G., Isaikina Ya. I., Novikova M. A., Zhernasechanka H. A., Savich Yu. V., Frolova R. L.** Impact of maternal and neonatal factors on cord blood sample quality

### **Дорогие коллеги!**

Исторический анализ факторов, обуславливающих прогресс науки, свидетельствует о том, что значение одних сохраняется неизменным на протяжении веков, тогда как других — меняется в зависимости от общественного уклада и научно-технического прогресса. Среди первых следует назвать, прежде всего, выдающихся ученых, которые всегда обеспечивали непрерывное поступательное движение исследовательской мысли.

Наука, как и искусство, является специфической формой деятельности, где все определяется качеством работы и мало что — количеством. Одна мысль ученого или гениальное произведение искусства могут на долгие годы изменить представления миллионов людей. И это единичное, высококачественное может сделать только выдающаяся личность. Количественная оценка труда исследователя бессмысленна и ничего не дает его характеристике как катализатора науки (В. К. Рентген — автор 15 статей, А. Эйнштейн — 30). Имя ученого должно ассоциироваться не с числом публикаций, а с новым словом в науке.

Можно утверждать, что значение коллектива исследователей как фактора прогресса науки в последние десятилетия значительно возросло. Однако Л. де Бройль, один из создателей квантовой механики, утверждал, что «этот факт не должен привести к переоценке индивидуальной работы в большинстве теоретических исследований... Самые решающие успехи науки в будущем, так же как они были и в прошлом, будут результатом индивидуальных усилий, потому что гениальное прозрение, даже в своей наиболее скромной форме, всегда по существу индивидуально».

Какое бы значение ни придавалось коллективу исследователей, нужно учитывать, что в центральном звене научной работы — формулировании крупной идеи, определении основных направлений ее развития и синтезе полученных данных, главная роль принадлежит выдающимся индивидуальным качествам руководителя. К. А. Тимирязев по этому поводу говорил: «Артельное... производство науки представляется мне таким же невозможным, как и подобное производство поэзии. В компании пишутся водевили, оперетты, смехотворные стихотворения, но едва ли такое литературное товарищество подарит миру «Фауста» или «Гамлета». Во всякой подобной ассоциации идея будет на одной стороне, а на другой лишь только исполнение. То объединяющее влияние, которое дает в известный момент направление научным исследованиям, — дело гения; только гений в науке дает право на руководство, только он внушает подчинение. Является Лавуазье, является Дарвин — и все, волей-неволей, охотно или, упираясь, протестуя или соглашаясь, идут по указанному пути».

Одна из опасностей, подстерегающих науку на пути прогресса, заключается в том, что руководителем научного учреждения назначается человек из «околонаучной» сферы или работавший в другой области науки и не имеющий соответствующего опыта, тогда как признанные ученые отстраняются от руководства. Назначение на высокую научную должность автоматически возносит такого руководителя в ранг «крупного ученого» и он начинает «управлять» отраслью науки, которой раньше не занимался. Высокое положение и большие возможности создают формальные условия для создания научной школы, однако значение таких «школ» невелико. Новых оригинальных идей практически нет, цели и устремления малозначимы, поскольку действующий патернализм самостоятельности не предусматривает, а конформизм делает независимое мышление непрактичным. В этом причина того, что на съездах и конференциях дискуссий нет, а вместо них читаются установочные лекции ведущих руководителей. Деятельность таких «поверхностно-активных ученых» отрицательно сказывается на развитии науки.

Намечая перспективы развития науки, часто ориентируются на такие понятия как «приоритетное направление», «актуальная проблема», упуская из виду, что эти «направления» и «проблемы» не приходят откуда-то в порядке директивы, а выдвигаются талантливыми учеными, за ними всегда стоит конкретное лицо. В результате недостаточного внимания к определяющей роли индивидуального таланта, центром того или иного направления исследований становится не ученый-новатор, вокруг которого надо создавать научный коллектив, а «актуальная проблема», под которую отводится лаборатория, пусть даже с уникальным оборудованием и квалифицированными сотрудниками. Исследования, выполняемые в таких коллективах, как правило, имеют не столько новаторский характер, сколько «детализирующий» и «расширяющий», может и важные в практическом отношении, но всегда лишь повторяющие известные научные положения.

Эффективная отдача от научных исследований может быть только в том случае, если финансовые средства вкладываются не просто в «актуальную проблему» или «приоритетное направление», а в конкретного ученого, и чем он крупнее, тем больше будет отдача. Для этого нужно хорошо знать и ценить тех, кого стоит субсидировать.

Зам. главного редактора  
профессор



Ю. К. Абаев



<sup>1</sup>Э. А. МИХНЕВИЧ, <sup>1</sup>Т. П. ПАВЛОВИЧ, <sup>2</sup>Т. Г. РАЕВНЕВА, <sup>1</sup>Д. О. ХОМЕЦ, <sup>3</sup>Т. Г. ГОЛОВКО, <sup>3</sup>Н. А. КРУЧИНА

## СРОКИ РАЗВИТИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь,  
<sup>3</sup>11-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Определить сроки формирования лекарственно-индуцированных повреждений печени (ЛИПП) и значение минимальной гипертрансаминаземии (МГТА) — превышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 2 норм при приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у пациентов с подагрой.

**Материал и методы.** Критерии включения в исследование: наличие подагры (критерии АКР, 1977), исходно нормальный уровень АЛТ крови; повышение уровня АЛТ в процессе лечения НПВС. Критерий исключения — наличие известного заболевания печени. Включенные в исследование пациенты разделены на 2 группы: пациенты с МГТА ( $n=101$ ) и пациенты с ЛИПП ( $n=88$ ).

**Результаты.** Длительность приема НПВС составила: в группе с МГТА — 8 [5—10] сут, в группе с ЛИПП — 10 [6—14] сут. При сравнении длительности лечения НПВС выявлена статистически значимая разница между группами ( $U=3236$ ,  $p<0,001$ ). При проведении ROC-анализа установлено, что прием НПВС в группе пациентов с подагрой в дозах, выше терапевтических, менее 11 сут снижает вероятность развития ЛИПП ( $AUC=0,64\pm 0,04$ ,  $p=0,010$ ,  $S=47,7\%$ ,  $Sp=82,2\%$ ,  $OR=4,21\pm 95\%$ ,  $CI=3,38—5,24$ ).

**Заключение.** МГТА формируется в срок до 11 сут приема НПВС в дозах, выше средних, у пациентов с подагрой, вероятность развития ЛИПП возрастает при превышении данного срока. В этой связи целесообразно избегать пролонгированных курсов приема высоких доз НПВС и ограничиваться 10 сут. Группу пациентов с МГТА следует рассматривать как группу риска развития ЛИПП при назначении НПВС.

**Ключевые слова:** подагра, нестероидные противовоспалительные средства, минимальная гипертрансаминаземия, лекарственно-индуцированные поражения печени.

*The drug induced liver injury (DILI) in patients under nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is more frequently presented by hepatocellular damage when the serum alanine aminotransferase (ALT) level exceeds 2 times (or more) the upper limits of the norms.*

**Objective.** To define the terms of DILI development and the value of minimal hypertransaminasemia (MHTE) (when the serum ALT exceeds the upper limit of the norm up to twice) in patients with gouty arthritis (GA) under NSAIDs.

**Materials and methods.** At the onset of a gout attack, all patients had normal basal serum ALT got elevated after starting NSAIDs therapy. No pre-existing liver impairment was registered. The patients were divided into 2 groups according to the serum ALT changes after the NSAIDs treatment: patients with MHTE ( $n=101$ ) and those with DILI ( $n=88$ ).

**Results.** The mean duration of the NSAIDs therapy in the groups made 8 (5—10) days in the MHTE group and 10 (6—14) days in the DILI group. A statistically significant difference ( $U=3236$ ,  $p<0.001$ ) was revealed between the groups when comparing the NSAIDs treatment duration. The ROC analysis showed that the DILI development probability decreased in the GA patients taking NSAIDs in high doses during less than 11 days ( $AUC=0.64\pm 0.04$ ,  $p=0.010$ ,  $S=47.7\%$ ,  $Sp=82.2\%$ ,  $OR=4.21\pm 95\%$ ,  $CI=3.38—5.24$ ).

**Conclusion.** Our study showed that MHTE developed in the period less than 11 days of the high dose NSAIDs treatment with DILI being likely to occur during a more prolonged treatment. MHTE group may be considered as a risk group for DILI development.

**Key words:** gout, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, minimal hypertransaminasemia, drug induced liver injury.

HEALTHCARE. 2021; 5: 5—10.

RISK OF DRUG INDUCED LIVER INJURY FROM NSAIDS IN PATIENTS WITH GOUT

E. A. Mikhnevich, T. P. Pavlovich, T. G. Rayeuneva, D. A. Khomets, T. G. Golovko, N. A. Cruchina

Токсические воздействия факторов внешней среды на печень известны с древнейших времен. Уже в древнеегипетской фармакопее перечислены многие растительные лекарства. Знания о токсикологии передавались из поколения в поколение в семьях знахарей, от учителя к ученику и применялись на практике не всегда на благо человека. Сегодня гепатотоксичность трав, грибов, ядов змей также актуальна.

В настоящее время особенно пристальное внимание специалистов привлечено к гепатотоксичности лекарственных препаратов, трав и пищевых добавок. Формально к гепатотоксичным факторам внешней среды можно отнести и алкоголь. Однако в силу особой социальной значимости подагры это заболевание традиционно рассматривается отдельно.

Токсические повреждения печени существенно распространились в последние десятилетия. Однако разобщенность информации по разным разделам медицины затрудняет изучение токсических повреждений печени.

Для купирования подагрического артрита (ПА) чаще других противовоспалительных препаратов в нашей стране назначают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). При учете противопоказаний у пациентов без серьезной коморбидной патологии их применение является высокоэффективным и одновременно безопасным [1]. Тем не менее в клинической практике чаще приходится сталкиваться с затяжными и хроническими формами ПА, требующими более длительного применения противовоспалительных средств, в том числе НПВС. В связи с этим обращают на себя внимание участвовавшие случаи повышения концентрации печеночных ферментов в крови у пациентов при применении НПВС. И это несмотря на то, что при ПА НПВС не применяют длительно, как при остеоартрозе или ревматоидном артрите, а только до разрешения атаки.

Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП) (Drug Induced Liver Injury — DILI) наблюдаются у пациентов, принимающих лекарственные средства, при этом НПВС занимают второе место после антимикробных средств как причина ЛИПП [2]. В списке категории А, что определяется количеством официальных сообщений о гепатотоксичности и максимальный показатель составляет более 50 сообщений, находятся ибупрофен, нимесулид и сулиндак

[3]. К наиболее частым причинам ЛИПП с летальным исходом также относят НПВС, в частности диклофенак.

Выделяют 2 типа ЛИПП: дозозависимые и идиосинкразические, острые и хронические, с преимущественным поражением гепатоцитов, холангиоцитов, сосудистого эндотелия [4,5]. Дозозависимые ЛИПП обусловлены характерной для препарата гепатотоксичностью при превышении дозы и являются предсказуемыми, как, например, в случае с парацетамолом. Идиосинкразические реакции обусловлены развитием наследственно обусловленной чувствительности к лекарственному средству, являются непредсказуемыми и наиболее изучены и характерны для диклофенака.

Согласно рекомендациям 2019 г., ЛИПП можно заподозрить в следующих случаях: при бессимптомном повышении аланинаминотрансферазы (АЛТ)  $\geq 5 \times$  верхний предел нормы (ВПН), повышении активности щелочной фосфатазы (ЩФ) более 2 ВПН либо повышении активности АЛТ более 2 ВПН в сочетании с повышением уровня общего билирубина [6]. Для определения варианта ЛИПП рекомендуется определение показателя R — отношение активности АЛТ (кратность к ВПН) к ЩФ (кратность к ВПН). При гепатоцеллюлярном варианте ЛИПП концентрация АЛТ — более 2 ВПН, ЩФ — менее 2 ВПН, что дает  $R \geq 5$ . При холестатическом варианте ЛИПП —  $R \leq 2$ , уровень ЩФ — более 2 ВПН, АЛТ — менее 2 ВПН. Смешанный вариант характеризуется повышением активности как ЩФ, так и АЛТ более 2 ВПН при R от 2 до 5. Большую часть поражений печени при применении НПВС составляет гепатоцеллюлярный вариант [7]. Кроме этого, риск прогрессирования печеночной недостаточности и фатальный исход более высоки при гепатоцеллюлярном варианте, чем при холестатическом.

В то же время значение минимальной гипертрансаминаземии (МГТА), когда превышение содержания АЛТ крови составляет менее 2 ВПН, в настоящее время не ясно. Тем не менее при коротком периоде приема НПВС, что имеет место при подагре, МГТА можно рассматривать как начальный период в развитии ЛИПП.

Цель исследования — определить длительность приема НПВС в формировании ЛИПП при приеме НПВС у пациентов с подагрическим артритом и значение МГТА.

### Материал и методы

В ретроспективное исследование были включены 738 пациентов, страдающих подагрой, и госпитализированных в отделение ревматологии УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска в период с 2012 по 2017 г. Из них выделены 189 (25,6%) пациентов, у которых в ходе лечения НПВС наблюдалось любое повышение концентрации АЛТ в крови.

Критерии включения в исследование: наличие суставной подагры (критерии АКР, 1977) [8], исходно нормальный уровень АЛТ (у женщин — 35 МЕ/л, у мужчин — 40 МЕ/л), применение НПВС в течение всего периода наблюдения, повышение концентрации АЛТ в крови в процессе лечения НПВС и ее нормализация или тенденция к ней после прекращения или коррекции лечения.

Критерии исключения: наличие известного заболевания печени с синдромом цитолиза, применение других противовоспалительных средств за период наблюдения.

Лечение НПВС назначалось врачами общей практики на амбулаторном этапе или пациентами самостоятельно, продолжалось в стационаре. Применяемые пациентами НПВС отражены в табл. 1. Для монотерапии в группе ЛИПП в 3 случаях из «других НПВС» применялись ибупрофен, аркоксиа и этодолак. Комбинации НПВС означали применение их в течение всего периода наблюдения. Применение НПВС осуществлялось в сроки от 3 до 22 сут.

Обследование пациентов на амбулаторном и стационарном этапах включало общеклинические методы, биохимический анализ крови с определением концентрации АЛТ в ходе лечения НПВС (до 3 раз), другие показатели фун-

кционального состояния печени. Гепатоцеллюлярный вариант ЛИПП определяли согласно классификационным критериям DILI, по возрастанию уровня АЛТ в крови более 2 ВПН с учетом относительно короткого периода приема НПВС. Концентрация ЩФ не определялась на начальном этапе лечения у всех пациентов с повышенными концентрациями АЛТ, в связи с чем значение R концентраций АЛТ и ЩФ не было включено в работу. Исследовали кровь на наличие вирусных гепатитов. Всем проводили ультрасонографию печени. Дополнительные исследования осуществляли при необходимости, для уточнения коморбидной патологии.

Включенных в исследование пациентов разделили на 2 группы: пациенты с МГТА (n=101) при увеличении концентрации АЛТ в крови менее 2 ВПН; пациенты с ЛИПП (n=88) при повышении концентрации АЛТ в крови более 2 ВПН. Группы по возрасту и полу однородны (p>0,05) (табл. 2).

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с использованием программы STATISTICA 10.0. Для сравнения показателей в двух независимых группах применяли непараметрический критерий Манна—Уитни. Оценивали различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера и критерия соответствия  $\chi^2$ . Статистическую значимость различий принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% (p<0,05). Для определения референтного интервала использовали ROC-анализ. Отношение шансов высчитывали с учетом  $\pm 95\%$  ДИ (OR,  $\pm 95\%$  CI).

Таблица 1

#### Распределение пациентов в зависимости от применяемых НПВС

Название НПВС	Пациенты с МГТА	Пациенты с ЛИПП
Монотерапия:	83 (82,18%)	56 (63,63%)
диклофенак	48 (47,52%)	43 (48,86%)
нимесулид	16 (15,84%)	7 (7,95%)
ацеклофенак	2 (1,98%)	3 (3,41%)
мелоксикам	9 (8,91%)	0 (0,0%)
другие	8 (7,92%)	3 (3,41%)
Комбинирование НПВС:	18 (17,82%)	32 (36,36%)
Диклофенак + нимесулид	9 (8,91%)	15 (17,05%)
диклофенак + мелоксикам	5 (4,95%)	9 (10,23%)
диклофенак + кеторол	0 (0,0%)	4 (4,55%)
диклофенак + другие	2 (1,98%)	0 (0,0%)
нимесулид + другие	2 (1,98%)	4 (4,55%)

## Характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с МГТА	Пациенты с ЛИПП	Достоверность различий
Мужчины	91 (90,1%)	83 (94,32%)	Ns
Возраст, лет	55 [49–50]	54 [44–59]	Ns
Базовая концентрация АЛТ в крови, МЕ/л	35 [26–49]	38 [29–40]	Ns
Дозы НПВС, выше средних, весь период лечения	66 (65,35%)	86 (97,73%)	F=0,2; p>0,001

## Результаты и обсуждение

В группе пациентов с ЛИПП наблюдались следующие уровни повышения АЛТ в крови (выраженность цитолитического синдрома): у 81,8% (n=72) от 2 до 3 ВПН; у 5,7% (n=5) — от 3 до 5 ВПН; у 3,4% (n=3) — более 5 ВПН. После применения НПВС среднее значение АЛТ в крови составило 89 [79–109] МЕ/л. Таким образом, повышение активности АЛТ у большинства пациентов было слабо выражено, только у 3 пациентов обнаружена умеренная степень активности.

В исследуемой группе с МГТА превышение АЛТ в крови более 50% от нормы было у 50,5% (n=51) пациентов, медиана значения АЛТ — 51[47–57] МЕ/л.

Пациенты, у которых активность АЛТ превысила более 2 ВПН, принимали весь период лечения дозы НПВС выше средних и составили 97,7%. При МГТА данный показатель статистически ниже — 65,3% (F=0,2; p<0,001), что может объяснить более низкую активность цитолиза, чем в группе пациентов с ЛИПП. С другой стороны, в группе пациентов с ЛИПП чаще применялась комбинация двух разных НПВС ( $\chi^2=8,3$ ; p<0,01), а в группе МГТА — монотерапия НПВС (p<0,01). Интересно, что диклофенак является преобладающим лекарственным средством как для монотерапии в обеих группах, так и в комбинированной терапии из двух НПВС и составляет более 40% назначений.

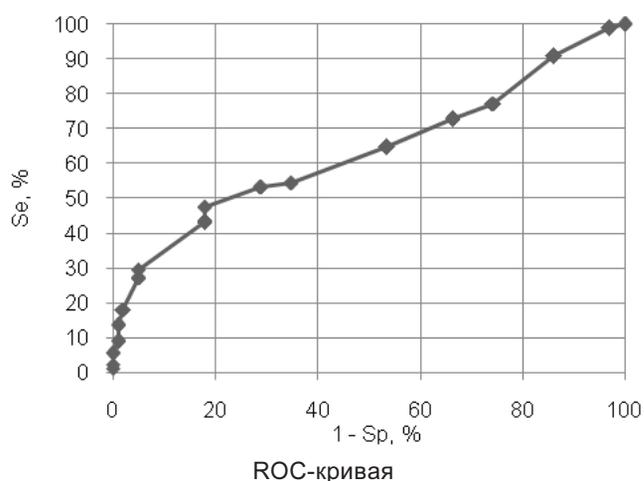
Что касается клинических проявлений, желтушность склер наблюдалась у 2 пациентов с гипербилирубинемией более 2 ВПН, к выписке у одного пациента концентрация билирубина в крови нормализовалась, у второго приблизилась к норме (23 ммоль/л). При выписке показатели цитолиза нормализовались у 46,6% (n=41) пациентов, а у остальных снизились, достигая менее 2 ВПН, и это несмотря на то, что максимальный срок госпитализации составил 14 сут. В связи с этим гепатотоксичность,

связанную с приемом НПВС при лечении пациентов с ПА, можно рассматривать как дозозависимую и предсказуемую.

Длительность приема НПВС в группе с МГТА составила 8 [5–10] сут, в группе с ЛИПП — 10 [6–14] сут. При сравнении длительности лечения НПВС выявлены статистически значимые различия между группами (p<0,001).

При проведении ROC-анализа установлено, что прием НПВС в группе пациентов с подагрой в дозах, выше терапевтических менее 11 сут снижает вероятность развития ЛИПП (AUC=0,64±0,04; p=0,010; S=47,7%; Sp — 82,2%; OR — 4,21; ±95% CI — 3,38–5,24) (рисунок).

Проведенное ретроспективное исследование позволило продемонстрировать сроки развития гепатоцеллюлярной гепатотоксичности при повышении активности АЛТ более 2 ВПН при применении НПВС у пациентов с ПА в относительно короткие сроки их применения. Итак, прием пациентами НПВС более 10 сут в дозах, выше средних, увеличивает вероятность развития ЛИПП более чем в 4 раза. Несмотря на отсутствие конкретных исследований при подагре, канадские эксперты в своей клинической практике не советуют назначать более 10 сут НПВС пациентам с ПА с учетом противопоказаний и применения



повышенных доз [9]. Такая экспертная оценка, не основанная на статистических данных, в нашей работе нашла свое статистическое подтверждение.

Наиболее часто в исследовании назначали диклофенак как в монотерапии, так и в комбинации с другим НПВС. В крупномасштабном популяционном исследовании, в котором участвовали 17 289 пациентов, принимавших диклофенак по разным причинам, повышение активности аминотрансфераз более 3 ВПН наблюдалось у 3,1% в первые 6 мес лечения [10]. Чаще всего диклофенак-индуцированная гепатотоксичность развивалась при применении доз от 150 мг в сутки и выше [11,13]. Нимесулид пациенты принимали значительно реже, чем диклофенак. Нимесулид эффективен при подагре, так как его высокая биодоступность позволяет уже через 30 мин достичь 25% от максимальной концентрации, что проявляется облегчением симптоматики [12]. Тем не менее в Финляндии, а затем в Испании и Ирландии препарат был изъят с рынка из-за высокой гепатотоксичности. Так, ЕМЕА (European Medicines Agency) рекомендовало странам Европы ограничить применение нимесулида до 15 сут в дозе 100 мг в день. В то же время нимесулид остается самым популярным НПВС в Италии и России. Когортное крупномасштабное исследование, проведенное G.Traversa и соавт., включившее 400 000 участников, показало, что суммарная частота осложнений со стороны печени при приеме НПВС составила 29,8 случая на 100 000 населения [14]. Индивидуальная частота серьезных осложнений со стороны печени при приеме нимесулида достигала 35,3 случая на 100 000 населения, при приеме диклофенака — 39,2, кеторола — 66,8, ибупрофена — 44,6 случая на 100 000 населения. В связи с этим был сделан вывод, что прием нимесулида ассоциирован с небольшим повышением риска гепатотоксичности. В исследованиях отмечается, что мелоксикам может вызвать развитие гепатотоксичности в сроки от 13 до 24 сут приема, целекоксиб — от 16 до 23 сут, этодолак — от 166 до 216 сут. В нашем исследовании ЛИПП появлялись в сроки от 3 до 22 сут.

Пациентам с подагрой с учетом максимального болевого и воспалительного синдромов врачи назначают, как правило, высокие дозы НПВС, иногда комбинируя пероральный и парентеральный способы введения на начальном

этапе (первые 3 сут, максимально 5 сут) с последующим постепенным снижением. Назначение доз НПВС, превышавших средние суточные, или комбинация двух НПВС осуществлялись весь период лечения у подавляющего большинства пациентов с ЛИПП (97,7%). Кроме этого, пациенты с подагрой самостоятельно превышают дозы НПВС вопреки рекомендациям врачей. Так, у пациентов в группе с ЛИПП суточные дозы диклофенака достигли 400 мг в сутки, нимесулида — 600 мг в сутки. Кроме приема высоких доз, изучаются и уточняются другие факторы риска развития гепатотоксичности при применении лекарственных средств [6]. Пациенты с подагрой могут относиться к группе повышенного риска развития гепатотоксичности по нескольким известным аспектам. Кроме демографических показателей (пол, возраст), злоупотребление алкоголем является неотъемлемой характеристикой пациентов с подагрой [15]. Также значительный процент коморбидности у пациентов с подагрой включает избыточный вес или ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию, сердечно-сосудистую патологию. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) ассоциируется с ожирением и метаболическим синдромом при подагре и гиперурикемии и может быть predisposing фактором ЛИПП [16]. Более того, нагрузку на печень увеличивает прием лекарственных средств для лечения коморбидности. Поэтому пациенты с НАЖБП могут быть в группе высокого риска развития ЛИПП при назначении им гепатотоксичных лекарственных средств [17]. Все это требует дополнительных исследований.

Что касается МГТА, на сегодняшний день выделение группы пациентов с МГТА и сравнение с группой пациентов с ЛИПП позволило обнаружить разницу в длительности применения НПВС всего в 1 сут. В то же время, если добавить более частое применение как высоких доз НПВС в течение всего периода лечения, так и комбинации двух НПВС, можно предположить, что группа пациентов с МГТА могла бы перейти в группу с более высокой активностью цитолиза. С учетом достаточно высокой доли ЛИПП среди пациентов с ПА, принимающих НПВС, целесообразно мониторировать показатели функционального состояния печени, особенно при наличии нескольких факторов риска развития их гепатотоксичности.

## В ы в о д ы

1. При применении НПВС с целью купирования приступа подагры ЛИПП гепатоцеллюлярного типа развились у 11,9% пациентов (с учетом повышения активности АЛТ более 2 ВПН).

2. У пациентов с подагрой МГТА формировалась в срок до 11 сут приема НПВС, а вероятность развития ЛИПП возрастала при превышении этого срока.

3. Целесообразно избегать пролонгированного приема доз НПВС, превышающих средние, и ограничиваться 10 сут.

4. Пациентов с МГТА следует рассматривать как группу риска развития ЛИПП при назначении НПВС.

## Контактная информация:

Михневич Элеанора Анатольевна— к.м.н., доцент 1-й кафедры внутренних болезней.

Белорусский государственный медицинский университет.

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

Сл. тел. + 375 17 340-42-33.

## Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Э. А. М., Т. П. П., Т. Г. Р.

Сбор и обработка материала: Э. А. М., Т. П. П., Д. О. Х., Т. Г. Г., Н. А. К.

Написание текста: Э. А. М., Т. П. П., Т. Г. Р.

Редактирование текста: Э. А. М., Т. П. П., Т. Г. Р., Д. О. Х., Т. Г. Г., Н. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(1): 29—42.

2. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005; 42: 481—9.

3. Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019; 29(1): 85—115. [Ivashkin V. T., Baranovskiy A. Yu., Raihelson K. L. i dr. Drug-induced liver injury (clinical guidelines for physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2019; 29(1): 85—115. (in Russian)]

4. Vega C. P. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7: 139—50.

5. Стаценко Е. М., Туркина С. В., Тыщенко И. А. Клиника и диагностика лекарственных поражений печени: обзор новых рекомендаций. *Лекарственный вестник.* 2019; 2(74): 3—9. [Statsenko E. M., Turkina S. V., Tyshchenko I. A. Clinic and diagnostic of drug-liver injury: overview of new recommendations. *Lekarstvenny vestnik.* 2019; 2(74): 3—9. (in Russian)]

6. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines Drug-Induced Liver Injury.* *J. Hepatol.* 2019; 30: 1—40.

7. Schmeltzer P. A., Kosinski A. S., Kleiner D. E. et al. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Intl.* 2016; 36(4): 603—9.

8. Wallace S., Robinson H., Masi A. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthrit.Rheum.* 1977; 20: 895—900.

9. El-Zawawy H., Mandell B. F. Managing gout: How is different in patients with chronic kidney disease. *Cleve.Clin. J. Med.* 2010; 12(77): 919—28.

10. Laine L., Goldkind L., Curtis S. P. et al. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *AJG.* 2009; 104: 356—62.

11. Aithal G., Day C. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin.Liver Dis.* 2007; 11: 563—75.

12. De Abajo F. J., Montero D., Madurga M., Garcia Rodrigues L. A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58: 71—80.

13. Каратеев В. В. Нестероидные противовоспалительные препараты в XXI веке: место нимесулида. *PMЖ.* 2011; 0(1): 20—9. [Karateev V.V. NSAIDs in the XXI century: the place of nimesulide. *RMZh.* 2011; 0(1): 20—9. (in Russian)]

14. Traversa G., Bianchi C., da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2003; 327(7405): 18—22.

15. Елисеев М. С., Новикова Н. И. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Тер. архив.* 2019; 91(5):120—8. [Eliseev M. S., Novikova N. I. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate-lowering therapy. *Ter. arkhiv.* 2019; 91(5): 120—8. (in Russian)]

16. Kuo C. F., Yu K. H., Luo S. F. et al. Gout and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Scand. J. Rheumatol.* 2010; 39(6): 466—71.

17. Bessone F., Dirchwolf M., Rodil M. A. et al. Drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 48(9): 892—913.

Поступила 21.12.2020.

Принята к печати 28.12.2020.



С. Н. АЛЮШИН, Е. М. СКРЯГИНА, М. И. ДЮСЬМИКЕЕВА, Д. А. КЛИМУК, А. Е. СКРАГИН, В. В. СОЛОДОВНИКОВА

## ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ

РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

*Несмотря на общее снижение смертности среди пациентов с туберкулезом (ТБ), в процессе его лечения на стационарном этапе в 9,2% случаев развиваются критические состояния, требующие госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР), причем в ряде случаев наступает смерть пациентов с ТБ. Целью исследования явилось выявление факторов риска смерти в ОИТР и коррекция терапии основного и сопутствующих заболеваний. Проведено ретроспективное исследование факторов риска смерти у 230 пациентов с ТБ, госпитализированных в ОИТР в 2016—2019 гг. по причине развития критического состояния. В исследуемой когорте пациентов, госпитализированных и умерших в ОИТР, статистически достоверными факторами, влияющими на смертельный исход, являлись: внелегочная или легочная локализация ТБ процесса с поражением других органов и систем; наличие деструктивных форм ТБ (фиброзно-кавернозный); наличие менингита/энцефалита; наличие ТБ с широкой лекарственной устойчивостью к рифампицину; наличие ВИЧ-инфекции с количеством клеток CD4 менее 200; применение традиционного («старого») режима лечения; наличие в анамнезе сахарного диабета.*

**Ключевые слова:** туберкулез, критические состояния, коморбидная патология, факторы риска смерти, смертность.

*Despite the general decrease in mortality among patients with tuberculosis (TB), in the course of the TB inpatient treatment, critical conditions requiring hospitalization to the intensive care unit (ICU) develop in 9.2% of cases and TB patients can die in some cases. The study was aimed at identifying risk factors for death at the ICU and correcting the therapy for the underlying and concomitant diseases. Risk factors for death were studied retrospectively in 230 TB patients admitted to the ICU in 2016-2019 due to the development of critical states. In the studied cohort of patients hospitalized and died at the ICU, the statistically significant factors influencing the mortality rate were the following: the TB process extrapulmonary or pulmonary localization other organs and systems damaged; presence of destructive forms of tuberculosis (fibrous-cavernous tuberculosis); presence of meningitis / encephalitis; presence of rifampicin-resistant tuberculosis and, in particular, extensively drug-resistant tuberculosis; HIV infection with a CD4 cell count below 200; application of the traditional ("old") treatment regimen; history of diabetes mellitus.*

**Key words:** tuberculosis, critical conditions, comorbid pathology, risk factors for death, mortality.

HEALTHCARE. 2021; 5: 11—15.

RISK FACTORS FOR DEATH OF TUBERCULOSIS PATIENTS AT INTENSIVE CARE UNITS

S. N. Alyushin, A. M. Skrahina, M. I. Dziusmikeyeva, D. A. Klimuk, A. E. Skrahin, V. V. Solodovnikova

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу (ТБ) в Республике Беларусь характеризуется снижением заболеваемости: в 2019 г. показатель заболеваемости с учетом рецидивов составил 23,3 случая на 100 000 населения, что на 7,5% меньше, чем в 2018 г. (25,2 случая на 100 000 населения) и на 62,6% ниже, чем в 2005 г. (62,3 случая на 100 000 населения). В то же время остается актуальной проблема лекарственно-устойчивого ТБ, в первую очередь ТБ с устойчивостью к рифампицину (РУ-ТБ): в 2019 г. уровень РУ-ТБ среди впервые выявленных случаев ТБ составил 38,2%, среди пролеченных случаев — 59,9%. Несмотря на относительно невысокое абсолютное количество случаев ТБ с ко-инфекцией ВИЧ (175 случаев в 2019 г.), успех лечения

в данной когорте пациентов остается достаточно низким: в когорте пациентов с РУ-ТБ, начавших лечение в 2017 г., доля успешно пролеченных пациентов составила 53%, доля умерших — 17%.

В течение ряда лет наряду со стабилизацией эпидемиологической ситуации по ТБ в Республике Беларусь снижалась также и смертность среди пациентов с ТБ. В период 1994—2019 гг. наибольший показатель смертности был зафиксирован в 2005 г. — 12,1 случая на 100 000 населения (1186 умерших). Показатель смертности в 2019 г. составил 2,2 случая на 100 000 населения (211 умерших).

Заболеваемость ТБ во всем мире медленно снижается, однако глобальное бремя ТБ остается

значительным (около 9 млн случаев и примерно 1,5 млн смертей в год), в некоторых частях мира заболеваемость ТБ и лекарственная устойчивость растут. К настоящему времени успехам по контролю ТБ угрожают высокая распространенность ВИЧ, сохраняющаяся глобальная бедность и появление форм с широкой лекарственной устойчивостью [1].

Согласно данным международных исследований, 70% умерших пациентов с ТБ имели как минимум одну сопутствующую соматическую патологию, 85% смертей были связаны непосредственно с ТБ [2]. Смерть пациентов с ТБ, согласно статистическим данным, наступает в течение 7 мес после начала противотуберкулезной терапии [3].

При анализе пациентов с ТБ в Республике Беларусь за 2015—2019 гг. для пациентов с лекарственно-чувствительным и РУ-ТБ установлено следующее. В когорте пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ за указанный период зарегистрировано 599 смертельных исходов, из них 224 (37%) умерли от ТБ, 375 (63%) — от других причин. В когорте РУ-ТБ за указанный период зарегистрировано 650 смертельных исходов, из них 235 (36%) умерли от ТБ, 415 (64%) — от других причин. Таким образом, при когортном анализе причин смерти среди пациентов с ТБ установлено, что уровень смертности от ТБ и от других причин сопоставим в когортах лекарственно-чувствительного и РУ-ТБ, более 60% случаев смерти обусловлены причинами, не связанными с основным заболеванием (ТБ).

Применение с 2016 г. режимов лечения с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС) позволило добиться улучшения результатов лечения пациентов с РУ-ТБ (до 78% по состоянию на 01.10.2020 в когорте пациентов, получавших режим с бедаквилином), снижения уровня смертности и распространения РУ-ТБ в популяции [4].

Несмотря на общее снижение смертности среди пациентов с ТБ, при развитии критических состояний, требующих госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) в процессе лечения ТБ на стационарном этапе (зафиксировано в 9,2% случаев), в ряде случаев наступает смерть пациентов. Однако публикаций по указанной тематике на сегодняшний день недостаточно, данный вопрос требует углубленного изучения с целью выявления факторов риска смерти в ОИТР

и коррекции терапии основного и сопутствующих заболеваний.

### Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование факторов риска смерти у пациентов с ТБ, госпитализированных в ОИТР. В исследование включены 230 пациентов с ТБ, поступивших в ОИТР ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2016—2019 гг. по причине развития критического состояния.

Причины госпитализации в ОИТР были следующие: острая дыхательная недостаточность или прогрессирование хронической дыхательной недостаточности, нуждающиеся в респираторной поддержке; все виды шока; нарушение сознания метаболической или токсической этиологии; острая печеночная недостаточность; острое повреждение почек; тяжелые водно-электролитные нарушения; аритмии, сопровождавшиеся гемодинамической нестабильностью; острая сердечная недостаточность, требовавшая гемодинамической поддержки; острый период крупноочагового инфаркта миокарда; легочная эмболия, сопровождавшаяся гемодинамической нестабильностью; легочное кровотечение; нарушение мозгового кровообращения с нарушением дыхания, сознания; повторные судороги (эпистатус); желудочно-кишечное кровотечение, сопровождавшееся гемодинамической нестабильностью; тяжелый панкреатит. Возникает необходимость в наличии индивидуального поста. Из исследования были исключены пациенты, поступившие в ОИТР в связи с плановыми оперативными вмешательствами.

### Результаты и обсуждение

В исследование включены пациенты с ТБ, в 2016—2019 гг. госпитализированные в ОИТР ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» (230 пациентов), за исключением госпитализаций, связанных с плановыми хирургическими операциями, и умершие (67 пациентов). Характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице.

Критические состояния, требующие госпитализации в ОИТР, в процессе лечения ТБ на стационарном этапе возникают достаточно часто — в 9,2% случаев.

Поступило в ОИТР 170 (74%) лиц мужского и 60 (26%) лиц женского пола. Из умерших в ОИТР — 50 (75%) лиц мужского и 17 (25%) лиц женского пола. Медиана возраста составила

**Характеристика пациентов, госпитализированных и умерших в ОИТР ГУ «РНЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2016—2019 гг.**

Характеристика	Поступило в ОИТР	Умерло	Отношение шансов (95% ДИ)	Значение p
Диагноз ТБ	230 (100%)	67 (29%)	—	—
Пол:				
муж.	170 (74%)	50 (75%)	—	—
жен.	60 (26%)	17 (25%)		
Возраст, лет	41 [24—55]	46 [20—64]	—	—
Случай ТБ:				
ранее леченный	128 (56%)	34 (51%)	1,23 (95% ДИ (0,71—1,81))	0,06102
новый	102 (44%)	33 (49%)		
Локализация ТБ:				
внелегочный или легочный	27 (12%)	15 (22%)	2,03 (95% ДИ (1,04—3,99))	0,0394
с поражением других органов и систем легочный	203 (88%)	52 (78%)		
Легочный ТБ:				
двусторонний	131 (57%)	41 (61%)	1,07 (95% ДИ (0,69 – 1,67))	0,7514
односторонний	99 (43%)	26 (39%)		
Наличие ФКТ	26 (11%)	16 (24%)	2,11 (95% ДИ (1,07 – 4,17))	0,0310
Легочный ТБ без вовлечения других органов и систем	130 (60%)	42 (63%)	1,00	—
ТБ с поражением:				
плевры	63 (29%)	8 (12%)	1,96 (95% ДИ (0,82—4,73))	0,1302
позвоночника	9 (4%)	5 (7%)	2,22 (95% ДИ (0,67—7,33))	0,1897
менингит/энцефалит	16 (7%)	12 (18%)	2,75 (95% ДИ (1,11—6,79))	0,0284
Устойчивость МБТ:				
РУ-ТБ	175 (76%)	60 (90%)	2,69 (95 % ДИ (1,16—6,24))	0,0207
чувствительный ТБ	55 (24%)	7 (10%)		
РУ-ТБ:				
МЛУ без дополнительной устойчивости	65 (37%)	10 (16,6%)	1,00	
МЛУ + инъекционные агенты	30 (17%)	10 (16,6%)	1,44 (95% ДИ (0,90—2,32))	0,1259
МЛУ + фторхинолоны	35 (20%)	10 (16,6%)	1,33 (95% ДИ (0,82—2,21))	0,2397
МЛУ + инъекционные агенты + фторхинолоны (ШЛУ)	45 (26%)	30 (50,2%)	4,33 (95 % ДИ (1,93—9,74))	0,0004
Режим лечения РУ-ТБ:				
традиционный («старый»)	74 (42%)	42 (70%)	3,18 (95 % ДИ (1,70—5,97))	0,0003
с новыми перепрофилированными ПТЛС (включая краткосрочный режим)	101 (58%)	18 (30%)		
Ко-инфекция:				
ТБ без коинфекции	161 (70%)	25 (46%)	1,00	
вирусный гепатит С	31 (13%)	10 (19%)	1,67 (95% ДИ (0,99—2,82)),	0,0537
вирусный гепатит В	6 (3%)	1 (2%)	0,46 (95 % ДИ (0,19—1,15))	0,0973
ВИЧ	32 (14%)	18 (33%)	2,42 (95 % ДИ (1,55—3,78))	0,0001
ВИЧ:				
CD4 <200	14 (44%)	12 (67%)	2,29 (95 % ДИ (1,17—4,49))	0,0159
CD4 >200	16 (50%)	5 (28%)		
CD4 неизвестно	2 (6%)	1 (6%)		
АРТ:				
получали	30 (94%)	25 (96%)	1,04 (95 % ДИ (0,57—1,89))	0,8969
не получали	2 (6%)	1 (4%)		
Схема АРТ:				
эфаверенц/невирапин	27 (84%)	17 (94%)	2,29 (95 % ДИ (0,50—10,31))	0,2804
долутегравир	5 (16%)	1 (6%)		
Другие сопутствующие заболевания и состояния:				
сахарный диабет	41 (18%)	22 (33%)	1,84 (95 % ДИ (1,03—3,31))	0,0407
ХОБЛ	40 (17%)	18 (27%)	1,50 (95 % ДИ (0,99—2,26))	0,1687
алкоголизм (алкогольная болезнь)	45 (20%)	15 (22%)	1,14 (95 % ДИ (0,60—2,18))	0,6820
ПИН	16 (7%)	5 (7%)	1,07 (95 % ДИ (0,37—3,03))	0,8947
курение	167 (73%)	45 (67%)	0,92 (95 % ДИ (0,60—1,42))	0,7206
ИБС	60 (26%)	22 (33%)	1,25 (95 % ДИ (0,72—2,21))	0,4200
АГ	83 (36%)	27 (40%)	1,12 (95 % ДИ (0,67—1,86))	0,6729
хронический панкреатит	10 (4%)	3 (4%)	1,02 (95 % ДИ (0,27—3,84))	0,9551
хроническая почечная недостаточность	6 (3%)	2 (3%)	1,03 (95 % ДИ (0,21—4,10))	0,9123
солидные опухоли, лимфопролиферативные заболевания, лейкемии	3 (1%)	1 (1%)	1,03 (95 % ДИ (0,18—7,02))	0,9447

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ПИН — потребление инъекционных наркотических средств; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия.

41 [24—55] для поступивших в ОИТР и 46 [20—64] для умерших.

102 (44%) госпитализированных пациента и 33 (49%) умерших были с впервые выявленным ТБ, 128 (56%) госпитализированных пациентов и 34 (51%) умерших имели ТБ в анамнезе (зарегистрированы как ранее леченные случаи). В отношении типа случая ТБ (новый или ранее леченный) не выявлено статистической значимости влияния типа на смертельный исход (отношение шансов (ОШ) — 1,23 (95% ДИ (0,71—1,81));  $p=0,06102$ ).

В отношении ТБ процесса зафиксирована внелегочная или легочная локализация с поражением других органов и систем у 27 (12%) госпитализированных и у 15 (22%) умерших пациентов, легочная — у 203 (88%) и у 52 (78%) пациентов соответственно. Внелегочная или легочная локализация ТБ процесса с поражением других органов и систем является статистически значимым фактором влияния на смертельный исход (ОШ — 2,03 (95% ДИ (1,04—3,99));  $p=0,0394$ ).

При легочной локализации ТБ процесса двустороннее поражение зафиксировано у 131 (57%) госпитализированного и у 41 (61%) умершего, одностороннее — у 99 (43%) и у 26 (39%) соответственно. Наличие одностороннего или двустороннего ТБ процесса в легких не является статистически значимым фактором (ОШ — 1,07 (95% ДИ (0,69—1,67));  $p=0,7514$ ). Наличие фиброзно-кавернозного ТБ (ФКТ) является статистически значимым фактором — зафиксирован у 26 (11%) госпитализированных и у 16 (24%) умерших пациентов (ОШ — 2,11 (95% ДИ (1,07—4,17));  $p=0,0310$ ).

Среди пациентов с внелегочным или легочным ТБ с поражением других органов и систем статистически достоверно на смертельный исход влияет наличие менингита/энцефалита — зарегистрирован у 16 (7%) госпитализированных и у 12 (18%) умерших пациентов (ОШ — 2,75 (95% ДИ (1,11—6,79));  $p=0,0284$ ).

РУ-ТБ зафиксирован у 175 (76%) госпитализированных и у 60 (90%) умерших пациентов, лекарственно-чувствительный ТБ — у 55 (24%) и у 7 (10%) соответственно. Статистически достоверным фактором влияния на смертельный исход является наличие РУ-ТБ (ОШ 2,69 (95% ДИ (1,16—6,24));  $p=0,0207$ ).

Среди пациентов с РУ-ТБ наблюдались следующие модели лекарственной устойчивости: множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) (к изониазиду и рифампицину), без допол-

нительной устойчивости — у 65 (37%) госпитализированных и у 10 (16,6%) умерших пациентов; МЛУ с дополнительной устойчивостью к инъекционным агентам (амикацину, канамицину, капреомицину) — у 30 (17%) госпитализированных и 10 (16,6%) умерших пациентов; МЛУ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину) — у 35 (20%) госпитализированных и у 10 (16,6%) умерших пациентов; МЛУ с дополнительной устойчивостью к инъекционным агентам и фторхинолонам (широкая лекарственная устойчивость — ШЛУ) — у 45 (26%) госпитализированных и у 30 (50,2%) умерших пациентов. Наличие ШЛУ является статистически достоверным фактором влияния на смертельный исход (ОШ — 4,33 (95% ДИ (1,93—9,74));  $p=0,0004$ ).

В исследуемой когорте пациентов режимы с новыми и перепрофилированными ПТЛС, включая модифицированный краткосрочный режим лечения, получили 101 (58%) госпитализированный и 18 (30%) умерших пациентов. Назначение традиционного («старого») режима лечения также является статистически значимым фактором — имел место у 74 (42%) госпитализированных и у 42 (70%) умерших пациентов (ОШ — 3,18 (95% ДИ (1,69—5,97));  $p=0,0003$ ).

В исследуемой когорте у пациентов зафиксированы следующие случаи ко-инфекции: ТБ без ко-инфекции отмечался у 161 (70%) госпитализированного и у 25 (46%) умерших пациентов; хронический вирусный гепатит С — у 31 (13%) госпитализированного и у 10 (19%) умерших пациентов; хронический вирусный гепатит В — у 6 (3%) госпитализированных пациентов и у 1 (2%) умершего; ВИЧ-инфекция — у 32 (14%) госпитализированных и у 18 (33%) умерших пациентов. При наличии описанных ко-инфекций статистически достоверным фактором влияния на смертельный исход является наличие ВИЧ-инфекции (ОШ — 2,42 (95% ДИ (1,55—3,78));  $p=0,0001$ ).

У пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдались следующие показатели уровня CD4-лимфоцитов: количество клеток CD4 менее 200 — у 14 (44%) госпитализированных и у 12 (67%) умерших, количество клеток CD4 более 200 у 16 (50%) госпитализированных и у 5 (28%) умерших; у 2 (6%) госпитализированных и у 1 (6%) умершего пациента количество клеток CD4 неизвестно. Количество клеток CD4 менее 200 у ВИЧ-инфицированных пациентов

с ТБ является статистически достоверным фактором влияния на смертельный исход (ОШ — 2,29 (95% ДИ (1,17—4,49));  $p=0,0159$ ).

Антиретровирусную терапию (АРТ) получали 30 (94%) госпитализированных и 25 (96%) умерших, не получали — 2 (6%) и 1 (4%) пациент соответственно. Из получавших АРТ у 27 (84%) госпитализированных и у 17 (94%) умерших пациентов в схему был включен эфаверенц/невирапин, у 5 (16%) госпитализированных и у 1 (6%) умершего — долутегравир. Наличие или отсутствие АРТ (ОШ — 1,04 (95% ДИ (0,57—1,89));  $p=0,8969$ ), а также ее схема (ОШ — 2,29 (95% ДИ (0,50—10,31));  $p=0,2804$ ) не являются статистически значимыми факторами.

Помимо описанных выше ко-инфекций, у пациентов исследуемой когорты были зафиксированы следующие сопутствующие заболевания и состояния: сахарный диабет — у 41 (18%) госпитализированного и у 22 (33%) умерших пациентов (ОШ — 1,84 (95% ДИ (1,03—3,31));  $p=0,0407$ ); хроническая обструктивная болезнь легких — у 40 (17%) госпитализированных и у 18 (27%) умерших (ОШ — 1,50 (95% ДИ (0,99—2,26));  $p=0,1687$ ); алкоголизм (алкогольная болезнь) — у 5 (20%) госпитализированных и у 15 (22%) умерших (ОШ — 1,14 (95% ДИ (0,60—2,18));  $p=0,6820$ ); употребление инъекционных наркотических средств — у 16 (7%) госпитализированных и у 5 (7%) умерших (ОШ — 1,07 (95% ДИ (0,37—3,03));  $p=0,8947$ ); курение — у 167 (73%) госпитализированных и у 45 (67%) умерших (ОШ — 0,92 (95% ДИ (0,60—1,42));  $p=0,7206$ ); ишемическая болезнь сердца — у 60 (26%) госпитализированных и у 22 (33%) умерших (ОШ — 1,25 (95% ДИ (0,72—2,21));  $p=0,4200$ ); артериальная гипертензия — у 83 (36%) госпитализированных и у 27 (40%) умерших (ОШ — 1,12 (95% ДИ (0,67—1,86));  $p=0,6729$ ); хронический панкреатит — у 10 (4%) госпитализированных и у 3 (4%) умерших (ОШ — 1,02 (95% ДИ (0,27—3,84));  $p=0,9551$ ); хроническая почечная недостаточность — у 6 (3%) госпитализированных и у 2 (3%) умерших (ОШ — 1,03 (95% ДИ (0,21—4,10));  $p=0,9123$ ); солидные опухоли, лимфопролиферативные заболевания, лейкомии — у 3 (1%) госпитализированных и у 1 (1%) умершего (ОШ — 1,03 (95% ДИ (0,18—7,02));  $p=0,9447$ ). Из перечисленных сопутствующих заболеваний и состояний статистически достоверным фактором, влияющим на смертельный исход, является только наличие сахарного диабета (ОШ — 1,84 (95% ДИ (1,03—3,31));  $p=0,0407$ ).

Таким образом, в исследуемой когорте пациентов, госпитализированных и умерших в ОИТР, статистически достоверными факторами, влияющими на смертельный исход, являются: внелегочная или легочная локализация ТБ процесса с поражением других органов и систем (ОШ — 2,03 (95% ДИ (1,04—3,99));  $p=0,0394$ ); наличие ФКТ (ОШ — 2,11 (95% ДИ (1,07—4,17));  $p=0,0310$ ); наличие менингита/энцефалита (ОШ — 2,75 (95% ДИ (1,11—6,79));  $p=0,0284$ ); наличие РУ-ТБ (ОШ — 2,69 (95% ДИ (1,16—6,24));  $p=0,0207$ ), в частности ШЛУ (ОШ — 4,33 (95% ДИ (1,93—9,74));  $p=0,0004$ ); наличие ВИЧ-инфекции (ОШ — 2,42 (95% ДИ (1,55—3,78));  $p=0,0001$ ) с количеством клеток CD4 менее 200 (ОШ — 2,29 (95% ДИ (1,17—4,49));  $p=0,0159$ ); применение традиционного («старого») режима лечения (ОШ — 3,18 (95% ДИ (1,69—5,97));  $p=0,0003$ ); наличие в анамнезе сахарного диабета (ОШ — 1,84 (95% ДИ (1,03—3,31));  $p=0,0407$ ).

#### Контактная информация:

Дюсьмикеева Марина Игоревна — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник.

РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии.

Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 289-89-55.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. М. С.

Сбор и обработка материала: С. Н. А.

Статистическая обработка данных: Д. А. К.

Написание текста: А. Е. С., В. В. С.

Редактирование: М. И. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dheda K., Barry C. E., Maartens G. *Tuberculosis*. PMID: 26377143. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26377143/>. Accessed 13.10.2020.

2. Kattan J. A., Sosa L. E., Loba M. N. *Tuberculosis mortality: death from a curable disease, Connecticut, 2007—2009*. PMID: 23131265. DOI: 10.5588/ijtld.12.0169. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23131265/>. Accessed 13.10.2020.

3. Solomon Weldegebreal Asgedom S. W., Daniel Tesfaye, Yirga Legesse Nirayo, Tesfay Mehari Atey. *Time to death and risk factors among tuberculosis patients in Northern Ethiopia*. PMID: 30286801 PMCID: PMC6172746. DOI: 10.1186/s13104-018-3806-7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30286801/>. Accessed 13.10.2020.

4. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M. et al. *Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study*. *Eur. Respir. J.* 2017; 21, 49(5): 1700387. DOI: 10.1183/13993003.00387-2017. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529205/>. Accessed 13.10.2020.

Поступила 27.11.2020.

Принята к печати 05.01.2021.

<sup>1</sup>Э. А. ДОЦЕНКО, <sup>1</sup>М. В. ШОЛКОВА, <sup>1</sup>Е. С. ГРИЦЕВА, <sup>2</sup>О. В. ЛОСЕВИЧ

## ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ИНТЕРВЬЮ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА ПРИЕМНОГО ОТДЕЛЕНИЯ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ

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

<sup>2</sup>6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

*Коммуникативные навыки медицинского работника сегодня являются неотъемлемым условием профессионализма. В то же время число исследований, посвященных коммуникативным навыкам русскоговорящих врачей, крайне мало.*

**Цель исследования.** Оценить особенности медицинского интервью, проводимого врачами-терапевтами приемного отделения многопрофильной больницы при первичном обращении пациента.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в приемном отделении УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска. Изучены интервью 99 пациентов в возрасте 63 [47; 75] лет, треть пациентов составили мужчины (n=32). Во время беседы врача с пациентом фиксировали время беседы, количество заданных вопросов, продолжительность первого высказывания пациента, прерывание высказывания со стороны врача, характер терапевтической патологии, рассчитывали индекс коморбидности Чарлсона.

**Результаты.** Врачи беседовали с пациентами при первичном обращении 6,5 [4,7; 8,9] мин, количество вопросов, заданных врачом, составило 13 [8; 19]. В 44 (44,4%) случаях врач перебивал пациента вопросом, не дожидаясь окончания рассказа, через 9 [6; 19] с после начала изложения жалоб. Если врач не прерывал пациента, продолжительность первого высказывания составила 17 [7; 37] с. Пациенты с коморбидной патологией требуют более длительного времени на приеме: при индексе коморбидности Чарлсона 0—3 балла длительность беседы составила 5,8 [4,3; 8,6] мин, тогда как при индексе 7—9 баллов — 8,3 [6,6; 9,7] мин (p<0,05).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о необходимости развития коммуникативных навыков врачей и целенаправленного обучения коммуникации в процессе медицинского образования.

**Ключевые слова:** коммуникативные навыки, медицинское интервью, расспрос пациента.

*The healthcare professional's communication skills are an essential item today. At the same time, the number of studies devoted to the communication skills of Russian-speaking doctors is extremely scare.*

**Objective.** To evaluate the features of a medical interview conducted by physicians of the admission department of a multispecialty hospital for the initial patient visit.

**Materials and methods.** The study was carried out at the 6<sup>th</sup> Minsk City Clinical Hospital. We registered the features (the interview duration, the number of questions, the duration of the patient's first statement, the interruption of the statement by the doctor, the patient's disease, the Charlson comorbidity index) of 99 patient's interviews. The patients aged 63 [47; 75] years, one third of the patients were men (n=32).

**Results.** The interview duration was 6.5 [4.7; 8.9] minutes, the doctors asked 13 [8; 19] questions. In 44 cases (44.4%) the doctor interrupted the patient with a question before the first statement ended — after 9 [6; 19] seconds had passed. When the doctor did not interrupt the patient the first statement had lasted for 17 [7; 37] seconds. Patients with comorbid pathology required a longer time at the interview: with a Charlson comorbidity index of 0—3 points, the duration of the interview was 5.8 [4.3; 8.6] minutes while with the index of 7—9 points, it needed 8.3 [6, 6; 9.7] minutes (p<0.05).

**Conclusion.** The data obtained requires improving the communication skills in the process of medical education.

**Key words:** communication skills, medical interview, patient questioning.

HEALTHCARE. 2021; 5: 16—22.

FEATURES OF PHYSICIAN MEDICAL INTERVIEW AT MULTISPECIALTY HOSPITAL ADMISSION DEPARTMENT

E. A. Dotsenko, M. V. Sholkava, E. S. Gritseva, V. V. Lasevich

Уже несколько столетий врачи всех специальностей применяют методы непосредственного обследования пациента, которые включают определенную последовательность шагов: субъективное (расспрос, сбор анамнеза, интервьюирование пациента), объективное (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), дополнительные методы (лабораторные и инструментальные).

Развитие медицинской науки, ее технический прогресс привели к тому, что в 1980—1990-х гг. непосредственное обследование пациента, казалось, отступило на второй план. Ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, определение огромного числа лабораторных показателей превратили пациента в безликий объект «медицинского конвейера». Но время

расставляет все на свои места, и сегодня непосредственное обследование пациента переживает свой ренессанс, что обусловлено рядом обстоятельств. Во-первых, высокотехнологичные методы дорогие и ложатся экономическим бременем на любую систему здравоохранения. Во-вторых, как инструментальные, так и лабораторные методы дают избыток информации, которая может уводить доктора от истинного диагноза. Классический пример — определение антител класса IgM и IgG к вирусу герпеса в сыворотке крови: высокий уровень IgG не свидетельствует о герпетической инфекции (правда, авторам приходилось сталкиваться с ситуацией назначения противовирусных препаратов пациентам только на основании высокого уровня IgG). Наконец, значительное количество пациентов, которые приходят на прием к врачу, не требуют высокотехнологичных и дорогостоящих методов обследования. Пожалуй, в единственной в своем роде монографии приведены данные о том, с какой патологией чаще всего приходят пациенты на прием к семейному врачу: инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллит, кишечные инфекции, эмоциональные расстройства [1]. Очевидно, что для постановки диагноза и назначения лечения не требуется проведение компьютерной томографии или выполнение мазка из зева и носа на микрофлору; диагноз может быть поставлен после непосредственного обследования пациента.

Непосредственное обследование пациента начинается с расспроса (интервью), которое традиционно включает жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни и является краеугольным камнем в формировании у врача диагностической гипотезы. Вместе с тем смена патерналистской модели в системе «врач — пациент» на партнерскую требует переосмысления традиционных навыков беседы с пациентом с позиций наставника и формирования со стороны врача навыков партнера — собеседника, пусть более знающего, более опытного, но равноправного. Партнерский подход существенно усложняет общение с пациентом, поскольку в условиях лимита времени врач должен выстроить диалог с учетом тяжести соматической патологии, индивидуально-психологических особенностей пациента, условий осмотра и т. д. Такие навыки общения врача с пациентом определяются как коммуникативные навыки.

Коммуникативные навыки медицинского работника сегодня являются неотъемлемым условием профессионализма в любой области медицины. Однако, в отличие от практических навыков физикального обследования, диагностики и лечения, в области коммуникаций невозможны жесткие правила и твердые, надежные критерии оценки [2]. Т. В. Захарова и соавт. дают такое определение коммуникативной компетентности: «определять цели коммуникации, оценивать ситуацию, учитывать намерения и способы коммуникации партнера (партнеров), выбирать адекватные стратегии коммуникации, быть готовым к осмысленному изменению собственного речевого поведения» [3].

В обзоре Кокрановской библиотеки, опубликованном в 2013 г., суммированы результаты 37 исследований, посвященных оценке коммуникаций между медицинскими работниками и пациентами [4]. Результаты метаанализа закономерны: после обучения врачей навыкам пациенториентированной медицинской коммуникации пациенты бывают более удовлетворены консультацией, демонстрируют большую приверженность к рекомендациям, а в некоторых случаях даже лучшие результаты лечения. И напротив, пренебрежение правилами коммуникации чревато взаимным недопониманием, конфликтами, со стороны врача — врачебными ошибками, со стороны пациента — недоверием и плохой приверженностью к рекомендациям, претензиями, жалобами, а иногда и судебными исками [5, 6]. Для обучения методам и тактикам медицинской коммуникации в образовательный план студентов-медиков вводятся специальные учебные курсы.

Разработаны руководства по медицинской коммуникации, включающие общую структуру беседы, ее условия, правила, вербальные и невербальные знаки и даже рекомендуемые и не рекомендуемые при определенных ситуациях фразы [7—9]. Дж. Сильверман выделяет три типа навыков общения [10]:

- навыки содержания — о чем врач говорит (информация);
- навыки процесса — как врач общается (способ);
- навыки восприятия — о чем врач думает и что чувствует (понимание).

Первые несколько минут взаимодействия врача и пациента очень важны, поскольку они формируют впечатление, влияющее на эффективность

коммуникации. Главная задача врача на данном этапе — выяснить цель визита пациента. Однако в реальности врача могут волновать другие вопросы, заслоняющие собой пациента. Врач может беспокоиться о другом, более тяжелом больном, стремиться завершить начатые записи или торопиться закончить консультацию вовремя. Возникшее на этом этапе непонимание между врачом и пациентом может привести к неверным диагностическим решениям и в конечном итоге к врачебной ошибке [11].

Классическая, патерналистская, модель беседы врача и пациента — модель активного опроса, при которой в ходе беседы врач задает вопросы пациенту, а пациент отвечает на них и лишен возможности самостоятельно рассказывать о проблеме. В противоположность этой модели при партнерском, пациентоориентированном, взаимодействии ключевым звеном является тактика активного слушания. Цель активного слушания — продемонстрировать собеседнику, что его внимательно слушают и стараются понять, а также отразить чувства собеседника [12]. Приемы активного слушания включают вербальные и невербальные сигналы, такие как открытые вопросы, паузы (когда собеседник собирает мысли), пересказ полученной информации, уточнение, оказание эмоциональной поддержки и др. Если врач использует тактику активного слушания, пациенту предоставлены более широкие возможности для изложения информации, тогда как при активном опросе он вынужден говорить только о том, что интересует врача.

G. Corbett и T. McGuigan показали, что удовлетворенность пациента в меньшей степени зависит от продолжительности визита (времени ожидания и времени беседы), в большей — от ощущения вовлеченности в процесс лечения (впечатление, что врач внимательно и уважительно выслушал пациента, изложил информацию доступно и полно) [13]. Любопытно, что степень удовлетворенности при визитах к медицинским сестрам в этом исследовании не отличалась от таковой при визитах к врачам, что заставляет задуматься о более широком внедрении консультации медицинской сестры.

Важным фактором, критически влияющим на качество беседы врача с пациентом, является время, которое врач тратит на нее. Исследования, посвященные различным аспектам сбора анамнеза врачами, в русскоязычной литературе, в отличие от англоязычной, практиче-

ски не встречаются. Прямая экстраполяция результатов, полученных зарубежными коллегами, на отечественную клиническую практику невозможна, поскольку английский язык лаконичнее русского, а культурные традиции общения существенно разнятся, что влияет на тактику и продолжительность беседы.

Цель исследования — оценить особенности медицинского интервью, проводимого врачами-терапевтами приемного отделения многопрофильной больницы при первичном обращении пациента.

### Материал и методы

Исследование проводилось в приемном отделении № 1 (терапевтическом) УЗ «6-я городская клиническая больница г. Минска» в период с октября 2019 г. по февраль 2020 г. В исследовании принимали участие 5 врачей приемного отделения, не проходивших никакого специального обучения коммуникативным навыкам. Все пациенты и врачи дали согласие на присутствие при беседе наблюдателя. Пациенты давали согласие на участие в исследовании непосредственно перед осмотром. Все пациенты были старше 18 лет. Исключались из исследования случаи, требовавшие оказания экстренной помощи, случаи, когда русский язык был не родным для пациента, и если пациент имел нарушения слуха или речи.

Во время беседы врача с пациентом заполнялась специально разработанная форма. Фиксировались общее время консультации при помощи секундомера, количество заданных вопросов, продолжительность первого высказывания пациента, прерывание высказывания со стороны врача, анкетные данные пациента, характер терапевтической патологии, рассчитывался индекс коморбидности Чарлсона [14].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы STATISTICA 10.0 с использованием непараметрических статистических методов. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [Q25; Q75]. Статистически значимыми считали различия данных при  $p < 0,05$  [15].

### Результаты и обсуждение

Всего в исследование были включены 99 пациентов в возрасте 63 [47; 75] лет, одну треть пациентов составляли мужчины ( $n=32$ ),

две трети — женщины (n=67). Преобладали пациенты с сердечно-сосудистой патологией (n=42; 42,4%): чаще всего встречались ишемическая болезнь сердца (n=31) и артериальная гипертензия (n=11). Несколько меньше была доля пациентов с заболеваниями органов дыхания (n=38; 38,4%), среди них преобладали пациенты с пневмонией (n=17) и бронхиальной астмой (n=12). Половина пациентов (n=47; 47,5%) работали, остальные находились на пенсии. Группу инвалидности имели 24 пациента. У большинства пациентов (n=65) имелось хотя бы одно сопутствующее заболевание, индекс коморбидности Чарлсона составил 3 [1; 5]. Только в 4 (4,0%) случаях при беседе присутствовал кто-либо из родственников пациента.

Из 5 врачей только 1 имел стаж работы более 10 лет и первую врачебную категорию; 4 врача имели стаж работы до 5 лет (у двоих была вторая врачебная категория, двое не имели категории).

Продолжительность беседы с пациентом составила 6,5 [4,7; 8,9] мин (минимум — 1,8 мин, максимум — 20,6 мин). Количество вопросов,

заданных врачом за время беседы, варьировало от 1 до 49 с медианой 13 [8; 19].

В 55 случаях в беседе использовалась тактика активного слушания: врачи задавали общий вопрос о жалобах и не прерывали пациента наводящими вопросами, пока пациент не заканчивал рассказ. В 44 случаях врач перебивал пациента вопросом, не дожидаясь окончания изложения жалоб, и в дальнейшем беседа состояла из ответов пациента на задаваемые вопросы (тактика активного опроса).

Только у 1 врача была выявлена излюбленная тактика активного опроса, она использовалась в беседе с каждым пациентом, остальные врачи применяли обе методики (табл. 1).

При тактике активного опроса врач перебивал пациентов в среднем через 9 [6; 19] с (минимум — через 3 с, максимум — через 39 с) после начала высказывания; общая длительность беседы в таком случае составила 6,8 [5,6; 9,4] мин (табл. 2). При использовании тактики активного опроса пациентам было задано 15 [11; 21] вопросов (минимум — 7, максимум — 49).

Таблица 1

## Тактики интервью, используемые врачами

Врач	Стаж, лет	Число пациентов	Тактика активного слушания, число пациентов	Тактика активного опроса, число пациентов
1	15	22	12 (54,55%)	10 (45,5%)
2	2	26	20 (76,9%)	6 (23,1%)
3	3	7	3 (42,9%)	4 (57,1%)
4	5	8	0 (0,0%)	8 (100,0%)
5	2	36	20 (55,6%)	16 (44,4%)

Таблица 2

## Характеристика интервью

Характеристика	Длительность первого высказывания пациента, с	p	Длительность консультации, мин	p	Количество заданных врачом вопросов	p
Тактика интервью: активное слушание / активный опрос	17 [7; 37] / 9 [6; 19]	—	6,1 [4,2; 8,8] / 6,8 [5,6; 9,4]	>0,05	9 [6; 17] / 15 [11; 21]	<0,001
Пол:						
муж.	13 [4; 42]	>0,05	6,0 [4,0; 8,1]	>0,05	14 [8; 18]	>0,05
жен.	19 [11; 33]		6,9 [5,2; 9,2]		12 [8; 20]	
Трудовой статус:						
работающие	13 [4; 32]	>0,05	5,9 [4,2; 8,8]	>0,05	12 [8; 19]	>0,05
пенсионеры	21 [12; 42]		7,1 [5,5; 9,6]		13 [7; 17]	
Индекс коморбидности Чарлсона:						
низкий (0—3 балла)	12 [7; 30]	>0,05	5,8 [4,3; 8,6]	p <sub>1-2</sub> >0,05	11 [8; 15]	>0,05
средний (4—6 баллов)	12 [7; 22]		7,3 [6,5; 9,7]		16 [10; 21]	
высокий (7—9 баллов)	8 [6; 40]		8,3 [6,6; 9,7]		11 [5; 25]	

В случае если врач не прерывал пациента вопросами, продолжительность первого высказывания составила 17 [7; 37] с (минимум — 2 с, максимум — 7,7 с); общая длительность беседы в этом случае составила 6,1 [4,2; 8,8] мин. Такая тенденция может свидетельствовать о большей эффективности тактики активного слушания. Пациентам при использовании этой тактики было задано в среднем 9 [6; 17] вопросов (минимум — 1, максимум — 36).

По общей длительности беседы с пациентом тактики не имели статистически значимых различий ( $p=0,134$ ), однако при тактике активного опроса врачи задавали статистически значимо больше вопросов ( $p<0,001$ ).

Не было выявлено статистически значимых различий среди пациентов, к которым врачи применяли различные тактики опроса. Группы были сопоставимы по возрасту (65 [56; 77] против 62 [37; 75] лет) и полу (19 и 13 мужчин в группах активного слушания и активного опроса соответственно;  $p>0,05$ ). Характеристики интервью не имели статистических различий у пациентов мужского и женского пола.

Не выявлено статистически значимых различий в длительности приема, длительности первого высказывания пациента (если его не перебивали) и числе заданных вопросов в зависимости от трудового статуса пациента, хотя тенденция к удлинению затраченного времени при опросе пациентов пенсионного возраста по сравнению с работающими пациентами имела место, что может быть связано с большим числом сопутствующих заболеваний.

При анализе пациентов в зависимости от наличия и тяжести коморбидной патологии была выявлена статистически значимая зависимость между продолжительностью консультации и более высоким индексом коморбидности Чарлсона. У пациентов с индексом коморбидности 0—3 балла длительность беседы составила 5,8 [4,3; 8,6] мин, тогда как при значении индекса от 7—9 баллов — 8,3 [6,6; 9,7] мин ( $p<0,05$ ).

У пациентов с различной терапевтической патологией (кардиологической, пульмонологической, гастроэнтерологической, ревматологической) не было выявлено различий в продолжительности первого высказывания, длительности интервью и количестве заданных врачом вопросов ( $p>0,05$ ).

Полученные данные в целом соответствуют результатам исследований, проведенных в ан-

глоязычных странах. Так, Н. В. Beckman и соавт. в 1984 г. [16] обнаружили, что только 23% пациентов, опрашиваемых врачами первичного звена, имели возможность изложить свои жалобы без того, чтобы быть прерванными встречными вопросами. Подобные исследования послужили толчком к активному внедрению в медицинских школах и университетах США и Европы новой дисциплины, направленной на развитие коммуникативных навыков медицинских работников. В настоящее время выпускники медицинских отделений университетов проходят клиническую оценку коммуникативных навыков [17].

Спустя 20 лет обучения врачей навыкам коммуникации в 2001 г. D. R. Rhoades и соавт. получили несколько лучшие результаты беседы врачей с пациентами: врач перебивал пациента в среднем через 12 с после начала изложения причины визита, примерно одна треть пациентов была прервана до окончания первой фразы [18]. В нашем исследовании была прервана половина пациентов, что все еще указывает на недостаточно развитые коммуникативные навыки врачей приемного отделения многопрофильной больницы.

Поразительно, какой короткий отрезок времени пациенту приемного отделения был дан для возможности высказаться — всего 9 с — до того, как врач перебивал его рассказ вопросом. За указанное время сложно высказать более одной жалобы и абсолютно невозможно сделать какие-либо комментарии или выразить свои опасения и предположения. Примечательно, что тактика врачебного интервью существенно не влияла на общее время беседы, но использование активного слушания позволило достоверно уменьшить число задаваемых пациенту вопросов.

Проведенное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, в нем приняло участие сравнительно небольшое число врачей, поэтому индивидуальные особенности каждого могли повлиять на результаты. Во-вторых, не проводилась аудиозапись, не оценивались время ожидания приема и степень удовлетворенности пациента. Врачи приемного отделения крайне ограничены во времени: время пребывания пациента (включая время выполнения лабораторно-инструментальных тестов) не должно превышать 1 ч для пациентов, доставленных в тяжелом или нестабильном

состоянии [19], что в условиях неконтролируемого экстренного поступления приводит к цейтноту. Кроме того, зачастую врачи приемного отделения имеют определенные цели (решение вопросов о необходимости госпитализации, неотложного обследования и оказания экстренной помощи), что могло наложить отпечаток на методику опроса. Тем не менее полученные результаты могут послужить основой для проведения дальнейших исследований.

### Выводы

1. Врачи терапевтического приемного отделения многопрофильного стационара во время беседы в половине случаев перебивали пациентов вопросами примерно через 9 [6; 19] с после начала изложения жалоб. Если врач не прерывал пациента, длительность первого высказывания составила 17 [7; 37] с.

2. Общее время беседы с пациентом составило 6,5 мин, за это время врач в среднем задавал пациенту 13 вопросов. Затраченное на беседу время при использовании различных тактик интервью не отличалось: 6,1 [4,2; 8,8] мин при тактике активного слушания против 6,8 [5,6; 9,4] мин при тактике активного опроса ( $p > 0,05$ ). Количество заданных вопросов было существенно меньше при использовании тактики активного слушания, чем при тактике активного опроса — 9 [6; 17] против 15 [11; 21] соответственно ( $p < 0,001$ ).

3. Пациенты с коморбидной патологией закономерно требуют более длительного времени на приеме: при индексе коморбидности Чарльсона 0—3 балла длительность беседы составила 5,8 [4,3; 8,6] мин, тогда как при индексе 7—9 баллов — 8,3 [6,6; 9,7] мин ( $p < 0,05$ ).

4. Полученные данные свидетельствуют о необходимости развития коммуникативных навыков врачей и целенаправленного обучения коммуникации в процессе медицинского образования.

#### Контактная информация:

Шолкова Мария Владимировна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 245-28-99.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Э. А. Д., М. В. Ш. Сбор и обработка материала: Е. С. Г., О. В. Л. Статистическая обработка данных: М. В. Ш., Е. С. Г. Написание текста: М. В. Ш., Э. А. Д., Е. С. Г., О. В. Л. Редактирование Э. А. Д., М. В. Ш.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fry J., Sandler G. *Common Diseases: Their Nature, Prevalence and Care*. Kluwer Academic Publishers; 1993. 440 p.
2. Lehr H.-A., Bosman F. T. *Communication skills in diagnostic pathology*. *Virch. Arch.* 2016; 468(1): 61—7.
3. Захарова Т. В., Басалаева Н. В., Казакова Т. В. и др. *Коммуникативная компетентность: понятие, характеристики. Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20413>. Дата доступа: 12.07.2020. [Zakharova T. V., Basalaeva N. V., Kazakova T. V. *Communicative competence: concept, characteristics. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4. Access mode: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20413>. Accessed: 12.07.2020. (in Russian)]
4. Dwamena F., Holmes-Rovner M., Gauden C.M. et al. *Interventions for providers to promote a patient-centered approach in clinical consultations (Review)*. *The Cochrane Collaboration*; 2013. 180 p.
5. Матейкович Е. А. Структура жалоб, связанных с качеством оказанной акушерско-гинекологической помощи. *Медицинский альманах*. 2018; 6(57): 1520. [Mateykovich E. A. *The structure of complaints associated with the obstetric and gynecological care quality. Meditsinskiy almanakh*. 2018; 6(57): 15—20 (in Russian)]
6. Шевцова Ю. В., Плотнова С. В., Козловская Е. Ю. Роль коммуникативной компетенции врача в организации эффективного взаимодействия с пациентом и в разрешении и предотвращении конфликтных ситуаций. *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2020; 9, 1(30): 399402. [Shevtsova Yu. V., Plotnova S. V., Kozlovskaya E. Yu. *The role of the doctor's communicative competence in the effective interaction with the patient and in conflict resolving and preventing. Azimut nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psikhologiya*. 2020; 9, 1(30): 399402. (in Russian)]
7. Deveugele M. *Communication training: Skills and beyond*. *Patient Educ. Counsel.* 2015; 98(10): 1287—91.
8. Hinkle L. J., Fettig L. P., Carlos W. G., Bosslet G. *Twelve tips for just in time teaching of communication skills for difficult conversations in the clinical setting*. *Med. Teacher.* 2017; 39(9): 920—5.
9. Gilligan T., Coyle N., Frankel R. M. et al. *Patient — clinician communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline*. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(31): 3618—32.
10. Сильверман Дж., Керц С., Дрейпер Дж. *Навыки общения с пациентами*. Москва: Гранат; 2018. 304 с. [Silverman J., Kertz S., Draper J. *Skills for Communicating with Patients*. Moscow: Granat; 2018. 304 s. (in Russian)]
11. Berner E. S., Graber M. L. *Overconfidence as a cause of diagnostic error in medicine*. *Am. J. Med.* 2008; 121(5): S2—S23.
12. Трушкина С. В. *Коммуникативные техники повышения комплаентности пациентов в практике врача. Медицинская психология в России*. 2018; 10, 5(52): 6. [Trushkina S. V. *Communication techniques for increasing patient's compliance in the practice of a doctor. Meditsinskaya psikhologiya v Rossii*. 2018; 10, 5(52): 6. (in Russian)]
13. Corbett G., McGuigan T. *Patient satisfaction*. *Emerg. Nurse.* 2008; 16(3): 26—35.

14. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., McKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40(5): 373—83.

15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика; 1998. 459 с. [Glants S. Biomedical Statistics. Moscow: Praktika; 1998. 459 s. (in Russian)]

16. Beckman H. B., Frankel R. M. The effect of physician behavior on the collection of data. *Ann. Intern. Med.* 1984; 101(5): 692—6.

17. Rider E. A., Hinrichs M. M., Lown B. A. A model for communication skills assessment across the undergraduate curriculum. *Med. Teacher.* 2006; 28(5): 127—34.

18. Rhoades D. R., McFarland K. F., Finch W. H., Johnson A. O. Speaking and interruptions during primary care office visits. *Fam. Med.* 2001; 33(7): 528—32.

19. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.12.2018 № 1350 «О мерах по совершенствованию оказания скорой медицинской помощи населению в больничных организациях здравоохранения». Режим доступа: <https://yadi.sk/i/qIR45flh41N5lg>. Дата доступа: 21.07.2020. [Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 18.12.2018 № 1350 “On measures to improve the provision of emergency medical care to the population in hospital healthcare organizations”. Available at: <https://yadi.sk/i/qIR45flh41N5lg>. Accessed: 20 August 2020. (in Russian)]

Поступила 13.10.2020.

Принята к печати 27.10.2020.

### Читайте в следующих номерах:

#### Лекции и обзоры

- ✓ Строчкий А. В. Ноктурия — проблема урологии?

#### Обмен опытом

- ✓ Михневич Е. В. Влияние на исход операции трансплантации почки предполагаемых факторов риска у донора и реципиента
- ✓ Пономарев В. В., Хлебович Д. Г. Успешный системный тромболизис при COVID-ассоциированном инсульте
- ✓ Филипович Е. К., Кудлач А. И. Речь как интегральная психическая функции. Часть 2. Нейрометаболическая коррекция расстройств высших психических функций у детей раннего и дошкольного возраста с нарушениями речи

#### В помощь практическому врачу

- ✓ Кушнеров А. И. и соавт. Ультразвуковая диагностика осложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки на дооперационном этапе



Д. А. КЛЮЙКО

## СПАЕЧНАЯ БОЛЕЗНЬ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

*В настоящее время спаечная болезнь брюшной полости является заболеванием, характеризующимся высоким риском послеоперационных осложнений, значительным уровнем инвалидизации и снижением качества жизни пациентов. В статье представлен анализ современных представлений об этиологии и патогенезе спаечной болезни брюшной полости, результаты профилактики и лечения данного заболевания и его осложнений. Спаечная болезнь является актуальной медико-социальной проблемой. Несмотря на кажущуюся простоту понимания причин возникновения, очевидность методов ее лечения и профилактики, она остается недостаточно изученной патологией, что связано в первую очередь с устаревшими фундаментальными представлениями о причинах спаечного процесса. Очевидной становится необходимость пересмотра теории патогенеза заболевания, невзирая на традиционно сложившиеся концепции данной проблемы.*

**Ключевые слова:** спаечная болезнь брюшной полости, профилактика, лечение, лапароскопия, адгезиолизис.

*Today adhesive disease of the abdominal cavity is the disease characterized by a high risk of postoperative complications, a significant level of disability and a decrease in the quality of patient's life. The article presents an analysis of the modern understanding of the etiology and pathogenesis of abdominal adhesive disease, of the results of preventing and managing this disease and its complications. The adhesive disease is an urgent medical and social problem. Despite the seeming simplicity of understanding the causes of its occurrence, the obviousness of the methods of its treatment and prevention, it remains a pathology studied insufficiently and primarily associated with the outdated fundamental ideas about the causes of the adhesive process. The need to revise the theories of the pathogenesis of the disease becomes obvious despite the traditionally established concepts of this problem.*

**Key words:** adhesions of the abdominal cavity, prevention, treatment, laparoscopy, adhesiolysis.

HEALTHCARE. 2021; 5: 23—28.

ADHESION DISEASE OF ABDOMINAL CAVITY AND ITS COMPLICATIONS: CURRENT STATE

D. A. Klyuiko

По данным Международного общества изучения спаек (International Adhesion Society), послеоперационный спаечный процесс брюшной полости (БП) является самым частым осложнением хирургических вмешательств. Регулярно публикуемые сообщения по диагностике, лечению и профилактике данного заболевания свидетельствуют о непроходящем интересе к проблеме спаечной болезни. Существенное увеличение количества оперативных вмешательств на органах БП и забрюшинного пространства вызвало лавинообразный рост случаев послеоперационной спаечной болезни [1, 2].

Мнения врачей о данном заболевании были и остаются неоднозначными. Несмотря на разнообразные попытки хирургов уменьшить образование спаек, ни один из существующих в настоящее время подходов не позволяет получить удовлетворительный конечный результат. Решение проблемы спайкообразования тре-

бует согласованных усилий всех специалистов медицинской науки и хирургической практики. Спайки являются наиболее частым отдаленным осложнением операции на БП, однако многие хирурги до сих пор не знают о масштабах проблемы и ее последствиях [3, 4].

После обширного обследования и эмпирического, нередко не эффективного лечения, пациенты имеют не только затяжные симптомы, но также страдают от деморализации и эмоциональных расстройств, ошибочно принимаемых за депрессию, тревожность или функциональное расстройство кишечника. Множественность и непредсказуемость хронических симптомов существенно влияют на семейную, социальную и профессиональную жизнь пациента. Отсутствие перспективы лечения, обреченность, страх перед неизвестным психологически дестабилизируют пациента и членов его семьи. Это может неверно истолковываться как депрессия

или тревожное расстройство, влиять на психическое здоровье пациента и взаимопонимание между ним и лечащим врачом. В стратегии лечения должен быть использован адьювантный подход, помогающий справиться с психологической ситуацией и улучшить качество жизни.

В настоящее время имеется большое количество диссертационных работ, посвященных профилактике спаечной болезни, в каждой из которых исследователь с помощью собственной методики достигает снижения вероятности образования внутрибрюшных сращений. Однако за последнее время не отмечено существенных достижений в области лечения спаечной болезни, что указывает на сомнительную эффективность практических и научных разработок.

Неутешительно выглядит и статистика заболеваемости. При верхнесрединной лапаротомии в 90—100% случаев развивается спаечный процесс БП. Повторные госпитализации в течение 10 лет после операций на БП, связанные с осложнениями спаечной болезни, составляют более 35%. От 20 до 25% повторных госпитализаций происходят в первый год после оперативного вмешательства [5, 6].

Послеоперационная кишечная непроходимость встречается у 15% оперированных пациентов. Перитонеальные спайки являются причиной острой кишечной непроходимости в 35% случаев [7, 8]. Практически у каждого второго пациента хирургическое лечение острой спаечной кишечной непроходимости приводит к рецидиву. По мнению ряда авторов, внедрение лапароскопической хирургии снизило частоту образования спаек на 40% [9, 10], однако проведенные на этот момент рандомизированные исследования не показали статистически значимой разницы в частоте развития послеоперационной непроходимости по сравнению с традиционным оперативным вмешательством: 5,1 против 6,5% по данным А. Г. Кригер [11] и 2,5 против 3,1% по данным О. Ю. Гербали и В. В. Пузако [12]. Частота осложнений спаечной болезни, в частности тонкокишечной непроходимости, увеличилась за последние 10 лет почти в 2 раза и составила около 45% от числа операций, выполняемых по поводу острой кишечной непроходимости [13]. Частота релапаротомий при острой спаечной кишечной непроходимости достигает 6—7% [14, 15]. Послеоперационная летальность при острой спаечной

кишечной непроходимости находится в пределах от 20—45% [16].

Наиболее тяжело поддаются лечению пациенты, перенесшие лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний органов БП. Степень поражения кишечной стенки в таких случаях напрямую зависит от поглощенной дозы радиации.

Проблема спаечной болезни БП является важной с медико-социальной точки зрения. Только 22% мужчин и 17% женщин, страдающих данным заболеванием, полностью сохраняют работоспособность в течение года, при этом более 30% повторно обращаются за медицинской помощью [17, 18]. Абдоминальные спайки провоцируют хроническую боль в животе, кишечную непроходимость, нарушение пищевого поведения, бесплодие, существенно снижают качество жизни. Женское бесплодие развивается у 20% женщин после перенесенных операций на органах малого таза. Спаечный процесс значительно увеличивает время оперативного вмешательства и наркоза, частоту ранних послеоперационных осложнений, в частности кровотечений, гнойных осложнений и пареза кишечника. Консервативное лечение спаечной болезни малоэффективно, после оперативных вмешательств ее рецидивы составляют 32—71% [3].

С целью сбора и систематизации данных литературы проведен поиск в публикациях и систематических обзорах результатов рандомизированных клинических исследований лечения спаечной болезни. Анализировались научные статьи, опубликованные в 2010—2020 гг. с использованием комбинации поисковых запросов «послеоперационные спайки», «спаечная болезнь БП», «профилактика», «лечение» на русском и английском языках. Поиск проводили с помощью систем PubMed, Scopus, Google Scholar, Elibrary.

До настоящего времени в большинстве публикаций при оценке эффективности отдельных лечебно-диагностических методов специалисты придерживаются субъективно-описательных характеристик. Подобные методические подходы не позволяют объективно оценивать результаты применения противоспаечного лечения, а также сравнивать его эффективность с результатами применения других методов с помощью формальной статистики [18].

Приводим результаты опроса членов Голландской ассоциации хирургов, в котором приняли участие 1455 врачей. Неэффективным в лечении абдоминальной боли адгезиолиз считают 51% опрошенных. Положительное мнение о профилактике адгезии высказали 39% респондентов, отрицательное — 22%. Около 10% сообщили, что обычно включают вопросы возможного появления симптомов спаечной болезни после операции при обсуждении с пациентом информированного согласия вне зависимости от операционного доступа, а 41% никогда не упоминают об этом. Проведенные исследования указывают на недостаточную настороженность врачей-хирургов в отношении спаечной болезни БП. Выполняя оперативное вмешательство, хирург, помимо решения первостепенных задач по устранению причин и осложнений заболевания, должен предвидеть отдаленные последствия своих действий и прилагать усилия к минимизации вероятности послеоперационного спаечного процесса и болезни. Несмотря на масштабы и последствия, складывается впечатление, что хирурги недостаточно осведомлены об этом наиболее распространенном отдаленном осложнении при хирургическом вмешательстве [18, 19].

Оставляют желать лучшего также применяемые методы диагностики. Информативность традиционных рентгенологических методов (обзорная рентгенография, рентгеноскопия БП) составляет лишь 75%. Высоким остается процент расхождения рентгенологических признаков с клиническими данными и операционными находками, достигая в отдельных случаях 50% [20].

Отсутствуют критерии определения места и степени обструкции. Остается загадкой, чем объяснить факт успешного консервативного разрешения спаечного синдрома одними исследователями в 70—80% случаев, а другими — лишь в 20—30% [21, 22]. До сих пор неясно, как определять место препятствия, используя неинвазивные методы исследования. Дискутабельной остается классификация спаечной болезни при кишечной непроходимости. Многие категории данной классификации являются взаимоисключающими или, что чаще, обладают общими признаками [4].

В результате проведенного анализа выявлено достаточно значимое несоответствие в терминологии, так, например, при выполнении опе-

рации устанавливается диагноз «острая спаечная кишечная непроходимость», при успешном консервативном лечении пациентов выписывают с диагнозом «спаечная болезнь». При повторном поступлении и urgentной операции диагноз будет звучать как «острый спаечный процесс».

Решение проблемы поиска эффективного способа предупреждения развития спаек затруднено из-за отсутствия внятных критериев оценки результатов лечения. Существенные различия между схемами исследований и представляемыми результатами делают невозможным метаанализ существующих данных. Одним из ключевых вопросов является создание информативной и исчерпывающей шкалы определения степени выраженности спаек [23, 24].

В литературе отсутствуют данные о частоте встречаемости спаечной непроходимости кишечника в общей структуре заболеваемости спаечной болезнью БП. Отсутствует даже деление илеуса на тонкокишечный и толстокишечный, что находит свое отражение на выработке хирургической тактики у конкретного больного [25, 26].

Многими исследователями ведется дискуссия, касающаяся профилактики, диагностики и лечения кишечной непроходимости, при этом совершенно упускается из виду вопрос о патогенезе заболевания, истинных причин его развития. Исследователи, исходя в основном из личных наблюдений и накопленного опыта, который у каждого свой, приходят к известным и вполне предсказуемым выводам о бережном отношении к тканям БП, необходимости удаления фибрина, неизбежности развития спаечного процесса в БП и так далее [8, 27, 28].

Внимание исследователей приковано к решению поверхностных, конкретных прикладных задач, а в патогенезе данной проблемы остается чрезвычайно много неизвестного. Придерживаясь общей направленности исследований, ученые увлечены поиском методов диагностики и лечения острой патологии. Хроническое рецидивирующее течение заболевания остается без внимания, решение данной проблемы переносится «на потом», а дальнейшая судьба пациента — на «как повезет» [29].

В научной литературе патогенез заболевания зачастую описан очень просто и коротко. На первый взгляд, создается впечатление, что в данной проблеме все известно и лечение

таких пациентов никаких сложностей не представляет. При более глубоком изучении создается обратное впечатление, которое подкреплено принципиальной нерешенностью данной проблемы. Исследователи берут за основу неизбежность образования спаек после оперативного вмешательства [25, 30]. Нельзя сказать, что теоретическая база данного синдрома не изучена, исследований достаточно много, но, очевидно, что вопросов больше, чем ответов.

Эндовидеоскопические малоинвазивные технологии, к сожалению, не исключают процесс спайкообразования. Вводимый в БП газ негативно воздействует на брюшину – длительное ее растяжение способствует угнетению капиллярного кровотока и высушиванию, что приводит к возникновению спаечного процесса [31–33]. Риск образования спаек увеличивается, если инсуффлятор не оснащен кондиционером и подает в БП неувлажненный и не подогретый до температуры тела газ. Длительная компрессия органов БП в условиях повышенного внутрибрюшного давления ухудшает микроциркуляцию брюшины и может способствовать образованию спаек [15, 34].

При повреждении брюшины образуются островки мезотелиальных клеток, которые делятся, восстанавливая рану, и мезотелиализация завершается, после чего белки фибрина разлагаются с образованием новой брюшины.

Адгезивные и антиадгезивные свойства брюшины, находясь в реципрокных взаимоотношениях, оказывают основополагающее влияние на течение заболевания. Поскольку кровь содержит в себе фибриноген, факторы свертывания, тромбоциты и форменные элементы, она обладает потенциальной адгезиогенностью [35, 36], и даже неповрежденные зоны брюшины, которые имели контакт с кровью, благодаря этому приобретают состояние с повышенным риском спайкообразования [35]. Сгустки крови со своей стороны действуют не только как инородные тела, но и как готовый фибриновый матрикс, пригодный для организации и формирования спаечного тяжа [30].

Недостатки научно-практического решения безусловно связаны с устаревшими фундаментальными представлениями о причинах спаечного процесса. Как бы это не казалось сложно, необходим пересмотр патогенеза заболевания, невзирая на традиционно сложившиеся концепции данной проблемы.

Факторы, способствующие развитию спаечного процесса в БП, следует разделять на устранимые, потенциально устранимые и неустранимые. К устранимым следует относить недостаточный лаваж БП, термические поражения, высушивание поверхности кишечной стенки при длительных операциях и так далее. К неустранимым относится воздействие воспалительного процесса на поверхности кишечной трубки, сопутствующего основному заболеванию, хирургических инструментов, химиотерапии, генетической предрасположенности и других факторов. К потенциально устранимым относятся те факторы, которые изучены недостаточно, например, влияющие на дифференцировку фибробластов, созревание соединительной ткани, моторику кишечника и т.д. [36].

Перспективным направлением профилактики спаечной болезни БП представляется использование у данной категории пациентов селективных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Изменения метаболизма арахидоновой кислоты и ингибирование циклооксигеназы приводят к снижению проницаемости сосудов, агрегации тромбоцитов, коагуляции и усилению функции макрофагов. В ряде экспериментальных работ на лабораторных животных, проведенных с целью изучения противоспаечного эффекта НПВС, получены разнонаправленные результаты [30, 36]. Однако на данный момент отсутствуют релевантные клинические испытания, подтверждающие или опровергающие эффективность использования НПВС в послеоперационном лечении и профилактике спайкообразования.

Возникновение спаек является многофакторным, полиэтиологическим процессом, поэтому использование лекарственных средств позволяет лишь снизить вероятность их возникновения в узком ряде клинических случаев, однако не дает возможности успешно предотвращать их развитие [4].

Неослабевающая актуальность проблемы спаечной болезни вызывает принципиальные вопросы: какова причина такой многолетней и в общем тщетной фокусировки на данной проблеме, есть ли надежда изменить ситуацию и какова перспектива данной проблемы?

Ответов на эти вопросы на данный момент нет. Частота заболеваемости неуклонно увеличивается. Отсутствует единый подход к лечению и профилактике данного заболевания.

Неудовлетворительными остаются также и результаты лечения. Несмотря на усилия, прилагаемые учеными всего мира, количество осложнений и не снижающаяся летальность ставят вопрос о принципиальной возможности улучшения результатов лечения данной патологии.

Таким образом, спаечная болезнь является актуальной медико-социальной проблемой. Несмотря на понимание причин возникновения, очевидность методов ее лечения и профилактики, она остается недостаточно изученной патологией.

Применение НПВС является перспективным направлением в купировании послеоперационного болевого синдрома, уменьшении воспаления, ранней активизации пациента и профилактике спаечной болезни БП.

#### Контактная информация:

Дмитрий Александрович Ключко — к. м. н., доцент, полковник м/с начальник кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета. Белорусский государственный медицинский университет. Ул. Азгура, 4, 220034, г. Минск. Сл. тел. +375 29 377-96-67.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bower K. L., Lollar D. I., Williams S. L. et al. Small Bowel Obstruction. *Surg. Clin. N. Am.* 2018; 98(5): 945—71.
2. Андреев А. А., Остроушко А. П., Кирьянова Д. В. и др. Спаечная болезнь брюшной полости. *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* 2017; 11(4): 320—6. [Andreev A. A., Ostroushko A. P., Kiryanova D. V. i dr. Adhesive disease of the abdominal cavity. *Vestn. eksperim. i klin. khirurgii.* 2017. 11(4): 320—6. (in Russian)]
3. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Panda N. et al. Operative versus nonoperative management of adhesive small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2017; 45: 58—66.
4. Калашников А. В., Салимов Д. Ш. Современный взгляд на проблему спаек брюшной и плевральной полости: этиология, патологические проявления, сходство и различия, спорные вопросы профилактики. *Оператив. хир. и клин. анатомия (Пироговский научн. журн.).* 20182(1): 27—35. [Kalashnikov A. V., Salimov D. Sh. Modern view of the problem of adhesions of the abdominal and pleural cavity: etiology, pathological manifestations, similarities and differences, controversial issues of prevention. *Operativ. khir. i klin. anatomiya (Pirogovskiy nauchn. zhurn.).* 20182(1): 27—35. (in Russian)]
5. Krielen P., van den Beukel B. A., Stommel M. W. J. et al. In-hospital costs of an admission for adhesive small bowel obstruction. *World J. Emerg. Surg.* 2016; 11: 49.
6. Антонян С. Ж., Жариков Ю. О., Шкердина М. И., Ярцев П. А. Современные возможности хирургической техники в лечении больных спаечной тонкокишечной непроходимостью. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2018; 13; 6(78): 79—84. [Antonyan S. Zh., Zharikov Yu. O., Shkerdina M. I., Yartsev P. A. Modern possibilities of surgical techniques in the treatment of patients with adhesive small bowel obstruction. *Med. vestn. Bashkortostana.* 2018; 13; 6(78): 79—84. (in Russian)]
7. Catena F., Di Saverio S., Coccolini F. et al. Adhesive small bowel adhesions obstruction: Evolutions in diagnosis, management and prevention. *World J. Gastrointest. Surg.* 2016; 8(3): 222—31.
8. Fredriksson F., Christofferson R. H., Lilja H. E. Adhesive small bowel obstruction after laparotomy during infancy. *Br. J. Surg.* 2016; 103(3): 284—9.
9. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(17): 4917—25.
10. Pei K. Y., Asuzu D., Davis K. A. Will laparoscopic lysis of adhesions become the standard of care? Evaluating trends and outcomes in laparoscopic management of small-bowel obstruction using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Project Database. *Surg. Endosc.* 2017; 31(5): 2180—6.
11. Кривер А. Г. Технические аспекты операций при острой спаечной кишечной непроходимости. *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* 2017; 4: 81—4. [Krieger A. G. Technical aspects of operations for acute adhesive intestinal obstruction. *Khirurgiya. Zhurn. im. N. I. Pirogova.* 2017; 4: 81—4. (in Russian)]
12. Гербали О. Ю., Пузако В. В. Сочетанные операции как метод интенсификации лечения больных с послеоперационной вентральной грыжей и спаечной болезнью брюшной полости. *Кубан. научн. мед. вестн.* 2017; 24(6): 22—5. [Gerbalı O. Yu., Puzako V. V. Combined operations as a method of intensifying the treatment of patients with postoperative ventral hernia and adhesions of the abdominal cavity. *Kuban. nauchn. med. vestn.* 2017; 24(6): 22—5. (in Russian)]
13. Ермолов А. С., Гуляев А. А., Ярцев П. А. и др. Лапароскопия в неотложной абдоминальной хирургии. *Хирургия.* 2007; 7: 57—9. [Ermolov A. S., Gulyaev A. A., Yartsev P. A. et al. Laparoscopy in emergent abdominal surgery. *Khirurgiya.* 2007; 7: 57—9. (in Russian)]
14. Kukes V. G., Nikolenko V. N., Pavlov C. S. et al. The correlation of somatotype of person with the development and course of various diseases: results of Russian research. *ROMJ.* 2018; 3(7): 301.
15. Луцевич О. Э., Акимов В. П., Ширинский В. Г., Бичев А. А. Вопросы патогенеза спаечной болезни брюшины и современные подходы к ее предупреждению: обзор литературы. *Москов. хирург. журн.* 2017; 3(55): 11—26. [Lutsevich O. E., Akimov V. P., Shirinsky V. G., Bichev A. A. Aspects of the pathogenesis of peritoneal adhesive disease and modern approaches to its prevention: a literature review. *Moskov. khirurg. zhurn.* 2017; 3(55): 11—26. (in Russian)]
16. Милюков В. Е., Богданов А. В., Муршудова Х. М. и др. Роль морфофункциональных изменений надпочечников в патогенезе водноэлектролитных нарушений у больных острой тонкокишечной непроходимостью. *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* 2015; 1: 90—5. [Milyukov V. E., Bogdanov A. V., Murshudova Kh. M. i dr. The role of morphofunctional changes in the adrenal glands in the pathogenesis of water electrolyte disorders in patients with acute small bowel obstruction. *Khirurgiya. Zhurn. im. N. I. Pirogova.* 2015; 1: 90—5. (in Russian)]

17. Wu B. Y., Gu C., Yan X. Y. et al. Clinical treatment and analysis of laparoscopic enterolysis surgery. *Indian J. Surg.* 2015; 77(2): 698—702.
18. Van Steensel S., van den Hil L. C. L., Schreinemacher M. H. F. et al. Adhesion awareness in 2016: An update of the national survey of surgeons. *PLoS One.* 2018; 13(8): 2418.
19. Малков И. С., Багаутдинов Э. Б., Шарафисламов И. Ф. и др. Острая спаечная тонкокишечная непроходимость: лапаротомия или лапароскопия. *Казан. мед. журн.* 2018; 99(3): 508—14. [Malkov I. S., Bagautdinov E. B., Sharafislamov I. F. i dr. Acute adhesive small bowel obstruction: laparotomy or laparoscopy. *Kazan. med. zhurn.* 2018; 99(3): 508—14. (in Russian)]
20. Дьяконова Е. Ю., Морозов Д. А., Городков С. Ю. и др. Опыт ведения пациентов со спаечной кишечной непроходимостью. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2015; 14(2): 256—9. [Dyakonova E. Yu., Morozov D. A., Gorodkov S. Yu. i dr. Experience in the management of patients with adhesive intestinal obstruction. *Vopr. sovrem. pediatrii.* 2015; 14(2): 256—9. (in Russian)]
21. Assenza M., De Gruttola I., Rossi D. et al. Adhesions small bowel obstruction in emergency setting: conservative or operative treatment? *G. Chir.* 2016; 37(4): 145—9.
22. Thornblade L. W., Truitt A. R., Davidson G. H. et al. Surgeon attitudes and practice patterns in managing small bowel obstruction: a qualitative analysis. *J. Surg. Res.* 2017; 219: 347—53.
23. Byrne J., Saleh F., Ambrosini L. et al. Laparoscopic versus open surgical management of adhesive small bowel obstruction: a comparison of outcomes. *Surg. Endosc.* 2015; 29(9): 2525—32.
24. Davies S. W., Gillen J. R., Guidry C. A. et al. A comparative analysis between laparoscopic and open adhesiolysis at a tertiary care center. *Am. Surg.* 2014; 80(3): 261—9.
25. Beyene R. T., Kavalukas S. L., Barbul A. Intra-abdominal adhesions: anatomy, physiology, pathophysiology and treatment. *Curr. Probl. Surg.* 2015; 52(7): 271—319.
26. Назаренко А. А., Акимов В. П., Малышкин П. О. Эпидемиология, патогенез и профилактика послеоперационного спаечного процесса в брюшной полости. *Вестн. хирургии им. И. И. Грекова.* 2016; 175(5): 114—8. [Nazarenko A. A., Akimov V. P., Malyshev P. O. Epidemiology, pathogenesis and prevention of postoperative adhesions in the abdominal cavity. *Vestn. khirurgii im. I. I. Grekova.* 2016; 175(5): 114—8. (in Russian)]
27. Тарасенко С. В., Зайцев О. В., Соколов П. В. и др. Лапароскопический доступ при лечении спаечной тонкокишечной непроходимости. *Вестн. хирургии им. И. И. Грекова.* 2018; 177(2): 30—3. [Tarasenko S. V., Zaitsev O. V., Sokolov P. V. i dr. Laparoscopic approach in the treatment of adhesive small bowel obstruction. *Vestn. khirurgii im. I. I. Grekova.* 2018; 177(2): 30—3. (in Russian)]
28. Ярцев П. А., Рогаль М. Л., Антонян С. Ж. и др. Лапароскопический доступ в диагностике и лечении больных спаечной тонкокишечной непроходимостью. *Вестн. хирургии, гастроэнтерологии.* 2016; 1—2: 23—8. [Yartsev P. A., Rogal M. L., Antonyan S. Zh. i dr. Laparoscopic access in the diagnosis and treatment of patients with adhesive small bowel obstruction. *Vestn. khirurgii, gastroenterologii.* 2016; 1—2: 23—8. (in Russian)]
29. Сажин А. В., Тягунов А. Е., Ларичев С. Е. и др. Выбор срока оперативного лечения при острой спаечной тонкокишечной непроходимости (мультицентровое проспективное рандомизированное исследование). *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* 2018; 3: 24—30. [Sazhin A. V., Tyagunov A. E., Larichev S. E. idr. The choice of the period of surgical treatment for acute adhesive small bowel obstruction (multicenter prospective randomized study). *Khirurgiya. Zhurn. im. N. I. Pirogova.* 2018; 3: 24—30. (in Russian)]
30. Bergstrom M., Falk P., Holmdahl L. CO<sub>2</sub> promotes plasminogen activator inhibitor type I expression in human mesothelial cells. *Surg. Endosc.* 2003; 17: 1818—22.
31. Di Saverio S., Birindelli A., Broek R. T. et al. Laparoscopic adhesiolysis: not for all patients, not for all surgeons, not in all centres. *Updates Surg.* 2018; 70(4): 557—61.
32. Koninckx P. R., Gomel V., Ussia A. et al. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain and fatigue. *Fertil. Steril.* 2016; 106(5): 998—1010.
33. Sebastian-Valverde E., Poves I., Membrilla-Fernandez E. et al. The role of the laparoscopic approach in the surgical management of acute adhesive small bowel obstruction. *BMC Surg.* 2019; 19(1): 40.
34. Луцевич О. Э., Галлямов Э. А., Попов С. В. и др. Особенности лапароскопических операций в условиях спаечной болезни брюшины и возможности ее лапароскопического лечения и профилактики. *Тихоокеан. мед. журн.* 2017; 1(67): 69—73. [Lutsevich O. E., Gallyamov E. A., Popov S. V. i dr. Features of laparoscopic operations in conditions of peritoneal adhesive disease and the possibility of its laparoscopic treatment and prevention. *Tikhookean. med. zhurn.* 2017; 1(67): 69—73. (in Russian)]
35. Skoglar A., Gunnarsson U., Falk P. Band adhesions not related to previous abdominal surgery — a retrospective cohort analysis of risk factors. *Ann. Med. Surg. (Lond.).* 2018; 36: 185—90.
36. Бондаревский И. Я., Шалмагамбетов М. С., Бордуновский В. Н. Современное состояние проблемы прогнозирования и профилактики послеоперационного адгезиогенеза брюшины (обзор литературы). *Урал. мед. журн.* 2018; 1(156): 69—78. [Bondarevskiy I. Ya., Shalmagambetov M. S., Bordunovskiy V. N. The current state of the problem of predicting and preventing postoperative adhesiogenesis of the peritoneum (literature review). *Ural. med. zhurn.* 2018; 1(156): 69—78. (in Russian)]

Поступила 01.02.2021.

Принята к печати 12.02.2021.

А. И. КУБАРКО, Е. А. БУР

## ИЗМЕНЕНИЕ СКОРОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ПО АРТЕРИАЛЬНЫМ СОСУДАМ ПРИ НАРУШЕНИИ ГЕМОДИНАМИКИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Измерить скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на различных участках артериальных сосудов руки и оценить характер ее зависимости от величины артериального давления (АД) крови и нарушений гемодинамики, моделирующих состояние ишемии/реперфузии

**Материал и методы.** Методами сфигмографии и фотоплетизмографии измерена СРПВ у 70 человек в возрасте 19—40 лет, из которых у 27 в последние 6 мес отмечалось повышение АД крови. СРПВ измерялась на участках: сонная — лучевая артерии (СРПВ<sub>с-р</sub>), плечевая — лучевая артерии (СРПВ<sub>пл-р</sub>), лучевая артерия — артерии и артериолы большого пальца кисти (СРПВ<sub>п-бп</sub>). СРПВ измерялась в состоянии покоя и в динамике восстановления кровотока после пережатия плечевой артерии внешним давлением манжетки.

**Результаты.** Исходное значение СРПВ<sub>с-п</sub> у испытуемых составило 6,3 [5,55—6,95] м/с. У испытуемых с АД крови  $\geq 140/90$  мм рт. ст. на момент исследования СРПВ<sub>с-п</sub> была выше ее значений у испытуемых с более низким АД и составила 6,7 [6,20—7,35] м/с ( $p < 0,05$ ). Между значениями АД систолического и СРПВ<sub>с-п</sub> имеется положительная, слабой силы корреляционная связь ( $r = 0,28$ ). Между СРПВ<sub>с-п</sub> и величиной АД диастолического связь не выявлена. На всех участках артерий определялось снижение СРПВ в течение 1-й минуты восстановления кровотока (реперфузии) после 5-минутной ишемии тканей предплечья и кисти руки. СРПВ возвращалась к исходному значению к 5-й минуте.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о повышении СРПВ вследствие изменения свойств стенки артериальных сосудов при длительном повышении АД крови и о возможности кратковременного снижения СРПВ, предположительно, в результате воздействия сосудорасширяющих факторов, образующихся при ишемии тканей и потокозависимой реакции эндотелия сосудов в процессе реперфузии.

**Ключевые слова:** скорость распространения пульсовой волны, ишемия/реперфузия, жесткость стенки артериальных сосудов, реактивная гиперемия, артериальная гипертензия.

**Objective.** To measure pulse wave velocity (PWV) in various arterial vessels of the arm and to assess its dependence on the blood pressure (BP) and hemodynamic disorders simulating the conditions of ischemia/reperfusion.

**Materials and methods.** Sphygmography and photoplethysmography were used to measure PWV in 70 people (19—40 years old) 27 of which complained of an increased blood pressure during 6 months. PWV was measured at the following arterial segments: carotid — radial artery (PWV<sub>c-r</sub>), brachial — radial artery, radial artery — arteries and arterioles of the thumb. PWV was measured at rest and during the blood flow recovery after compression of the brachial artery by external pressure of the cuff for pressure measurement.

**Results.** The initial value of PWV<sub>c-r</sub> was 6.3 [5.55—6.95] m/s. In participants with blood pressure at the time of the study  $\geq 140/90$  mmHg, PWV<sub>c-r</sub> was higher than in participants with lower blood pressure and amounted to 6.7 [6.20—7.35] m/s ( $p < 0.05$ ). Between the values of systolic blood pressure and PWV<sub>c-r</sub> there was a positive weak correlation ( $r = 0.28$ ). No correlation between the PWV<sub>c-r</sub> and the value of diastolic blood pressure was revealed. Decreased PWV values during the 1<sup>st</sup> minute of blood flow restoration after a 5-minutes ischemia of the forearm and hand tissues were found for all arterial segments. The PWV returned to its initial values in 5 minutes.

**Conclusion.** The obtained data shows an increase in PWV due to changes in the properties of the arterial vessel wall under increased blood pressure for a long time and a possibility of decreased PWV for a short time presumably resulting from the vasodilating factors influence that has formed during the tissue ischemia and the flow-dependent reaction of the vascular endothelium during reperfusion.

**Key words:** pulse wave velocity, ischemia/reperfusion, arterial vessel wall stiffness, reactive hyperemia, arterial hypertension.

HEALTHCARE. 2021; 5: 29—36.

CHANGES OF PULSE WAVE VELOCITY IN ARTERIAL VESSELS IN DISTURBED HEMODYNAMICS

A. I. Kubarko, E. A. Bur

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по артериальным сосудам является показателем, характеризующим жесткость их стенки, которая может меняться с возрастом, при изменении частоты сокращений сердца и при различных патологических состояниях [1]. Известно, что увеличение жесткости стенки

артериальных сосудов и СРПВ выявляется при атеросклеротическом повреждении сосудов, артериальной гипертензии, сахарном диабете, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и других заболеваниях сердца и сосудов [2—4]. Величина СРПВ позволяет оценить степень тяжести течения

этих заболеваний, прогнозировать их исход и риск развития осложнений.

СРПВ является золотым стандартом для оценки артериальной жесткости, а ее измерение можно использовать при скрининге заболеваний сосудов и в эпидемиологических исследованиях их распространения [5, 6]. При проведении этих исследований были выявлены величины СРПВ, отличающиеся от их нормальных возрастных изменений, у пациентов с дисфункцией эндотелия, диагностированной по результатам анализа реактивной гиперемии, при артериальной гипертензии, заболевании коронарных сосудов, сердечной недостаточности, у пациенток с преэклампсией [3, 7—13].

Предполагалось, что между СРПВ и дисфункцией эндотелия имеется связь и показатели СРПВ могут быть использованы для оценки эндотелиальной функции [14, 15]. Более глубокое исследование такой связи в различных артериальных сосудах, и особенно между изменением СРПВ и нарушением гемодинамики, ассоциированным с дисфункцией эндотелия сосудов, могло бы стать важным дополнительным подходом к изучению реакции артериальных сосудов на различные воздействия в нормальных условиях, при заболеваниях сосудов, позволит разработать новые подходы к ранней диагностике и лечению сосудистых заболеваний путем снижения жесткости стенки сосудов [16, 17].

Одной из широко используемых и стандартизованных методик исследования функции эндотелия и реакции сосудов на внешнее механическое воздействие, сопровождаемое изменением кровотока, является применение дозированного давления на плечевую артерию с помощью наложенной на плечо манжетки [18, 19]. При этом моделируется кратковременное прекращение и последующее восстановление кровотока в дистальных сосудах предплечья и кисти руки, то есть состояния ишемии/реперфузии их тканей. Показателями реакции сосудов на сдвиги гемодинамики являются изменение их диаметра и интенсивности кровотока (постишемическая реактивная гиперемия) в тканях предплечья и кисти руки [20].

Этот метод при одновременном измерении параметров реактивной гиперемии и СРПВ может быть использован не только для оценки функции эндотелия в различных артериальных сосудах, но и для выявления связи СРПВ с изменением гемодинамики [21].

Целью исследования являлось измерение СРПВ на различных участках артериальных сосудов, оценка характера ее зависимости от величины артериального давления крови и нарушений гемодинамики.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 70 испытуемых в возрасте от 18 до 40 лет, 27 из которых имели повышенное артериальное давление (АД) крови на протяжении более 6 мес. Для измерения СРПВ регистрировались пульсовые колебания (сфигмограмма) с помощью механических датчиков и усилителей сигналов SONYPHX-1. Механочувствительные датчики накладывали на поверхность кожи в зонах наиболее выраженной пульсации общей сонной, плечевой и лучевой артерий. Для регистрации пульсовых колебаний в сети более мелких артерий и артериол большого пальца руки использовали фотоплетизмографический датчик аппарата ФПГ-2, позволяющий фиксировать изменения кровенаполнения тканей — фотоплетизмограмму. Усиленные аналоговые сигналы датчиков подавались на вход многоканального аналого-цифрового преобразователя и далее с помощью оригинального программно-аппаратного комплекса «Lines» регистрировались компьютером.

С использованием оригинального программного обеспечения «Review» оценивали временную задержку (Т) между пиками пульсовых колебаний на сфигмограммах и фотоплетизмограмме, и с учетом расстояния (L) между датчиками, по формуле  $СРПВ = L/T$  рассчитывали скорость распространения пульсовой волны в м/с. СРПВ испытуемого оценивали на трех участках между точками наложения датчиков: сонная — лучевая артерии ( $СРПВ_{с-л}$ ), плечевая — лучевая артерии ( $СРПВ_{пл-л}$ ), лучевая артерия и артериолы большого пальца кисти ( $СРПВ_{л-бп}$ ).

Перед проведением исследования у каждого испытуемого измеряли АД крови. СРПВ оценивали в состоянии покоя и в динамике моделирования изменений кровотока путем внешнего сдавления плечевой артерии наложенной на плечо испытуемого манжеткой для измерения АД. Избранная модель изменений кровотока была идентичной с методикой, применяемой для оценки функции эндотелия [21, 22]. Для прекращения притока артериальной крови к руке и оттока от нее венозной крови давление

в манжетке быстро увеличивалось до значения, превышающего на 50 мм рт. ст. величину максимального систолического артериального давления крови (АД сист.) участника исследования, и поддерживалось на этом уровне в течение 5 мин. Для восстановления кровотока давление в манжетке резко снижалось до атмосферного.

Измерение СРПВ проводили на четырех временных отрезках: до прекращения кровотока — исходное значение (СРПВ исх.), в первые 30 с восстановления кровотока (СРПВ 1-е 30 с), во вторые 30 с восстановления кровотока (СРПВ 2-е 30 с), в конце 5-й минуты восстановления кровотока (СРПВ 5 мин). Рассчитывали также отношение значения СРПВ на каждом временном отрезке к исходному.

Статистический анализ полученных данных проводился в программе STATISTICA 10.0 с использованием непараметрических методов. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25% — 75%].

### Результаты и обсуждение

Исходное значение СРПВ на участке сонная — лучевая артерии (СРПВ<sub>с-л</sub>) у испытуемых составило 6,3 [5,55—6,95] м/с. Лишь у 2 молодых людей в возрасте 19 лет из 70 испытуемых значения СРПВ<sub>с-л</sub> превышали допустимое значение в 10 м/с. В подгруппе испытуемых (n=18) с АД крови на момент исследования  $\geq 140/90$  мм рт. ст. СРПВ<sub>с-л</sub> была выше ее значения для испытуемых с более низким АД и составила 6,7 [6,20—7,35] м/с ( $p < 0,05$ ).

Данные об изменениях СРПВ в различных участках артериальных сосудов при восстановлении кровотока в руке после прекращения притока артериальной крови и прекращения оттока венозной крови приведены в табл. 1.

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что СРПВ<sub>пл-л</sub> меньше, чем СРПВ<sub>с-л</sub> ( $p < 0,05$ ). Проследивается также, что в 1-е 30 с от начала восстановления кровотока значения СРПВ на всех

участках сосудов были ниже, чем исходные, оставались более низкими во 2-е 30 с и увеличивались по мере восстановления кровотока, достигая исходных или несколько более высоких значений к 5-й минуте. Видно, что чем проксимальнее расположен участок артерии, чем больше диаметр артериального сосуда и выше исходная СРПВ, тем выше были показатели СРПВ на этом участке по мере восстановления кровотока. Так, для СРПВ<sub>с-л</sub> корреляция между исходной СРПВ и скоростью в 1-е 30 с восстановления кровотока составила  $r=0,59$ , во 2-е 30 с —  $r=0,71$  и на 5-й минуте —  $r=0,82$  ( $p < 0,05$ ). Те же тенденции изменений СРПВ в процессе восстановления кровотока были отмечены и для участка плечевая — лучевая артерии.

В то же время для наиболее дистально расположенного участка лучевая артерия — артериолы большого пальца кисти достоверных различий исходной СРПВ<sub>л-бп</sub> (1,11 [0,88—1,51] м/с) и СРПВ<sub>л-бп</sub> в 1-е 30 с восстановления кровотока (1,04 [0,85—1,19] м/с) не отмечалось, снижение СРПВ до 1,04 [0,84—1,27] м/с ( $p < 0,05$ ) наблюдалось во 2-е 30 с. К 5-й минуте восстановления кровотока СРПВ<sub>л-бп</sub> не только вернулась к исходным значениям, но и превысила их — 1,36 [1,03—1,59] м/с ( $p < 0,01$ ).

Как уже отмечалось, ряд авторов не только обнаружили увеличение СРПВ при АГ, но и показали важность оценки СРПВ для лучшей стратификации пациентов по группам риска развития осложнений АГ [3, 7]. С учетом этих данных представлялось важным изучить, как реагируют артериальные сосуды и СРПВ у испытуемых с различными уровнями АД крови при моделировании изменений гемодинамики. В исследованиях СРПВ и изменений интенсивности кожного кровотока с применением стандартной методики прекращения артериального притока и венозного оттока (пробы с реактивной гиперемией), а также пробы с нитроглицерининдуцированной

Таблица 1

### Значения СРПВ (м/с) при восстановлении кровотока в различных участках артериальных сосудов

Участок сосудов	Исходное значение СРПВ	СРПВ 1-е 30 с	СРПВ 2-е 30 с	СРПВ в конце 5-й минуты
СРПВ <sub>с-л</sub>	6,3 [5,55—6,95]	4,9 [4,20—5,20]**	5,1 [4,70—5,60]**	6,0 [5,40—6,50]**
СРПВ <sub>пл-л</sub>	5,6 [5,05—6,75]	4,3 [3,35—5,30]**	5,0 [4,10—5,75]**	5,8 [4,80—6,70]
СРПВ <sub>л-бп</sub>	1,11 [0,88—1,51]	1,04 [0,85—1,19]	1,04 [0,84—1,27]*	1,36 [1,03—1,59]**

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  — достоверность различий относительно исходного значения.

вазодилатацией не было выявлено прямой связи параметров реактивной гиперемии с уровнем АД. В то же время обнаружилось, что значения СРПВ были тем выше, чем хуже АД поддавалась контролю, в том числе у пациентов, получавших антигипертензивное лечение [7].

Для оценки зависимости СРПВ в различных участках артериальных сосудов от уровня АД крови все испытуемые были разделены на подгруппы согласно критериям а и б. Согласно критериям а на две подгруппы: 1а — испытуемые с жалобами на повышение АД крови; 2а — без подобных жалоб, и согласно подходу б — на четыре подгруппы в зависимости от уровня АД крови на момент исследования: 1б — АД сист.  $\leq 110$  мм рт. ст., АД диаст.  $< 90$  мм рт. ст.; 2б — АД сист.  $> 110 \div < 130$  мм рт. ст., АД диаст.  $< 90$  мм рт. ст.; 3б — АД сист.  $> 130 \div \leq 139$  мм рт. ст., АД диаст.  $< 90$  мм рт. ст.; 4б — АД сист.  $\geq 140$  мм рт. ст., АД диаст.  $\geq 90$  мм рт. ст.

Оказалось, что у испытуемых подгруппы 4б СРПВ<sub>с-л</sub> была достоверно выше, чем у испытуемых подгрупп 1б и 2б. Хотя значения СРПВ не превышали допустимые нормальные величины, с увеличением АД крови СРПВ была выше. В то же время значение СРПВ<sub>л-бл</sub> у тех же испытуемых подгруппы 1б было достоверно больше, чем у испытуемых подгруппы 4б и подгруппы 2б (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа оказалось, что между значениями АД сист. крови и СРПВ<sub>с-л</sub> имеется положительная, слабой силы связь ( $r=0,28$ ), однако такой связи между СРПВ<sub>с-л</sub> и величиной АД диаст. не выявлено.

При разделении испытуемых на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия жалоб на повышение АД крови, оказалось, что АД крови на момент исследования (АД сист., АД диаст. и АД среднее гемодинамическое (сгд.)) у испытуемых с повышенным АД ( $n=27$ ) было выше (135 [125,0—142,5], 85 [80,0—90,0], 102 [96,7—106,7] мм рт. ст.), чем в подгруппе испытуемых без подобных жалоб ( $n=43$ ) (115 [110,0—125,0] мм рт. ст., 75 [70,0—85,0] мм рт. ст., 88 [85,0—96,7] мм рт. ст.) ( $p<0,01$ ), медианное значение АД сист. (135 [125,0—145,0] мм рт. ст.) находилось в границах диапазона «высокое нормальное давление»

При измерении СРПВ и определении ее связи со временем восстановления кровотока после полной блокады притока артериальной и оттока венозной крови от кисти руки у испытуемых подгрупп 1а и 2а обнаружено, что величины СРПВ<sub>с-л</sub> и СРПВ<sub>л-л</sub> снижались в 1-е 30 с восстановления кровотока по сравнению с исходными (табл. 3).

Полученные нами значения СРПВ у здоровых испытуемых в возрасте 18—40 лет соответствуют данным, приводимым в литературе [20, 23, 24]. Так, у испытуемых в возрасте 18—40 лет СРПВ<sub>с-л</sub> составляет 6,3 [5,55—6,95] м/с, СРПВ<sub>л-л</sub> — 5,6 [5,05—6,75] м/с; по данным литературы, для возраста  $< 30$  лет СРПВ среднее составляет 6,2 [4,7—7,6] м/с, медиана — 6,1 [5,3—7,1] м/с; для 30—39 лет — 6,5 [3,8—9,2] м/с, медиана — 6,4 [5,2—8,0] м/с. Из этого соответствия вытекает, что для измерения СРПВ применялись адекватные подходы и полученные результаты заслуживают доверия.

Таблица 2

**Значения СРПВ (м/с) в зависимости от уровня АД крови на момент исследования**

Участок сосудов	Подгруппа 1б	Подгруппа 2б	Подгруппа 3б	Подгруппа 4б
СРПВ <sub>с-л</sub>	6,1 [5,70—6,50]*	6,1 [5,10—6,90]*	6,5 [5,50—8,00]	6,7 [6,20—7,35]*
СРПВ <sub>л-бл</sub>	1,58 [1,21—1,80]*	1,03 [0,77—1,16]*	1,42 [0,92—1,61]	1,09 [0,86—1,26]*

\*  $p < 0,05$  — достоверность различий между подгруппами испытуемых.

Таблица 3

**Значения СРПВ (м/с) у испытуемых подгрупп 1а и 2а на момент исследования**

Участок сосудов	Подгруппа 1а	Подгруппа 2а
СРПВ <sub>с-л</sub> ИСХ.	6,5 [5,90—7,65]	6,2 [5,45—6,60]
СРПВ <sub>с-л</sub> в 1-е 30 с	5,0 [4,25—5,55]*	4,9 [4,20—5,10]*
СРПВ <sub>л-л</sub> ИСХ.	5,8 [5,20—7,70]	5,5 [4,90—6,50]
СРПВ <sub>л-л</sub> в 1-е 30 с	4,1 [3,00—5,90]*	4,4 [3,40—5,30]*
СРПВ <sub>с-л</sub> в 1-е 30 с/ИСХ.	0,76 [0,658—0,803]	0,79 [0,742—0,857]
СРПВ <sub>л-бл</sub> в 1-е 30 с/ИСХ.	0,80 [0,644—0,992]	1,02 [0,778—1,184]

\* Достоверность различий показателей по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,01$ )

Обращает на себя внимание тот факт, что СРПВ снижается на более дистальном участке артериального русла, а в сети артерий малого диаметра и артериол большого пальца кисти, содержащих в стенках мощный гладкомышечный слой, СРПВ становится примерно в 5 раз ниже, чем в крупных артериях. Одной из причин такого существенного снижения СРПВ в артериях малого диаметра и артериол является, по-видимому, их разветвленность и формирование сосудистой сети [25].

Зависимость СРПВ ( $c$ ) от структурных и физических параметров стенки артериальных сосудов (эластических свойств стенки ( $E$ ), отношения толщины стенки сосуда ( $h$ ) к его диаметру ( $D$ ), а также плотностью жидкости ( $\rho$ ) и коэффициентом Пуассона — отношение относительного поперечного сжатия к относительному продольному растяжению ( $\mu$ )) описывается уравнением:

$$c = \frac{1}{\sqrt{1-\mu^2}} \sqrt{\frac{E \cdot h}{\rho \cdot D}}$$

Однако, несмотря на зависимость СРПВ от ряда показателей, основное влияние на нее оказывают эластичность стенки сосуда ( $E$ ) и соотношение толщины стенки к ее диаметру ( $h/D$ ) [25].

В результате анализа данных измерений СРПВ, выполненных в 13 странах Европы у 16 867 здоровых испытуемых и их сопоставления с возрастом, уровнем АД у здоровых и у пациентов с АГ, исследователи пришли к заключению, что главными биологическими детерминантами СРПВ и жесткости стенки артерий является возраст и уровень АД. При этом оказалось, что наличие у пожилых людей повышенного уровня АД или АГ сопровождается более существенным увеличением СРПВ [24].

Полученные нами данные о СРПВ в крупных артериях у здоровых испытуемых с различными уровнями АД сист. согласуются с приведенными в литературе данными [24] о том, что между уровнем АД крови и СРПВ имеется связь. По нашим данным, между уровнем АД сист. и СРПВ в крупных артериальных сосудах имеется слабой силы положительная связь ( $r=0,28$ ), но такая связь не выявлена между СРПВ и АД диаст., а также между СРПВ и величиной АД крови на участке лучевая артерия — сеть малых артерий и артериол большого пальца.

При обсуждении причин и механизмов кратковременного снижения СРПВ в условиях моделирования нарушений гемодинамики и длительного изменения при АГ необходимо вспомнить, что СРПВ зависит прежде всего от эластичности стенки артериального сосуда ( $E$ ) и соотношения толщины стенки к ее диаметру ( $h/D$ ) [26]. В соответствии с зависимостью СРПВ от свойств стенки сосудов, увеличение СРПВ и жесткости стенки артерий с возрастом при повышенном АД крови у здоровых и у пациентов с АГ является следствием потери в стенке содержания эластических и накопления жестких коллагеновых волокон, атеросклеротических повреждений, которые сопровождаются длительным повышением жесткости стенки артерий и увеличением СРПВ [27—29]. Однако остается недостаточно изученной способность таких артерий реагировать на механические и другие воздействия и, тем самым, их возможности приспосабливаться к изменениям гемодинамики и адаптировать гемодинамику к потребностям органов и тканей [30, 31].

Кратковременное снижение СРПВ, выявленное при моделировании непродолжительных изменений гемодинамики, не может быть следствием быстрых изменений в содержании эластических и жестких волокон соединительной ткани или отложения в стенке веществ, повышающих их жесткость. Это можно объяснить, скорее, реакцией ГМК стенки сосудов на влияние сосудорасширяющих веществ. В исследованиях реакции микроциркуляторных сосудов кисти руки на воздействие внешнего давления на плечевую артерию ранее было показано, что тканевые сосуды испытуемых реагируют увеличением их плотности, относительного объема и постишемической реактивной гиперемией — увеличением кровотока [22, 32].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что сосуды испытуемых с нормальным и повышенным АД могут реагировать на кратковременное внешнее давление на плечевую артерию изменением СРПВ, отражающей изменение жесткости их стенки. Действительно, у испытуемых с нормальными уровнями АД крови в 1-е 30 с от начала восстановления кровотока после полного прекращения притока артериальной крови к тканям предплечья и кисти и оттока от них венозной крови значения СРПВ на всех исследованных участках артериальных сосудов плеча, предплечья

и кисти были ниже, чем исходные, оставались более низкими во 2-е 30 с и увеличивались по мере восстановления кровотока, достигая исходных или несколько более высоких значений к 5-й минуте. Из этого следует, что жесткость артериальной стенки крупных артерий после механического внешнего давления на плечевую артерию, судя по уменьшению СРПВ, на короткое время снижалась. Величина уменьшения СРПВ в динамике восстановления кровотока коррелировала с исходными значениями СРПВ. Подобные изменения СРПВ и связанной с ней жесткости артериальной стенки в процессе восстановления кровотока были отмечены и для участка плечевая — лучевая артерии.

В то же время в наиболее дистально расположенном участке сосудов (лучевая артерия — артерии большого пальца кисти руки) снижение жесткости, проявляемое в уменьшении СРПВ, отмечалось позднее — во 2-е 30 с. К 5-й минуте восстановления кровотока СРПВ не только вернулась к исходным значениям, но и превысила их: исходная СРПВ<sub>л-бп</sub> составляла 1,11 [0,88—1,51] м/с, а на 5-й минуте — 1,36 [1,03—1,59] м/с ( $p < 0,01$ ).

Артериальные сосуды руки у испытуемых с высокими нормальными уровнями АД также сохраняют способность реагировать кратковременным уменьшением СРПВ и связанной с ней жесткости на внешнее сдавливание плечевой артерии. У них обнаружено снижение величин СРПВ<sub>с-л</sub> и СРПВ<sub>пл-л</sub> в 1-е 30 с восстановления кровотока по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,01$ ). Достоверность снижения СРПВ<sub>с-л</sub> и СРПВ<sub>пл-л</sub> в 1-е 30 с восстановления кровотока выявляется также по данным изменения отношения СРПВ<sub>с-л</sub> и СРПВ<sub>пл-л</sub> в 1-е 30 с к исходной СРПВ. При этом отношение СРПВ исследованных участков артерий испытуемых показало снижение значения как в подгруппе испытуемых, предъявлявших жалобы на повышение АД крови, так и в подгруппе испытуемых, не предъявлявших таких жалоб (см. табл. 3).

Полученные в настоящем исследовании данные о возможности развития как долговременных изменений СРПВ, связанных с повышением АД крови, так и кратковременных изменений в ответ на моделирование сдвигов гемодинамики и непродолжительной ишемии имеют теоретическую и практическую значимость. В частности, рядом авторов показано, что повышенная жесткость артерий является одним

из негативных факторов развития и ухудшения течения хронической сердечной недостаточности [14, 33], а оценка изменений СРПВ, вызываемых сдвигами кровотока, может рассматриваться в качестве нового клинического показателя состояния функции эндотелия [34]. Снижение СРПВ и жесткости артериальных сосудов при моделировании изменений гемодинамики может быть частью механизмов ишемии/реперфузии, раскрытие которых важно для дальнейшего внедрения ишемического preconditionирования с целью повышения устойчивости тканей к гипоксии [35].

В проведенном исследовании выявлено снижение СРПВ не только по крупным, но и по более мелким артериям и артериолам сети сосудов микроциркуляторного русла кисти руки. Описанные ранее увеличение плотности, относительного объема тканевых сосудов и выраженной реакции реактивной гиперемии микрососудов кисти руки при моделировании изменений гемодинамики [22, 32] дают основание предполагать, что снижение СРПВ и сопряженное с ним снижение жесткости стенки этих сосудов, увеличение их объема и реактивная гиперемия вызываются сочетанным действием на гладкие миоциты стенки микрососудов и перicyты монооксида азота и других сосудорасширяющих веществ. Эти вещества образуются эндотелием в ответ на быстрое восстановление кровотока, сопровождаемое увеличением воздействия сил трения (сдвигового напряжения) возрастающего потока крови на стенки мелких артерий и артериол. Расширение сосудов происходит также под действием тканевых метаболитов, образующихся в условиях предшествовавшей ишемии тканей предплечья и кисти руки. При этом в процессы релаксации и снижения СРПВ, вероятно, вовлечены прежде всего мелкие артерии и артериолы микроциркуляторного русла диаметром 100—200 мкм, в которых еще регистрируется пульсация крови [33] и эндотелий которых продуцирует монооксид азота, вызывающий расслабление ГМК и перicyтов. Артериолы диаметром 40 мкм и менее, по данным D. J. Duncker и R. J. Vache [36], скорее реагируют релаксацией на действие метаболитов.

Полученные нами данные о кратковременном снижении СРПВ и жесткости стенок более крупных артерий после сдавливания плечевой артерии согласуются с известными фактами

увеличения диаметра (релаксации) этих сосудов [18]. Принято считать, что основной причиной релаксации артериальных сосудов является высвобождение эндотелием монооксида азота. При этом степень увеличения диаметра артериальных сосудов, расположенных дистальнее места приложения механического воздействия внешнего давления (обычно на плечевую артерию), принимают за показатель синтетической функции эндотелия — образования монооксида азота и, вероятно, других сосудорасширяющих веществ [19]. Можно предполагать, что эти же вещества, продуцируемые эндотелием стенки артерий, вносят основной вклад в кратковременное снижение СРПВ и жесткости артерий при моделировании блокады притока к предплечью и кисти руки артериальной крови и оттока от них венозной крови.

Таким образом, кратковременное нарушение гемодинамики, моделирующее состояние ишемии/реперфузии тканей, сопровождается у здоровых молодых людей с нормальным и высоким нормальным артериальным давлением крови снижением СРПВ и, вероятно, ассоциированной с ней жесткости артериальных сосудов различного калибра. Сложные механизмы снижения скорости включают действие на гладкие миоциты стенок артерий и артериол микроциркуляторного русла сосудорасширяющих факторов эндотелия, миогенной регуляции и факторов гиперемической вазодилатации. Эти факторы, по-видимому, являются частью механизма регуляции гемодинамического соответствия между увеличением притока крови из расширенных крупных проксимальных артерий и возможностью его перемещения через микрососуды. Нарушение такого соответствия при уменьшении образования эндотелием сосудорасширяющих веществ, снижении гиперемической вазодилатации может сопровождаться ухудшением реперфузии тканей после их ишемии.

#### Контактная информация:

Бур Елена Анатольевна — ассистент кафедры нормальной физиологии.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
Пр. Дзержинского, 83, 200116, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 277-12-65.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. И. К.  
Сбор и обработка материала: Е. А. Б.  
Статистическая обработка данных: Е. А. Б.  
Написание текста: А. И. К., Е. А. Б.  
Редактирование: А. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lantelme P., Mestre Ch., Lievre M. et al. An important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension*. 2002; 39: 1083—7.
2. Shirwany A., Zou N. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol. Sinica*. 2010; 31: 1267—76.
3. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J*. 2018; 39: 3021—104.
4. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 63: 636—46.
5. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J*. 2006; 27(21): 2588—605.
6. DeLoach S., Townsend R. Vascular Stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2008; 3: 184—92.
7. Maruhashi T., Kinoshita Y., Kajikawa M. et al. Relationship between home blood pressure and vascular function in patients receiving antihypertensive drug treatment. *Hypertens. Res*. 2019; 42(8): 1175—185.
8. Kamran H., Saliccioli L., Venkatesan B. et al. Determinants of a blunted carotid-to-radial pulse wave velocity decline in response to hyperemia. *Angiology*. 2010; 61(6): 591—4.
9. Рогова А. Н., Заирова А. Р., Ощепкова Е. В. Изменение скорости пульсовой волны при реактивной гиперемии как метод оценки вазомоторной функции эндотелия у гипертоников. *Тер. арх*. 2008; 80(4): 29—33. [Rogova A. N., Zairova A. R., Oshchepkova E. V. Changes in pulse wave velocity in the reactive hyperemia as a method of evaluation of endothelial vasomotor function in hypertensive patients. *Ter. arkh*. 2008; 80(4): 29—33. (in Russian)]
10. Kamran H., Saliccioli L., Ko E. H. et al. Effect of reactive hyperemia on carotid-radial pulse wave velocity in hypertensive participants and direct comparison with flow-mediated dilation: a pilot study. *Angiology*. 2010; 61(1): 100—6.
11. Rusak E. J., Bellido C. A., Iavicoli O. R. et al. Assessment of endothelial function by means of flow-mediated changes using pulse wave velocity. *J. Clin. Hypertens*. 2010; 12(7): 495—501.
12. Liu Y., Beck O., Olaniyi S. et al. Carotid-radial pulse wave velocity responses following hyperemia in patients with congestive heart failure. *J. Am. Soc. Hypertens*. 2014; 8(10): 687—92.
13. Torrado J. Farro I., Farro F. et al. Carotid-radial pulse wave velocity as an alternative tool for the evaluation of endothelial function during pregnancy: potential role in identifying hypertensive disorders of pregnancy. 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS San Diego, California USA. 2012; 28: 5603—6.
14. Marti C. N., Gheorghide M., Kalogeropoulos A. P. et al. Failure endothelial dysfunction, arterial stiffness and heart. *Am. Coll. Cardiol*. 2012; 60: 1455—69.

15. Torrado J., Bia D., Zocalo Y. et al. Reactive hyperemia-related changes in carotid-radial pulse wave velocity as a potential tool to characterize the endothelial dynamics. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2009; 1800—3.
16. Matsuzawa Y., Kwon T. G., Lennon R. J. et al. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4: 1—15.
17. Susic D., Varagic J., Ahn J., Frohlich E. D. Crosslink breakers: a new approach to cardiovascular therapy. *Curr. Opin. Cardiol.* 2004; 19(4): 336—40.
18. Затеищикова А. А., Затеищиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология.* 1998; 3(9): 68—78. [Zateyshchikova A. A., Zateyshchikov D. A. Endothelial regulation of vascular tone: research methods and clinical significance. *Kardiologiya.* 1998; 3(9): 68—78. (in Russian)]
19. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия: метод. рекомендации. Гродненский гос. мед. университет. Сост.: К. У. Вильчук, Н. А. Максимович, Н. Е. Максимович. Гродно: ГрГМУ; 2001. 33 с. [Functional tests used in the diagnosis of endothelial dysfunction: method. recommendations. *Grodno State Med. University.* Sost.: K. U. Vilchuk, N. A. Maksimovich, N. E. Maksimovich. Grodno: GrSMU; 2001. 33 s. (in Russian)]
20. Способ оценки параметров распространения пульсовой волны реовазографическим методом: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.04.2005. Минск: РНПЦ «Кардиология»; 2005. 23 с. [Method of estimation of the parameters of pulse wave velocity by the rheovasographic method: utv. M-vom zdravookhraneniya Resp. Belarus 28.04.2005. Minsk: RNPTs Kardiologiya; 2005. 23 pp. (in Russian)]
21. Lekakis J., Abraham P., Balbarini A. et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur. J. Cardiovasc.* 2011; 18(6): 775—89.
22. Bur E., Kubarko A., Hayashida N. et al. The impact of venous outflow on the reaction of tissue small vessels in the conditions of local hemodynamic disturbances. *Abstracts of the 4th International Symposium of the Network-Type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science.* 2020; 72.
23. Van Bortela L. M., Laurent St., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.* 2012; 30: 445—8.
24. Boutouyrie P., Vermeersch S. J. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2338—50.
25. Кубарко А. И., Мансуров В. А. Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем [Электронный ресурс]: тез. докл. междунар. науч. конф., XIV съезда Белорус. обществ. об-ния фотобиологов и биофизиков, Минск, 17—19 июня 2020 г. Бел. гос. ун-т; редкол.: И. Д. Вологовский (отв. ред.) и др. Минск: БГУ; 2020: 123. Режим доступа: <https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/249270/1/123.pdf>. Дата доступа: 24.11.2020. [Kubarko A. I., Mansurov V. A. Molecular, membrane and cellular basics of functioning of biological systems [Electronic resource]: Abstracts of International scientific conference, the XIV congress of Belarus Society of Photobiologists and Biophysics. Minsk. 17—19 June 2020. Bel. State University. Ed. I. D. Volotovskiy i dr. Minsk: BGU; 2020: 123. Access mode: <https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/249270/1/123.pdf>. Date of access: 24.11.2020. (in Russian)]
26. Stettler C. Theoretical analysis of arterial hemodynamics including the influence of bifurcations. Part I: Mathematical model and prediction of normal pulse patterns. *Ann. Biomed. Eng.* 1981; 9: 145—64.
27. Wagenseil J. E., Mecham R. Elastin in large artery stiffness and hypertension. *J. Cardiovasc. Translat. Res.* 2012; 5(3): 264—73.
28. Bank A. J., Wang H., Holte J. E. et al. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation.* 1996; 94: 3263—70.
29. Chow M. J., Turcotte R., Lin C. P., Zhang Y. Arterial extracellular matrix: a mechanobiological study of the contributions and interactions of elastin and collagen. *Biophys. J.* 2014; 106(12): 2684—92.
30. Safar M. E., Asmar R., Benetos Ath. et al. Interaction between hypertension and arterial stiffness. *Hypertension.* 2018; 72: 796—805.
31. Huck C. J., Bronas U. G., Williamson E. B. et al. Noninvasive measurements of arterial stiffness: Repeatability and interrelationships with endothelial function and arterial morphology measures. *Vasc. Health Risk Manag.* 2007; 3(3): 343—9.
32. Кубарко А. И., Фираго В. А. Физиологическая оценка результатов спектрометрии содержания оксигемоглобина и реакции микрососудов на изменение гемодинамики. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018; 2(2): 358—63. [Kubarko A. I., Firago V. A. Physiological evaluation of spectrometry results of oxyhemoglobin content and response of microvessels to hemodynamic changes. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski.* 2018; 2(2): 358—63. (in Russian)]
33. Safar M. E., Lacolley P. Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293: H1—H7.
34. Naka K. K., Tweddel A. C., Doshi S. N. et al. Flow-mediated changes in pulse wave velocity: a new clinical measure of endothelial function. *Eur. Heart J.* 2006; 27(3): 302—9.
35. Северукевич Д. В., Северукевич В. И., Рубахов К. О., Мрочек А. Г. Влияние дистантного ишемического preconditionирования на выраженность периоперационного и послеоперационного повреждения миокарда. *Евразийский кардиологический журнал.* 2016; 3: 62—3. [Sevrukevich D. V., Sevrukevich V. I., Rubakhov K. O., Mrochek A. G. The influence of distant ischemic preconditioning on the severity of the perisurgical and aftersurgical damage to the myocardium. *EvrAziyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2016; 3: 62—3. (in Russian)].
36. Duncker D. J., Bache R. J. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 1009—86.

Поступила 29.01.2021.

Принята к печати 18.02.2021.



Р. В. ХУРСА

## ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ПО ПАРАМЕТРАМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Представлен обзор результатов клинического применения метода определения гемодинамического фенотипа путем регрессионного моделирования параметров артериального давления (АД) в индивидуальном ряду его величин, демонстрирующий возможности использования метода в функциональной диагностике кровообращения. Предложенный подход позволяет выявлять скрытые нарушения кровообращения у нормотензивных людей — дисфункциональные гемодинамические фенотипы, включая гипертензивные, и патологические классы гармонического фенотипа. Эти пациенты нуждаются в дополнительном обследовании, динамическом наблюдении и медицинской профилактике. Гемодинамический фенотип следует учитывать при назначении лечения пациентам с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). Дисфункциональный диастолический фенотип имеет низкую вероятность достижения целевого АД независимо от использованных лекарственных средств и их количества и более низкое качество жизни, особенно при интенсификации медикаментозной терапии. Поэтому лечение пациентов с таким фенотипом изначально должно быть комплексным, с обязательным использованием немедикаментозных методов воздействия на физическую и психоэмоциональную составляющие здоровья. При СОАС гемодинамический фенотип позволяет отбирать пациентов для CPAP-терапии. Определение фенотипа по параметрам АД предлагаемым путем не требует специального оборудования и доступно на любом уровне оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова:** артериальное давление, линейная регрессия, латентные нарушения кровообращения, артериальная гипертензия, обструктивное апноэ сна.

An overview of the clinical application of the method for the hemodynamic phenotype determining by regression modeling of blood pressure parameters is presented in order to demonstrate the capabilities of this method in functional diagnostics of blood circulation. This approach allows detect latent circulatory disorders in normotensive people — dysfunctional hemodynamic phenotypes including hypertensive ones and pathological classes of the harmonic phenotype. Those patients need additional examinations, health dynamic monitoring and medical prophylaxis. The hemodynamic phenotype should be considered when prescribing treatment for hypertensive patients and for persons with obstructive sleep apnea (OSA). The dysfunctional diastolic phenotype is characterized by a low probability of the target blood pressure achieving regardless of the drugs administration and their quantity and by a lower quality of life especially the drug treatment intensified. The patients with such phenotype should be treated comprehensively using non-pharmacological methods of influencing on the health physical and psycho-emotional components being mandatory. The hemodynamic phenotype allows select patients with OSA for the CPAP-therapy. The determination of the phenotype on blood pressure parameters as proposed does not require special equipment and is available in any level of medical care.

**Key words:** blood pressure, linear regression, latent circulatory disorders, arterial hypertension, obstructive sleep apnea.

HEALTHCARE. 2021; 4: 37—51.

HEMODYNAMIC PHENOTYPE BY BLOOD PRESSURE PARAMETERS: EXPERIENCE OF CLINICAL APPLICATION

R. V. Khursa

В современной кардиологии острой проблемой остается артериальная гипертензия (АГ) ввиду ее высокой, постоянно растущей распространенности и ключевой роли в развитии тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, а также вызываемой ими смертности. Несмотря на появление эффективных и доступных лекарственных средств, частота контроля АГ составляет не более 14% (данные ВОЗ). Масштабное популяционное исследование в России ЭССЕ-РФ, охватившее более 15 000 человек в возрасте

25—64 лет, показало, что распространенность этого заболевания в данной выборке составила 44%; были осведомлены о наличии у себя АГ 73,1% пациентов, регулярное лечение получали 50,5% из них, а контроль артериального давления (АД) достигнут только у 22,7% [1]. Проблема низкого контроля АГ связана не только со слабой приверженностью пациентов терапии, но и с общей проблемой современной медицины — недостаточно персонализированным подходом к лечению каждого пациента.

Доказательная медицина определила стратегические направления диагностики и лечения заболеваний, в том числе АГ, но оказалось, что лекарственные средства (ЛС) оказываются неэффективными у 30—60% пациентов из-за коморбидности, индивидуальной переносимости, генетических и прочих особенностей конкретного пациента, что актуализировало поворот в сторону медицины персонализированной. Персонализированную медицину определяют как быстро развивающуюся область здравоохранения, основанную на интегрированном, координированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболевания, или как интегральную медицину, предполагающую разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением [2].

Сегодня в медицинской практике индивидуальный подход к лечению пациента с АГ ограничивается в основном учетом особенностей клинической картины заболевания, прежде всего ассоциированных с ней состояний (ишемической болезни сердца, инфарктов мозга, сахарного диабета и др.), индивидуальной непереносимости ЛС, возраста, режы — полиморбидности. Выбор конкретного ЛС из большого количества аналогов и дженериков в рамках действующих клинических протоколов врач делает эмпирически, что не гарантирует его эффективности. В последних европейских рекомендациях по АГ сделан акцент на комбинированные ЛС с учетом многообразия патогенетических механизмов, формирующих это заболевание, в том числе у конкретного пациента [3].

Медицинский подход, когда перед назначением лекарственной терапии оценивается вероятность ее эффективности и безопасности у пациента, назван тераностикой (от слов «терапия» и «диагностика») [2, 4]. В этой связи очевидна необходимость прогнозирования эффекта медикаментозного лечения АГ и определения факторов, влияющих на его эффективность, прежде чем это лечение будет назначено. Одним из таких факторов являются индивидуальные особенности кровообращения пациента, а некоторые из них сами по себе могут являться признаком уже имеющихся скрытых гемодинамических нарушений, то есть предиктором развития АГ. Однако способы выявления таких

доклинических гемодинамических нарушений доступными скрининговыми методами, в первую очередь в амбулаторной клинической практике, нуждаются в разработке. Современные возможности вычислительного моделирования, в частности компьютерных алгоритмов интеллектуального анализа данных (*Data Mining*), открывают в данном направлении многообещающие перспективы.

Более 20 лет наших исследований в направлении моделирования кровообращения по индивидуальным рядам величин АД привели к созданию не имеющего аналогов метода определения гемодинамического фенотипа пациентов путем линейной регрессии параметров АД, названного КАСПАД (количественный анализ связей параметров АД) [5—8]. Параллельно с совершенствованием и дальнейшим развитием данного направления в теории проводились клинические исследования фенотипов у разных категорий пациентов, включая здоровых людей, и оценивалось их значение для медицинской практики, в первую очередь амбулаторной, что позволило накопить определенный опыт.

Цель данного сообщения — показать возможности клинического применения КАСПАД у разных категорий пациентов.

**Общие представления о гемодинамических фенотипах по КАСПАД.** КАСПАД отражает кровообращение пациента как простейшую статистическую модель, построенную по индивидуальному ряду величин АД, полученных в желаемом интервале времени, а именно линейную регрессию систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления с пульсовым давлением (ПД) в качестве аргумента, где  $ПД = САД - ДАД$ . В общем аналитическом виде эта модель выглядит взаимосвязанными уравнениями:

$$САД = Q + a \times ПД; \quad (1)$$

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

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

Цель данной регрессии — именно получение индивидуальных числовых значений коэффициентов, которые характеризуют кровообращение в интервале наблюдения как процесс динамических изменений АД, обеспечиваемый совокупными усилиями сердца и «периферической» составляющей (сосуды, мышцы) в продвижении крови. Этот процесс направлен на поддержание гомеостаза и адаптации организма

к постоянно меняющимся условиям жизни посредством изменения величины ПД под влиянием регуляторных механизмов. Значения коэффициентов показывают индивидуальные сложившиеся связи между параметрами АД (силу и направленность) у конкретного пациента [5—7]. Соотношение угловых коэффициентов ( $a$ ) и ( $a - 1$ ) отражает участие сердца (так как ПД — известный барический показатель сердечного выброса) и, соответственно, «периферии» (прежде всего, сосудов) в продвижении крови; постоянная  $Q$  характеризует давление крови в области исчезающей пульсации: если  $ПД=0$ , то  $САД=ДАД=Q$ . Величина САД в (1) отражает обе известные составляющие АД — постоянную ( $Q$ ) и пульсирующую, выражаемую ПД.

С позиций биофизики кровообращения и теории функциональных систем обоснованы граничные значения коэффициента  $a$ , разделяющие гемодинамические фенотипы: гармонический Г (баростат) и 2 дисфункциональных: диастолический (ДД) с увеличенным участием сердечной составляющей в продвижении крови и систолический (ДС) с увеличенной ролью «периферической» составляющей. Кратковременно (как переходное состояние кровообращения) или при индивидуально недостаточном количестве величин АД для КАСПАД могут определяться пограничные фенотипы между гармоническим и дисфункциональными. Несоответствие нормальному (гармоническому) соотношению САД, ДАД и  $Q$  при дисфункциональных фенотипах обусловлено существенно нелинейным характером связей между параметрами АД, что подтверждает рассогласованность регуляторных механизмов при этих фенотипах и отличает их от гармонического (табл. 1). Для определения фенотипа достаточно регрессии (1), так как в (1) и (2) общие коэффициенты. Все фенотипы наблюдаются независимо от измеряемого АД (нормальное, повышенное, сниженное), пола, возраста

и состояния здоровья, но, естественно, с разной частотой [5—8].

Для КАСПАД необходим индивидуальный ряд величин АД пациента (желательно 20—25), полученных обычными методами измерения ручными тонометрами (оптимально в течение 5—10 сут) или аппаратами суточного мониторинга (СМАД). Данный ряд используют для построения линейной регрессии САД по ПД с помощью стандартной электронной таблицы Excel, что изложено в инструкции по применению [8].

Примеры применения КАСПАД к индивидуальным рядам АД, полученным в интервале 7—14 сут при домашних измерениях, приведены в табл. 2 (пациенты № 1 и № 2 — с нормальным АД; № 3 и № 4 — с АГ на фоне лечения).

**Дальнейшее развитие КАСПАД с использованием *Data Mining*.** Поскольку один и тот же фенотип при разных значениях коэффициента  $Q$ , зависящего от величины измеряемого АД (нормотензия, гипертензия, гипотензия), представляет разные гемодинамические ситуации, к совокупности обоих коэффициентов регрессии ( $a, Q$ ), полученных при регрессионном анализе параметров АД при СМАД, был применен один из алгоритмов *Data Mining*, что позволило дифференцировать 10 гемодинамических классов в рамках 3 фенотипов как расширенной характеристики нормо-, гипер- и гипотензивного кровообращения [9—12]:

— Н3, D3, S3 — АГ гармонического и дисфункциональных фенотипов (диастолического и систолического соответственно);

— Н1, D1, S1 — артериальная гипотензия таких же фенотипов;

— Н2 (оптимум нормы), D2, S2 (нормотензивная дисфункциональная гемодинамика этих же фенотипов), а также Н0 (квази-АГ) — промежуточный между Н2 и Н3, то есть между нормой и АГ.

Практическое определение гемодинамических фенотипа и класса реализуется на компьютере

Таблица 1

### Гемодинамические фенотипы и критерии их определения

Значения коэффициента $a$	Соотношение давлений САД, ДАД, $Q$	Гемодинамический фенотип
$1 < a < 2$	$Q < ДАД < САД$	Дисфункциональный диастолический (ДД)
$a = 1$	$Q = ДАД < САД$	Пограничный диасто-гармонический (ПД-Г)
$0 < a < 1$	$ДАД < Q < САД$	Гармонический («баростатический») (Г)
$a = 0$	$ДАД < Q = САД$	Пограничный систоло-гармонический (ПС-Г)
$-1 < a < 0$	$ДАД < САД < Q$	Дисфункциональный систолический (ДС)

Примечание:  $a, Q$  — коэффициенты регрессии.

Таблица 2

**Статистические характеристики индивидуальных рядов АД, параметров КАСПАД, качества регрессий, гемодинамический фенотип**

Возраст пациента	n	Показатели АД, мм рт. ст.		Коэффициенты регрессии		Фенотип
		САД	ДАД	$a$	$Q$	
№ 1, 46 лет	25	119,1±1,4 [116,3—121,9]	73,1±1,42 [70,3—75,9]	0,5±0,15 [0,2—0,8]	95,3±7,19 [80,4—110,2]	Г
Статистика регрессии: значения t и p				3,6 (p=0,003)	13,2 (p<0,001)	
№ 2, 43 года	28	100,6±1,57 [93,7—97,5]	66,9±0,86 [5,2—68,6]	1,3±0,14 [1,01—1,56]	58,1±5,09 [947,6—68,50]	ДД
Статистика регрессии: значения t и p				8,5 (p<0,001)	11,4 (p<0,001)	
№ 3, 48 лет	33	137,1±1,92 [133,3-140,9]	96,5±1,22 [94,1—98,9]	0,8±0,11 [0,6—1,01]	103,8±4,73 [94,1—113,4]	Г
Статистика регрессии: значения t и p				7,2 (p<0,001)	21,9 (p<0,001)	
№ 4, 51 год	27	134,1±2,35 [129,5—138,7]	93,1±1,72 [89,7—96,5]	1,6±0,29 [0,99—2,19]	69,2±12,13 [44,1—94,1]	ДД
Статистика регрессии: значения t и p				5,4 (p<0,001)	5,7 (p<0,001)	

Примечание: n — количество величин АД в индивидуальном ряду.

(на основании описанных разделяющих функций) или «вручную» (с помощью диагностической карты — номограммы), после того как предварительно получены значения коэффициентов индивидуальной регрессии [8]. Номограмма разработана для 3 периодов СМАД отдельно — дневного, ночного, суточного (рис. 1). На вертикальной оси номограммы соответствующего периода откладывается величина коэффициента  $a$ , на горизонтальной —  $Q$ ; точка пересечения попадает в зону определенного гемодинамического класса [9—12].

Номограмма для дневного периода может применяться к домашним или офисным измерениям АД обычными тонометрами с осциллометрическим способом регистрации, а также для рядов АД при СМАД с помощью мониторов с опцией регрессионного анализа, позволяющей автоматически получить необходимые коэффициенты.

Способ определения расширенного гемодинамического фенотипа (класса) включен в программное обеспечение отечественного монитора для СМАД «Кардиан-МД» как дополнительная опция КАСПАД. Она автоматически выдает на экран монитора уравнения индивидуальных регрессий с коэффициентами, цветную номограмму для 3 периодов наблюдения с обозначением на ней координат пациента (точка на соответствующем поле номограммы) и заключение о гемодинамическом классе [13].

На рис. 2 представлен алгоритм практического использования КАСПАД в функциональной диагностике сердечно-сосудистой системы для определения гемодинамического фенотипа и при необходимости гемодинамического класса, дающих характеристику кровообращения как процесса взаимодействия сердца и сосудов в продвижении крови.

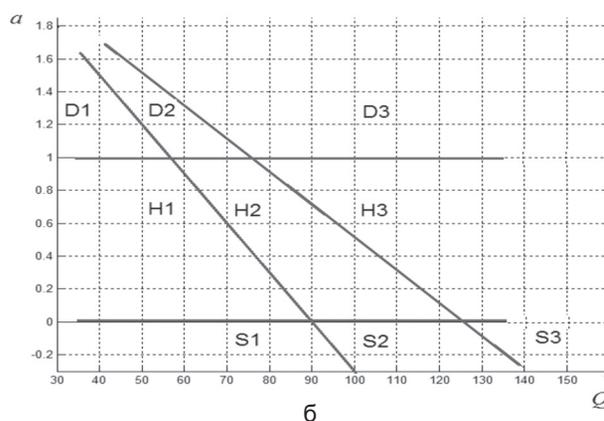
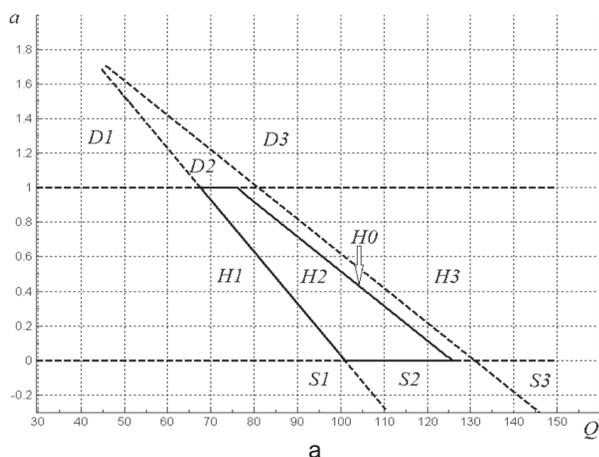


Рис. 1. Диагностические номограммы для определения гемодинамического фенотипа (класса) по данным СМАД за дневной (а) и суточный (б) периоды

**Распределение фенотипов** (как по данным домашних и офисных измерений АД, так и по СМАД) у разных категорий пациентов зависит от возраста и состояния здоровья и в популяции не различается значительно у мужчин и женщин. В частности, доля наиболее распространенного Г-фенотипа уменьшается с возрастом за счет увеличения доли лиц с фенотипом ДД, в том числе из-за увеличения частоты АГ и связанной с ней сердечно-сосудистой патологии. ДС-фенотип, символизирующий модель «периферического сердца», очень редок в популяции, особенно при АГ [7, 14—17]. Так, по домашним и клиническим измерениям АД среди практически здоровых молодых людей с разным уровнем физической подготовки (студентов в возрасте  $22,8 \pm 0,56$  года) фенотип Г имели 63,7—72%, ДД — 15,9—18,3%, ДС — 3,8—6,1%, из них среди студентов-медиков фенотип ДС был у 2,3%, а среди студентов Белорусского государственного университета физической культуры — у 5,6%, что подтверждает у них более активное «периферическое сердце» [15, 18, 19]. Среди амбулаторных пациентов с АГ среднего и старшего возраста фенотип Г отмечен у 53,1—58,1%, ДД — у 40,8—46,3%, ДС — у 0,6—1,1% [14, 17].

В табл. 3 продемонстрировано распределение гемодинамических фенотипов и классов по данным СМАД у 2 категорий молодых людей (21—38 лет): практически здоровых (группа 1) и пациентов с АГ до начала медикаментозной терапии (группа 2) [16, 19].

Гемодинамические фенотипы и классы отражают кровообращение в наблюдаемом интервале времени, однако их устойчивость (по нашим наблюдениям — на протяжении ряда лет), а также возможность изменения под влиянием условий (возраст, заболевание, изменение образа жизни и др.) подтверждают, что они являются именно фенотипической характеристикой индивидуума — одной из множества всевозможных других, в том числе и гемодинамических [20]. В качестве демонстрации стабильности гемодинамических фенотипов по КАСПАД приведем два примера.

1. Оценивали сохранение/изменение фенотипов у 89 амбулаторных пациентов разного пола, возраста и состояния здоровья, случайным образом выбранных по критерию проведения повторного СМАД по клиническим показаниям в разные промежутки времени — от 1 мес до 4 лет ( $16,5 \pm 1,34$  мес, 95% ДИ (13,8—19,1)). При повторном СМАД сохранили свой исходный гемодинамический класс 62,9% (56) человек. Из остальных пациентов у 16,8% (15) сохранился исходный фенотип по КАСПАД, то есть изменился лишь класс, обусловленный изменением величин АД, но связи между его параметрами (сам фенотип) не изменились. Таким образом, постоянство фенотипов по КАСПАД показали 78 (79,8%) человек, из них фенотип Г — 69, ДД — 2.

2. СМАД проведен у 92 пациенток в перименопаузальный период с АГ II степени, риск 3, которым осуществляли коррекцию лечения

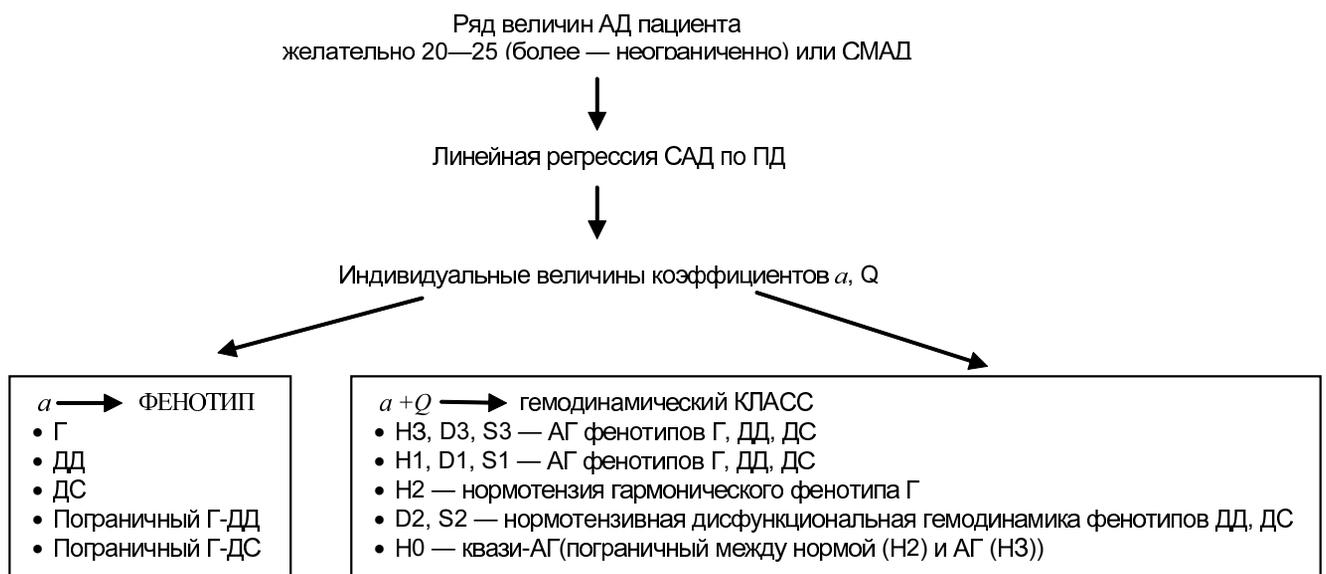


Рис. 2. Последовательность определения гемодинамических фенотипа и класса методом КАСПАД

с контролем СМАД через 3 мес. Из 42 пациенток, имевших при первом СМАД фенотип Г, 29 (69,0%) сохранили его при повторном СМАД; среди 28 пациенток, имевших ДД-фенотип, — 13 (46,4%),  $\chi^2=3,6$ ,  $p=0,058$  по сравнению с фенотипом Г. Таким образом, исходный гемодинамический фенотип при активной терапии сохранили 60,0% пациенток (без статистически значимой разницы по исходным фенотипам), но медикаментозное лечение все же оказало положительное влияние в виде уменьшения доли лиц с фенотипом ДД, хотя и статистически незначимое, что может быть связано с коротким сроком наблюдения.

**Клиническое значение патологических фенотипов у нормотензивных молодых людей.** Из табл. 3 видно, что среди практически здоровых молодых людей оптимально нормальное кровообращение (класс Н2) имели лишь 58,7% обследованных, у остальных были фенотипы ДД (классы D1—D3), ДС (S2, S3), а также гипертензивные классы Г-фенотипа (Н3 и пограничный с ним Н0). Клиническое значение таких «анормальных» фенотипов исследовали путем сравнительного анализа в тех же группах — 1 (практически здоровые молодые лица) и 2 (пациенты с впервые диагностированной АГ до начала терапии), также в группе 1 между фенотипом Г и другими фенотипами, между классом Н2 (норма) и прочими классами. Возраст пациентов групп 1 и 2 составил 22 [21—23] и 29 [25—36] лет соответственно. Проводили СМАД и анализ его традиционных показателей в зависимости от фенотипа, исследовали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по каротидно-лучевому пути и эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) реографическими методами на преобразователе «Импекард-М». Фенотип определяли как по амбулаторным измерениям АД, так и по СМАД [16, 21—24].

Результаты этих исследований показали, что фенотип ДД (независимо от способа измере-

ния АД) у нормотензивных молодых людей сопряжен с функциональными сосудистыми нарушениями, свидетельствующими о повышенной их жесткости, и с большей частотой нарушений ЭЗВД. В табл. 4 отражены показатели СРПВ в группах 1 и 2 в зависимости от гемодинамического фенотипа (пограничные фенотипы исключили из анализа).

Из табл. 4 видно, что у нормотензивных молодых людей с ДД-фенотипом СРПВ была статистически значимо выше, чем при фенотипе Г и не отличалась от СРПВ у пациентов с АГ (при Г-фенотипе различия с АГ были значимы). У пациентов с АГ различий в СРПВ между фенотипами Г и ДД не было.

Среди нормотензивных лиц с ДД-фенотипом (по амбулаторным измерениям АД) нарушений ЭЗВД не имели только 37,5% обследованных, при Г-фенотипе — 69,3%,  $p<0,05$ ; среди пациентов с АГ — 25,0 и 8,7% соответственно. Умеренные и выраженные нарушения ЭЗВД отмечены среди нормотензивных лиц с фенотипом ДД у 62,5%, с Г — у 21,6%; при АГ — у 69,6 и 56,2% соответственно [22—23]. Аналогичные соотношения распределений долей лиц с отсутствием нарушений ЭЗВД и с их наличием в группах 1 и 2 были и при фенотипах, определяемых по СМАД [24].

Нормотензивные лица с ДД-фенотипом значительно отличались и по расчетным «сосудистым» показателям от лиц с Г-фенотипом своей группы при СМАД: снижением, хотя и в рамках принятой «нормы» индекса  $РТТ_2$  (аналог времени распространения пульсовой волны) и повышением систолического индекса площади  $S_{sys}$ , что также указывает на повышенную жесткость сосудов.

Полученные в этих исследованиях данные указывают на схожесть функционального состояния сосудов у здоровых лиц с ДД-фенотипом и при АГ.

У лиц с ДС-фенотипом выявлено значительное снижение расчетного показателя  $AAS/$

Таблица 3

**Распределение гемодинамических фенотипов и классов (по СМАД) в группах молодых здоровых людей и молодых пациентов с АГ до начала лечения**

Группа	Гемодинамические фенотипы и классы, % (абс.)									
	ДД, классы			Г, классы				ДС, классы		
	D1	D2	D3	H1	H2	H3	H0	S1	S2	S3
1 (n=126)	1,6 (2)	7,1 (9)	1,6 (2)	0,8 (1)	58,7 (74)	10,3 (13)	13,5 (17)	—	6,3 (8)	—
2 (n=49)	2,0 (1)	—	16,3 (8)	2,0 (1)	—	67,3 (33)	6,1 (3)	—	4,0 (2)	2,0 (1)

Таблица 4

**Скорость распространения пульсовой волны в группах наблюдения при гемодинамических фенотипах, определенных по амбулаторным измерениям АД и СМАД**

Группа	Фенотип	Амбулаторные измерения АД			СМАД		
		n	доля лиц, %	СРПВ, м/с	n	доля лиц, %	СРПВ, м/с
1 (здоровые)	ДД	24	20,5	11,4 [8,1—13,7]*	17	14,5	9,6 [8,7—13,0]*
	Г	88	73,9	8,1 [7,0—9,5]**	96	82,1	8,1 [7,0—9,5]**
	ДС	7	5,9	9,0 [7,7—9,6]	4	3,4	9,5 [8,3—10,0]
	Всего	119	100	8,5 [7,1—9,6]**	117	100	8,3 [7,1—9,6]**
2 (пациенты с АГ)	ДД	23	56,1	11,4 [8,0—13,5]	16	37,2	11,0 [3,1—13,9]
	Г	16	39,0	7,5 [4,1—14,6]	27	62,8	11,4 [7,0—14,3]
	ДС	2	4,9	12,6 [10,8—14,3]	—	—	—
	Всего	41	100	11,0 [7,0—14,3]	43	100	11,0 [7,0—17,3]

Примечание: \* —  $p < 0,05$  с Г-фенотипом в своей группе; \*\* —  $p < 0,05$  с группой 2 в целом.

(амбулаторный индекс жесткости артерий) до отрицательных величин:  $-0,05 [-0,08 — -0,02]$ , отличаясь значимо от Г и от ДД:  $0,31 [0,22—0,43]$  и  $0,32 [0,28—0,36]$  соответственно. То есть фенотип ДС, являющийся антиподом ДД по смыслу регрессии, диаметрально отличается от него и по «сосудистым» показателям СМАД, указывающим на высокую эластичность сосудов и, возможно, склонность к спазмированию.

По традиционным показателям СМАД фенотип ДД у нормотензивных лиц характеризовался повышенной вариабельностью АД и частоты сердечных сокращений; повышенной величиной утреннего подъема АД; частыми нарушениями суточного индекса ДАД в виде чрезмерного его снижения ночью (*overdipper*) у 63,2% обследованных, тогда как при Г-фенотипе — у 36,9% ( $p=0,032$ ). Имелся также ряд других показателей СМАД, которые, не выходя за пределы нормы, уже не отличались статистически значимо от таковых у пациентов с АГ (при значимых отличиях данных показателей у лиц оптимального класса Н2). По сравнению с Н2-классом пациенты фенотипа ДД имели значимо более высокое ДАД за дневной период (хотя и в пределах принятой нормы), более высокие индексы «нагрузки гипертензией» по ДАД ночью и более низкие показатели «нагрузки гипотензией» ( $p < 0,05$ ), а также значительно отличались от класса Н2 (и не отличались от пациентов с АГ) по «сосудистым» расчетным индексам  $РТТ_2$ ,  $S_{sys}$  и  $dP/dt_{max}$  [16, 24].

Выявлены также статистически значимые отличия ряда показателей СМАД у нормотензивных людей гармонического фенотипа, но «гипертензивных классов» Н3 и Н0 от оптимального класса Н2 своей группы: более высокие

АД и индексы «нагрузки давлением», вариабельность АД и частота сердечных сокращений, степень снижения АД ночью и др., что приближает таких нормотензивных людей к пациентам с АГ [16, 21].

Приведенные данные подтверждают патологический характер дисфункциональных фенотипов (в частности, ДД) и гипертензивных классов Г-фенотипа (Н0, Н3), что указывает на необходимость дальнейшего наблюдения за такими лицами и более детального обследования как контингента повышенного риска развития АГ, а также немедикаментозной профилактики.

**Влияние физической активности на гемодинамический фенотип.** Важнейшим путем немедикаментозной профилактики может быть модификация образа жизни с увеличением физической активности. Так, фенотип ДД может меняться на гармонический, о чем свидетельствуют различия в распространенности фенотипов среди молодых людей с разной физической подготовкой [15], а также результаты проспективного наблюдения с использованием велоэргометрической нагрузочной пробы (ВЭП) [18]. В данном исследовании КАСПАД проведен по величинам АД, полученным при ВЭП у 49 здоровых молодых мужчин исходно (ВЭП-1) и через 6 мес модифицированного образа жизни с регламентированным режимом труда, отдыха и регулярной физической подготовкой (ВЭП-2, у 33 из них). АД при ВЭП измеряли исходно, на 1-й, 2-й, 3-й минуте каждой ступени нагрузки (50, 100, 150 и 200 Вт), а также по ее завершении — на 1-й, 3-й, 5-й минуте отдыха, что позволило получить ряд величин АД для КАСПАД.

Исходно у 46,9% испытуемых было патологическое и пограничное с ним кровообращение

(ДД-фенотип и пограничный с ним ПД-Г) даже во время умеренной физической нагрузки (100 Вт), что указывает на превалирование сердечной составляющей в кровообращении при «пассивной периферии». При ВЭП-2 на каждой ступени нагрузки доля лиц с патологическим фенотипом ДД достоверно уменьшилась за счет увеличения доли гармонического, причем до максимальной ступени нагрузки дошли 75,8% (25) человек, что значительно больше, чем при ВЭП-1 ( $p < 0,05$  по сравнению с соответствующей ступенью ВЭП-1, рис. 3) [18].

Длительное сохранение патологических гемодинамических фенотипов и классов, которые можно рассматривать как проявление доклинических гемодинамических нарушений, открывает дорогу к формированию АГ и очерчивает круг лиц, нуждающихся в динамическом наблюдении и коррекции образа жизни, в том числе с помощью увеличения физической активности.

**Гемодинамические фенотипы у пациентов с АГ на фоне лечения.** Приведем основные результаты одномоментного исследования 267 амбулаторных пациентов с верифицированным диагнозом первичной АГ, в том числе в сочетании ее с хроническими формами ишемической болезни сердца (ХИБС), обращавшихся в клинические поликлиники г. Минска для планового осмотра или выписки рецептов с целью продления ранее подобранного лечения [14, 17, 25]. Все пациенты имели давность заболевания 3—12 лет и получали медикаментозное лечение препаратами из основных рекомендованных групп антигипертензивных ЛС (монотерапия или в комбинациях): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или, реже, блокаторы рецепторов к ангиотензину-II, тиазидоподобные диуретики (Диур), бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК). Величины АД для определения гемодинамического фенотипа получены при ежедневных самостоятельных измерениях в домашних условиях (не менее 22—25 величин АД за период 2—4 нед у каждого) с обязательным соблюдением пациентом правил измерения (проводился инструктаж). У 175 пациентов из группы наблюдения определено качество жизни (КЖ) по русскоязычной версии общего опросника RAND-36, валидированной и адаптированной к условиям Республики Беларусь [26]. Анализировали клинические и демографические особенности, про-

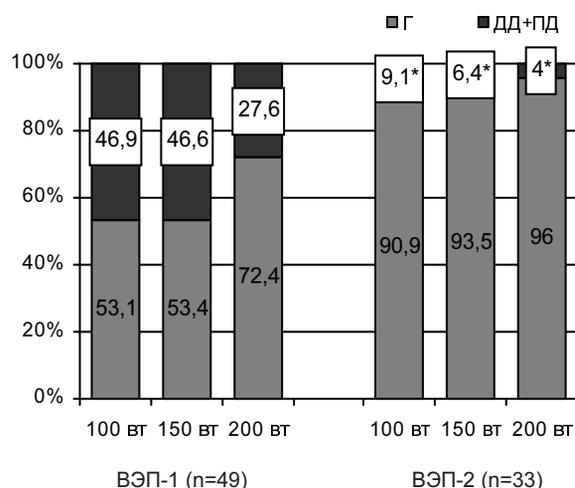


Рис. 3. Распределение фенотипов на ступенях велоэргометрической пробы исходно (ВЭП-1) и через 6 мес модифицированного образа жизни с регулярной физической активностью (ВЭП-2): \* $p < 0,005$  по сравнению с соответствующей ступенью ВЭП-1

водимое лечение, частоту достижения целевого АД (АДцел) и КЖ пациентов в зависимости от гемодинамического фенотипа.

Преобладали лица с АГ II степени — 55,6%; большинство пациентов группы относились к категории высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска — 74,9%. ХИБС имели 43,1%, в том числе нарушения ритма (в основном экстрасистолию) — 9,4%; инфаркт миокарда в анамнезе — 7,1%; перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения — 2,6%, сахарный диабет 2-го типа — 5,6%.

Большинство пациентов группы были представлены поровну лицами среднего и пожилого возраста: 46—60 лет — 44,2%, старше 60 лет — 45,7%. Доля лиц 45 лет и моложе составила 10,1%. В группе в целом достижение АДцел не зависело от количества назначенных препаратов ( $p > 0,05$ ), но было достоверно связано ( $p < 0,05$ ) с более молодым возрастом, с меньшей степенью и кардиоваскулярным риском АГ, а также с отсутствием ХИБС.

Распределение гемодинамических фенотипов в группе было следующим: фенотип Г — 155 (58,1%) человек, ДД — 109 (40,8%), ДС — 3 (1,1%). По клиническим характеристикам пациенты с ДД-фенотипом статистически значимо отличались от пациентов с Г-фенотипом большим числом лиц с АГ III степени (33,0 и 15,5% соответственно) и меньшим числом пациентов, достигших АДцел (38,5 и 54,8% соответственно,  $p < 0,05$ ), без различий по полу. При фенотипе

ДД у женщин значительно чаще отмечен очень высокий кардиоваскулярный риск (риск 4), чем при фенотипе Г (51,9 и 33,0% соответственно,  $p < 0,05$ ), зато фенотип Г, независимо от пола, отличался большей долей лиц, имевших ХИБС, особенно у мужчин (52,2 и 21,4% соответственно,  $p < 0,05$ ) [25].

Анализ достижения АДцел у пациентов с фенотипами Г и ДД в зависимости от использованных ЛС разных фармакологических групп (монотерапия или в комбинациях), в том числе с учетом наличия/отсутствия ХИБС, показал, что при фенотипе ДД использование любой группы ЛС дает меньшую долю лиц, достигших АДцел, чем при фенотипе Г, особенно при наличии ХИБС (табл. 5) [17]. У пациентов с фенотипом Г и сопутствующей ХИБС эффективность достижения АДцел при использовании любых ЛС тоже была меньше, чем при ее отсутствии; при этом фенотипе у пациентов с АГ без ХИБС наибольшее число достижения АДцел продемонстрировали ББ (28 (75,7%) человек) и БКК (8 (72,7%) человек).

Достижение АДцел при фенотипе ДД не зависело от количества использованных ЛС, тогда как при фенотипе Г лечение 1—2 препаратами достоверно чаще сопровождалось достижением АДцел, чем его недостижением [17].

Худшая эффективность медикаментозной терапии АГ у пациентов с фенотипом ДД отмечена и в других группах амбулаторных пациентов с АГ. Так, в случайной выборке данных СМАД 84 пациентов с резистентной АГ значительно преобладали лица с фенотипом ДД (52

(61,9%) человека) над долей пациентов с фенотипом Г (32 (38,1%) человека), хотя при АГ в целом преобладают все же пациенты с фенотипом Г.

КЖ пациентов с АГ (независимо от фенотипа) зависело от возраста: оно было хуже, в основном по физической составляющей здоровья: у мужчин — после 45 лет, у женщин — после 54—55 лет. Следующее значимое снижение отмечалось с 75-летнего возраста — по физическому и психическому компонентам, а также общему уровню КЖ. Отрицательно влияли на КЖ степени АГ выше I, высокий и очень высокий кардиоваскулярные риски [14, 27].

Существенное влияние на КЖ имел факт достижения АДцел, причем установлена определенная связь с фенотипом. У лиц с фенотипом ДД при недостижении АДцел КЖ было значительно хуже по большинству показателей (шкал), а также по суммарному физическому компоненту и по общему уровню КЖ по сравнению с лицами данного типа, достигшими цели, тогда как у лиц с Г-фенотипом — только по физическим составляющим RF, RP и суммарному физическому компоненту (табл. 6) [14, 17].

Таким образом, любая группа антигипертензивных ЛС, равно как и любое количество назначаемых препаратов разных групп, у пациентов с фенотипом ДД показывает низкую вероятность достижения АДцел. Кроме того, интенсификация медикаментозного лечения еще больше снижает КЖ пациентов этого фенотипа по большинству составляющих (при Г-фенотипе влияет несущественно), поэтому при выборе

Таблица 5

### Достижение целевого АД у пациентов гемодинамических фенотипов Г и ДД при использовании основных групп антигипертензивных ЛС

Группа ЛС, количество получавших, n	Клиническая ситуация	Фенотип Г		Фенотип ДД	
		n	АДцел достигнуто, % (абс.)	n	АДцел достигнуто, % (абс.)
ИАПФ, n=215 (в т. ч. 3 с ДС)	АГ с ХИБС	62	45,2 (28)	43	30,2 (13)
	АГ без ХИБС	54	61,1 (33)	53	42,3 (24)
	<b>Все с типом</b>	<b>116</b>	<b>52,6 (61)</b>	<b>96</b>	<b>39,5 (38)*</b>
ББ, n=106 (в т. ч. 2 с ДС)	АГ с ХИБС	26	57,5 (15)	23	30,4 (7)
	АГ без ХИБС	37	75,7 (28)	19	57,9 (11)
	<b>Все с типом</b>	<b>63</b>	<b>68,2 (43)</b>	<b>42</b>	<b>45,2 (19)*</b>
БКК, n=78 (в т. ч. 2 с ДС)	АГ с ХИБС	33	39,4 (13)	22	22,7 (5)
	АГ без ХИБС	11	72,7 (8)	10	30,0 (3)
	<b>Все с типом</b>	<b>44</b>	<b>47,7 (21)</b>	<b>32</b>	<b>31,2 (10)</b>
Диур, n=121 (в т. ч. 3 с ДС)	АГ с ХИБС	47	53,2 (25)	24	25,0 (6)*
	АГ без ХИБС	23	56,5 (13)	25	40,0 (10)
	<b>Все с типом</b>	<b>69</b>	<b>55,1 (38)</b>	<b>49</b>	<b>32,6 (16)*</b>

Примечание: \* —  $p < 0,05$  с фенотипом Г.

ЛС для этих пациентов следует отдать предпочтение комбинированным препаратам. Лечение пациентов с АГ при фенотипе ДД изначально должно быть комплексным, с обязательным использованием дополнительных лечебных мер: немедикаментозных методов воздействия и адьювантных средств. Прежде всего, необходимы увеличение физической активности и занятия лечебной физкультурой, что вытекает из сущности данного типа (сильное сердце, но «пассивная периферия»), а также средства, влияющие на сосудистую жесткость (витамин D, статины и др.).

Пилотное исследование variability сердечного ритма у пациентов с АГ на фоне лечения при фенотипах Г и ДД показало, что ДД отличается преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в покое и значимо более высоким индексом напряжения, что свидетельствует о повышенной степени централизации управления сердечным ритмом. Это означает, что среди дополнительных методов лечения АГ у паци-

ентов с фенотипом ДД могут быть полезны также различные психотерапевтические методики и средства, способствующие нормализации деятельности вегетативной и центральной нервных систем [28].

Такие же дополнительные лечебные методы показаны и другим пациентам с АГ, независимо от гемодинамического фенотипа, при достигнутом АДцел, но с низким общим уровнем КЖ или с его высокой вероятностью. Поскольку определение КЖ не относится к «рутинным» методам диагностики, нами разработана модель оценки вероятности низкого уровня КЖ у пациента (точность прогноза — 75,6%) по 5 простым характеристикам: возраст (годы), количество принимаемых препаратов, ХИБС, аритмия и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе [27]. Для повышения уровня КЖ этих пациентов необходимо улучшить их субъективную оценку состояния здоровья путем применения комплекса реабилитационных мероприятий, включая немедикаментозные (психотерапевтические и др.).

Таблица 6

#### КЖ и достижение АДцел при лечении пациентов гемодинамических фенотипов Г и ДД (балл)

КЖ, шкалы	Целевое АД достигнуто			Целевое АД не достигнуто		
	вся группа	тип Г (n=47)	тип ДД (n=30)	вся группа	тип Г (n=24)	тип ДД (n=33)
PF	70,0 [50,0—90,0]	75,0 [45,0—90,0]	67,5 [50,0-85,0]	45,0 [25,0—60,0]**	50,0 [32,5—72,5]*	45,0 [20,0—55,0]*
RP	66,6 [25,0—100]	60,0 [25,0—100]	70,8 [25,0-100,0]	25,0 [0,0—100,0]**	45,0 [0,0—87,5]	25,0 [0,0—100]*
BP	67,5 [55,0—90,0]	67,5 [55,0—87,5]	67,5 [55,0-90,0]	65,0 [45,0—77,5]**	57,5 [45,0—67,5]*	67,5 [45,0—80,0]
RE	66,6 [33,0—100]	66,0 [33,3—100]	66,0 [33,3—100,0]	66,6 [0,0—100,0]	66,0 [33,0—100]	33,3 [0,0—100,0]
EF	55,0±2,23	54,9±3,00	55,2±3,36	47,6±2,81**	50,8±3,99	45,3±3,89
EW	64,0 [52,0—72,0]	64,0 [52,0—72,0]	64,0 [52,0—75,0]	56,0 ** [44,0—65,0]	56,0 [48,0—64,5]	52,0 [44,0—68,0]*
SF	62,5 [50,0—87,5]	75,0 [50,0-87,5]	62,5 [62,5—87,5]	62,5 [50,0—87,5]	62,5 [50,0—81,3]	62,5 [50,0—87,5]
GH	47,1±2,01	46,3±3,00	48,5±2,88	36,5±2,68	39,4±4,00	34,4±3,61*
HC	50,0 [50,0—50,0]	50,0 [50,0—50,0]	50,0 [50,0—50,0]	50,0 [0,0—50,0]**	50,0 [25,0—50,0]	50,0 [0,0—50,0]*
Физич. комп.	66,7 [46,7—86,7]	66,7 [45,8—88,3]	65,8 [46,7—85,0]	45,8 [30,8—70,8]**	46,3 [31,7—75,8]*	45,8 [28,3—68,3]*
Психич. комп.	62,9 [48,3—75,0]	62,9 [48,4—77,7]	63,6 [49,1—71,3]	54,7 [35,7—68,0]**	59,1 [41,5—70,3]	44,1 [32,3—68,0]
Социал. комп.	58,8 [47,5—72,5]	61,3 [47,5—73,8]	57,6 [47,5—72,5]	50,0 [36,3—63,8]**	51,3 [43,8—64,4]	50,0 [32,5—63,8]
Общий балл КЖ	62,8 [48,5—76,4]	62,8 [48,5—76,5]	61,3 [48,3—74,9]	48,3 [37,4—65,8]**	51,4 [42,7—70,4]	46,3 [35,9—64,8]*

Примечание: \* — различия между достигшими и не достигшими целевого АД в одном фенотипе (p<0,05);

\*\* — различия между достигшими и не достигшими целевого АД в группе в целом (p<0,05).

Важное клиническое значение при АГ имеет гемодинамический класс D1, отражающий гемодинамику высокого риска вторичной острой гипотензии [12, 29]. Данный фенотип наблюдался у пациентов с АГ при избыточной медикаментозной терапии, у которых периоды низкого АД чередовались с гипертоническими кризами. Кроме того, фенотип D1 отмечен у нескольких пациентов с синкопальными состояниями на фоне соматоформной вегетативной дисфункции, а также при обструктивном апноэ сна. Последняя категория пациентов представляет особый клинический интерес, что явилось целью отдельного исследования.

**Гемодинамические фенотипы при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС).** Актуальной современной проблемой, тесно связанной с АГ, является СОАС, характеризующийся повторяющимися эпизодами полной (апноэ) или частичной (гипопноэ) обструкции верхних дыхательных путей во время сна, сопровождающимися храпом и фрагментацией сна. Существует большое число исследований, подтверждающих связь СОАС с общей и сердечно-сосудистой смертностью, с АГ, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, мозговым инсультом. Появляется все больше свидетельств, что СОАС может являться одной из причин вторичной, изолированной «ночной», резистентной АГ, при которой он выявляется у 90% мужчин и 77% женщин. При СОАС отмечается более высокая частота гипертонических кризов, а также инфарктов и инсультов, случаев внезапной смерти в ранние утренние часы. Эпизоды апноэ/гипопноэ сопровождаются гипоксемией, приводящей к активации симпатической нервной системы, что приводит к отсутствию нормального снижения АД в ночные часы (*nondipper*) или даже к его повышению (*nightpeaker*) [30—32].

В этой связи совместно с сотрудниками кафедры артериальной гипертензии и диабетологии Гданьского медицинского университета (Польша, руководитель — проф. К. Наркевич) проведено исследование гемодинамических фенотипов у пациентов с СОАС и их влияния на эффективность CPAP-терапии (*continuous positive airway pressure* — режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением воздуха) [33]. Обследованы (полисомнограф Embletta X30) 33 пациента с АГ и среднетяжелым СОАС — 28 мужчин и 5 жен-

щин, средний возраст —  $60,4 \pm 1,5$  года; средняя продолжительность АГ —  $17,4 \pm 1,7$  года; индекс апноэ/гипопноэ составил  $32,4$  [17,9—43,5] эпизода в час. Все пациенты страдали ожирением или имели избыточную массу тела — индекс массы тела составил  $33,0$  [30,3—39,1]  $\text{кг}/\text{м}^2$ , получали комбинированное антигипертензивное лечение (1—7 гипотензивных ЛС, в среднем —  $4,1 \pm 0,6$ ) и CPAP-терапию.

СМАД проведено дважды: до начала CPAP и по ее окончании; у каждого пациента проводился традиционный анализ результатов СМАД с определением суточного индекса (СИ — степень снижения АД ночью), нарушения которого наиболее характерны при СОАС (а именно недостаточное снижение — *nondipper*), определялся гемодинамический фенотип и класс по величинам АД отдельно для дневного, ночного и суточного периодов. Критерием эффективности CPAP-терапии считалось увеличение СИ при повторном СМАД не менее чем на 5% от исходного.

При первичном СМАД средние величины АД пациентов группы были повышены незначительно относительно принятых норм для дневного и суточного периодов, но ночью они были существенно выше нормы: САД —  $136,2$  [127,4—150,1] мм рт. ст.; ДАД —  $77,2$  [71,2—85,9] мм рт. ст. У всех пациентов при первичном СМАД было нарушение СИ по типу *nondipper*. Только 18,2% пациентов за день и 21,2% за сутки имели оптимальный гемодинамический фенотип — класс H2; у большинства был гипертензивный фенотип H3, причем количество таких пациентов увеличивалось от дневного к ночному и суточному периодам — 27,3, 45,5 и 39,4% соответственно, что подтверждает плохой контроль АД у пациентов, особенно ночью. Была довольно большая доля лиц с фенотипом D1 в дневной период, что согласуется с установленным нами ранее фактом значительной распространенности такого фенотипа при СОАС. Данный фенотип имеет высокий риск острых гипотензивных эпизодов, как отмечено выше, а чрезмерное снижение АД днем может способствовать значительному повышению его ночью.

После курса CPAP-лечения и оценки ее эффективности пациенты были разделены на 2 группы: лица, достигшие критерия эффективности терапии — группа R (от *responders* — отечки) — 15 человек; не показавшие улучшения

по данному критерию — группа NR (*nonresponders*) — 18 человек. Гемодинамические фенотипы пациентов в этих группах исходно (СМАД 1) и в конце наблюдения (СМАД 2) представлены на рис. 4.

Пациенты группы R исходно имели фенотип НЗ за дневной период намного чаще, чем пациенты группы NR: 53,3 и 5,6% соответственно ( $\chi^2=7,2$ ;  $p=0,007$ ); группа NR показала высокую изменчивость фенотипов между периодами СМАД: ночью число пациентов фенотипа НЗ значительно увеличилось с 5,6 до 33,3% ( $\chi^2_{MN}=7,69$ ;  $p=0,005$ ), что указывает на негативные гемодинамические тенденции в этот период наблюдения (см. рис 4). С другой стороны, в ночной период в группе NR уменьшилось количество лиц с фенотипом D1 по сравнению с дневным ( $\chi^2_{MN}=8,6$ ;  $p=0,003$ ) за счет перехода их в класс D2, что может оцениваться положительно, так как фенотип D2 подразумевает гемодинамику хотя и дисфункциональную, но нормотензивную или приближающуюся к таковой.

Выявленные различия между частотой фенотипа НЗ в группах R и NR позволили оценить вероятность улучшения СИ на СРАР-терапию при этом фенотипе: ОР=9,6 (95% ДИ (1,4—68,3));  $p=0,007$ . Это означает, что пациенты с исходным фенотипом НЗ за дневной период СМАД имеют достоверно лучшие перспективы положительного гемодинамического ответа на СРАР-терапию, чем с другими фенотипами.

СРАР-терапия имела положительный гемодинамический эффект лишь у некоторых пациен-

тов группы NR, который заключался в трансформации фенотипа D1 за дневной период в лучшие гемодинамические фенотипы ночью и за суточный период, прежде всего в D2. Различия в суточной динамике этого признака между пациентами групп R и NR статистически значимы ( $\chi^2_{MN}=12,1$ ;  $p<0,001$ ). Вместе с тем 5 пациентов этой группы изменили «дневные» фенотипы Н0, D2 и D3 на гипертензивный фенотип НЗ ночью и, соответственно, за суточный период, тогда как в группе R таких трансформаций не наблюдалось, различия с группой NR статистически значимы ( $\chi^2_{MN}=11,0$ ;  $p<0,001$ ). Значительная изменчивость фенотипов в течение суток, связанная с ночным периодом, указывает на чрезмерно высокую вариабельность АД у пациентов группы NR, что само по себе является неблагоприятным прогностическим признаком.

Таким образом, определение гемодинамического фенотипа позволяет проводить отбор пациентов с СОАС для СРАР-терапии с учетом ожидаемой ее эффективности. А именно: фенотип НЗ в дневной период СМАД имеет наилучшие перспективы на положительный гемодинамический эффект этого вида лечения в виде улучшения суточного индекса АД, а фенотип D1 — в виде трансформации в лучшие гемодинамические типы ночью. Пациенты, дневной фенотип которых (кроме НЗ) трансформируется в фенотип НЗ ночью, имеют значительную вероятность не получить существенного улучшения гемодинамических характеристик при СРАР-терапии.

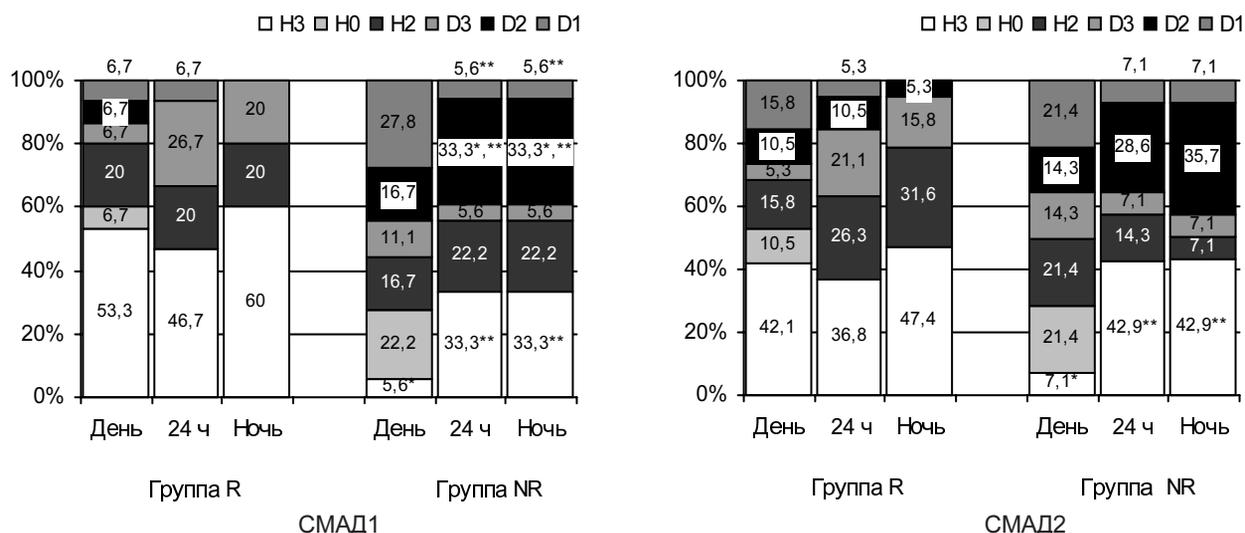


Рис. 4. Распределение гемодинамических фенотипов (классов) за периоды СМАД (день, ночь, сутки) в группах R и NR: \*  $p<0,05$  по сравнению с группой R в соответствующем периоде наблюдения; \*\*  $p<0,05$  по сравнению с дневным периодом в своей группе

### З а к л ю ч е н и е

Приведенные результаты применения КАСПАД — регрессионного моделирования по параметрам АД и диагностической номограммы — у разных категорий людей показывают возможности его практического использования как одного из методов функциональной диагностики кровообращения, характеризующего сердечно-сосудистое взаимодействие в процессе продвижения крови. Результатом такой диагностики является определение гемодинамического фенотипа пациента и при необходимости гемодинамического класса — его расширенной характеристики (что особенно важно для выявления «гипертензивного» кровообращения у нормотензивных лиц с гармоническим фенотипом).

Предложенный подход позволяет выявить скрытые нарушения кровообращения у нормотензивных людей в виде дисфункциональных гемодинамических фенотипов (в том числе уже гипертензивных) и патологических классов гармонического фенотипа: гипертензивного (НЗ) и переходного к нему (Н0). Эти категории пациентов нуждаются в обследовании для исключения скрытых форм АГ или других нарушений здоровья, в динамическом наблюдении и проведении целенаправленной медицинской профилактики.

У пациентов с диагностированной АГ, в том числе с СОАС, фенотипы следует учитывать при назначении лечения ввиду их влияния на эффективность терапии и на качество жизни пациентов. Так, дисфункциональный диастолический фенотип отличается более высокой степенью АГ, низкой вероятностью достижения целевого АД при медикаментозной терапии независимо от использованных ЛС и их количества, более низким уровнем качества жизни, еще более ухудшающимся при интенсификации медикаментозного лечения. Это значит, что лечение пациентов с таким фенотипом изначально должно быть комплексным, с обязательным использованием дополнительных немедикаментозных методов воздействия (увеличение физической активности и лечебная физкультура, психотерапия и др.), а также адьювантных средств, влияющих на сосудистую жесткость и психоэмоциональный статус. При выборе ЛС следует отдать предпочтение комбинированным препаратам. Пациент должен быть информирован о таких особенностях своего заболевания с целью повышения приверженности

к комплексному лечению с использованием разных методов воздействия, а также во избежание завышенных ожиданий от исключительно лекарственной терапии (что чаще всего имеет место).

Определение гемодинамического фенотипа у пациентов с СОАС позволяет предвидеть эффективность СРАР-терапии в плане улучшения гемодинамических показателей и, соответственно, проводить отбор пациентов для использования этого специфического и дорогостоящего метода лечения.

Таким образом, определение гемодинамического фенотипа по параметрам АД у пациентов с АГ, в том числе с СОАС, позволяющее предвидеть эффективность лечения, демонстрирует «тераностический» подход как одно из возможных направлений персонализации лечения и динамического наблюдения пациентов, отвечающее современным потребностям медицины. Определение фенотипа по параметрам АД предлагаемым путем не требует специального оборудования и доступно на любом уровне оказания медицинской помощи, поэтому может быть полезно в амбулаторной терапевтической и общей врачебной практике, кардиологии, профилактической, спортивной и военной медицине, функциональной диагностике и научных исследованиях кровообращения.

#### 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 17 277-27-95.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25—64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(4): 4—14. [Boytsov S. A., Balanova Yu. A., Shalnova S. A. i dr. Arterial hypertension among individuals of 25—64 years: prevalence, awareness, treatment and control. After the data from ECCD. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014; 13(4): 4—14. (in Russian)]
2. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Чехонин В. П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник РАМН. 2012; 12: 1—12. [Dedov I. I., Tyulpakov A. N., Chekhonin V. P. i dr. Personalized medicine: current status and prospects. Vestnik RAMN. 2012; 12: 1—12. (in Russian)]
3. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension

- of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018; 36(10): 1953—2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
4. Pene F., Courtine E., Cariou A., Mira J. P. Toward theranostics. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 50—8.
  5. Чеботарев В. М., Хурса Р. В., Балышева В. М. Способ перманентного контроля индивидуального функционального состояния кровообращения: патент ВУ № 4876. Заявка № а1999; приор. 9.02.1999. [Chebotarev V. M., Khursa R. V., Balysheva V. M. Method of permanent control of the individual functional state of blood circulation: Patent ВУ № 4876. Application № а1999; prior. 02.09.1999. (in Russian)]
  6. 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)]
  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. *Meditzinskie novosti.* 2013; 4: 13—9; *Arterialnaya gipertenziya.* 2014; 5(37): 21—8. (in Russian)]
  8. Хурса Р. В., Месникова И. Л., Еремина Н. М., Войтикова М. В. Метод определения гемодинамического фенотипа: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2018, регистр № 171-1218 [Электронный ресурс]. Минск; 2018. 13 с. Режим доступа: <https://www.bsmu.by/page/8/4184/>. Минск: БГМУ; 2019. 13 с. [Khursa R. V., Mesnikova I. L., Eremina N. M., Voitikova M. V. Method for determination of hemodynamic phenotype: appliance guide: utv. M-vom zdravoohraneniya Resp. Belarus' 14.12.2018, registr № 171-1218 [Electronic resource]. Minsk; 2018: 13 s. Access mode: <https://www.bsmu.by/page/8/4184/>. Minsk: BGMU; 2019. 13 s. (in Russian)]
  9. Войтикова М. В., Войтович А. П., Хурса Р. В. Применение интеллектуального анализа данных для классификации гемодинамических состояний. *Врач и информационные технологии.* 2013; 1: 32—41. [Voitikova M. V., Voitovich A. P., Khursa R. V. The use of data mining to classify hemodynamic conditions. *Vrach i informatsionnye tekhnologii.* 2013; 1: 32—41. (in Russian)]
  10. Хурса Р. В., Войтикова М. В. Классификация гемодинамических состояний по данным регрессионного анализа параметров артериального давления. *Клиническая физиология кровообращения.* 2013; 2: 27—35. [Khursa R. V., Voitikova M. V. Classification of hemodynamic conditions according to the regression analysis of blood pressure parameters. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya.* 2013; 2: 27—35. (in Russian)]
  11. Voitikova M. V., Khursa R. V. Analysis of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring data using support vector machine. *Nonlin. Phenom. Complex Syst.* 2014; 17(1): 50—6.
  12. Войтикова М. В., Хурса Р. В. Номограмма гемодинамических состояний по параметрам артериального давления. *Технологии живых систем.* 2014; 2: 45—53. [Voitikova M. V., Khursa R. V. Nomogram of hemodynamic conditions on blood pressure parameters. *Tekhnologii zhiivyh sistem.* 2014; 2: 45—53. (in Russian)]
  13. Хурса Р. В., Войтикова М. В., Елинский А. А., Крупенин В. П. Современные научные достижения в приборах суточного мониторирования артериального давления: новые диагностические возможности. *Медицина.* 2018; 1(100): 27—32. [Khursa R. V., Voitikova M. V., Elinsky A. A., Krupenin V. P. Modern scientific advances in devices for 24-hour monitoring of blood pressure: new diagnostic possibilities. *Meditzina.* 2018; 1(100): 27—32. (In Russian)]
  14. 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)]
  15. 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)]
  16. 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. Минск; 2019: 137—47. [Khursa R. V. Pathological hemodynamic phenotypes in practically healthy young people: features of indicators of 24-hour blood pressure monitoring. *BGMU v avangarde meditsinskoj nauki i praktiki.* 2019; Iss. 9.: 137—47. (in Russian)]
  17. 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. *Meditzinskie novosti.* 2020; 2: 51—7. (in Russian)]
  18. Хурса Р. В. Латентные нарушения кровообращения у молодых людей и их коррекция при модификации образа жизни с включением физических нагрузок. *Оздоровительная физическая культура молодежи: актуальные проблемы и перспективы: материалы II Международной научно-практической конференции, Минск, 2—3 апреля 2015 г.* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.bsmu.by/page/8/2908/>. Минск, БГМУ; 2015: 131—6. [Khursa R. V. Latent circulatory disorders in young people and their correction by lifestyle modification with the inclusion of physical exertion. *Young people curing with physical exercises. Actual problems and perspectives: Materials of II International scientific and practical conference.* Minsk. 2—3 April 2015. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.bsmu.by/page/8/2908/>. Minsk, BGMU; 2015: 131—6. (in Russian)]
  19. Хурса Р. В., Войтикова 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)]

20. Ростовец В. Н. *Генетика и диагноз*. Минск: Изд-во «Университетское»; 1986. 190 с. [Rostovtsev V. N. *Genetics and Diagnosis*. Minsk: Izd-vo «Universitetskoe»; 1986. 190 s. (in Russian)]

21. 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)]

22. 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)]

23. 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 sosudistyh zabolevaniy*. 2018; 6(17): 26—35. (in Russian)]

24. Хурса Р. В. Ранние гемодинамические проявления сосудистой жесткости в параметрах артериального давления. *Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия: [Электронный ресурс] Материалы II международной научно-практической конференции, Смоленск, 16—17 ноября 2016 г.* Смоленск: изд-во СГМУ; 2016: 252—5. [Khursa R. V. Early hemodynamic manifestations of vascular stiffness in blood pressure parameters. *Experimental and clinical aspects of microcirculation and endothelial function: [Electronic resource]. Materials of II International scientific and practical conference. Smolensk. 16—17 November 2016. Smolensk: izd-vo SGMU; 2016: 252—5.*

25. 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)]

26. Месникова И. Л. *Адаптированная к условиям Республики Беларусь методика оценки качества жизни больных и инвалидов: метод. рекомендации*. Минск; 2005. 20 с. [Mesnikova I. L. *Adapted to the Republic of Belarus conditions methodology for assessing the quality of life of patients and people with disabilities: method. recommendations*. Minsk; 2005. 20 s. (In Russian)]

27. Хурса Р. В., Месникова И. Л., Павлович Т. П. Качество жизни амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией: клинико-демографические параллели. *Кардиология в Беларуси*. 2018; 4(10): 477—91. [Khursa R. V., Mesnikova I. L., Pavlovich T. P. Quality of life in outpatients with arterial hypertension: clinical and demographic parallels. *Kardiologiya v Belarusi*. 2018; 4(10): 477—91. (in Russian)]

28. Еремичева 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», Витебск, 30—31 мая 2019 г.* *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. *Materials of X International scientific and practical conference “Arterial hypertension and prevention of cardiovascular diseases”, Vitebsk, 30—31 May 2019. Kardiologiya v Belarusi; 2019. Prilozhenie: 36. (in Russian)]*

29. Войткова М. В., Хурса Р. В. Линейная регрессия параметров артериального давления для определения риска развития вторичной гипотензии. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия физико-математических наук*. 2013; 1: 117—22. [Voitikova M. V., Khursa R. V. Linear regression of blood pressure parameters to determine the risk of secondary hypotension. *Izvestiya Natsionalnoy akademii nauk Belarusi. Seriya fiziko-matematicheskikh nauk*. 2013; 1: 117—22. (in Russian)]

30. Калинин А. Л. Синдром обструктивного апноэ сна — фактор риска артериальной гипертензии (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2003; 9(2): 37—41. [Kalinkin A. L. Obstructive sleep apnea syndrome is a risk factor for hypertension (review). *Arterialnaya gipertenziya*. 2003; 9(2): 37—41. (in Russian)]

31. Peters R. W. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Chest*. 2005; 127: 1—3.

32. Gami A. S., Olson E. J., Shen W. K. et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62(7): 610—6.

33. Khursa R., Voitikova M., Stefanski A. et al. Hemodynamic phenotypes and its association with blood pressure changes at continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnoea hypertensive patients. *Arter. Hypertens*. 2018; 22(3): 1—7.

Поступила 20.04.2020.

Принята к печати 27.05.2020.

<sup>1</sup>Д. Т. ТАРЕНДЬ, <sup>1</sup>Д. М. НИТКИН, <sup>1</sup>А. Д. ГАПОНЕНКО, <sup>2</sup>П. В. МИЛОШЕВСКИЙ, <sup>2</sup>С. А. ЛЮБЕЦКИЙ

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ УРЕТЕРОЛИТОТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Оценить возможности, эффективность и безопасность лапароскопического удаления конкрементов в верхнем и среднем отделах мочеточника.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 28 пациентов, которым была выполнена лапароскопическая уретеролитотомия, за период с августа 2017 г. по февраль 2020 г. на базе урологического отделения клиники ГУО «БелМАПО»/УЗ «МОКБ».

**Результаты.** Все пациенты были успешно прооперированы. Средний размер конкрементов составил 18,1 мм. Средняя продолжительность лапароскопической уретеролитотомии — 105 мин. Средний койко-день после операции составил 4,9 дня. Серьезных послеоперационных осложнений не было. Показатель излечения от камня (stone free rate) — 96,7%.

**Заключение.** Лапароскопическая уретеролитотомия является малоинвазивным и высокоэффективным методом лечения камней мочеточника. У определенной категории пациентов с вколоченными, твердыми и крупными камнями мочеточника, которые могут вызвать трудности при эндоурологических процедурах или дистанционной литотрипсии, лапароскопическая уретеролитотомия может быть разумным вариантом лечения.

**Ключевые слова:** лапароскопия, уретеролитотомия, камни мочеточника, трансперитонеальный.

**Objective.** To assess the effectiveness, resource, and safety of laparoscopic ureterolithotomy in the mid- and proximal portion of ureter.

**Materials and methods.** The present study analyzed retrospectively the data of 28 patients who had undergone laparoscopic ureterolithotomy from August 2017 to February 2020 in the Urology Department of Minsk Regional Clinical Hospital.

**Results.** All patients underwent transperitoneal laparoscopic ureterolithotomy successfully. The mean stone size was 18.1 mm. The mean operative time was 105 minutes. Mean hospital stay after operation was 4.9 days. No major complication was observed in any patient. The stone free rate was 96.7%.

**Conclusion.** Laparoscopic transperitoneal ureterolithotomy is a safe, minimally invasive, and maximally effective treatment modality. In selected patients having impacted, hard, large ureteral stones that are likely to cause difficulty in endo-urological procedures or ESWL, laparoscopic ureterolithotomy may be a reasonable treatment option.

**Key words:** laparoscopy, ureterolithotomy, ureteric stones, transperitoneal.

HEALTHCARE. 2021; 5: 52—58.

LAPAROSCOPIC URETEROLITHOTOMY IN TREATMENT OF UROLITHIASIS

D. T. Tarend, D. M. Nitkin, A. D. Haponenka, P. V. Milasheuski, S. A. Liubetski

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний, встречается не менее чем у 3% населения, а среди всей урологической патологии твердо удерживает лидирующие позиции с показателями более 30% [1].

Появление малоинвазивных методов лечения в виде эндоскопической хирургии и ударно-волновой литотрипсии произвело революцию в лечении уrolитиаза за последние десятилетия и способствовало значительному уменьшению числа открытых хирургических вмешательств [2].

По мнению ряда авторов, лапароскопическая уретеролитотомия (ЛУ) является признанной альтернативой открытой уретеролитотомии

для первичного лечения крупных вклиненных камней в верхнем и среднем отделах мочеточника или в качестве «процедуры спасения» для неудачных случаев дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) и попытки уретероскопии (УРС) камней в этих местах [3, 4].

В настоящее время для лечения камней проксимального отдела мочеточника в основном используют общепринятые методы лечения: ДУВЛ, УРС, в ряде случаев чрескожную пункционную нефропиелолитотрипсию (ПНЛ). На выбор оптимального метода лечения влияет ряд обстоятельств, таких как параметры камня, характеристики пациента, мастерство хирурга [5].

Показания к УРС расширяются из-за появления технических разработок, например новых

поколений гибких уретероскопов, антиретропульсионных устройств и лазерных технологий [6]. Однако рядом авторов получены различные результаты в отношении уретероскопического лечения больших вколоченных проксимальных мочеточниковых камней с частотой излечения от камня 33—93% [7]. Несмотря на то что успех лазерной гибкой уретероскопии может достигать 97%, эти инструменты требуют дополнительных затрат, а иногда необходимы повторные вмешательства, что в определенной степени ограничивает их глобальное использование [7].

ЛУ относительно недавно зарекомендовала себя как перспективный вариант лечения крупных проксимальных камней мочеточника. Показаниями могут служить случаи неудачи предыдущей ДЛТ или эндоскопии, наличие крупных вколоченных камней, анатомические аномалии и т. д. [8]. В настоящее время ЛУ рассматривается как вариант выбора для лечения крупных вколоченных камней мочеточника и демонстрирует успех в полном удалении камня почти в 100% случаев [9, 10].

Цель исследования — оценить возможность, эффективность и безопасность лапароскопического удаления конкрементов в верхнем и среднем отделах мочеточника.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 28 пациентов, которым была выполнена ЛУ за период с августа 2017 г. по февраль 2020 г. на базе урологического отделения клиники ГУО «БелМАПО»/УЗ «МОКБ».

Средний возраст пациентов — 51,9 (27—84) года. В исследуемой группе было 19 (67,9%) мужчин и 9 (32,1%) женщин. Соотношение мужчин и женщин составило 2,1 : 1. Пациентов с нормальным индексом массы (ИМТ) тела — 35,7%, с ИМТ более 25 — 64,3%, из них 12 мужчин и 6 женщин.

### Результаты и обсуждение

**Предоперационное обследование.** При подготовке к оперативному вмешательству проводился тщательный анализ жалоб и историй заболевания, осмотр пациентов. Особое внимание уделялось информации о длительности течения МКБ, ранее выполненных оперативных вмешательствах на органах брюшной полости, в том числе и по поводу МКБ. У 16 (57,1%) пациентов заболевание было выявлено впервые, 12

(42,9%) пациентам ранее проводилось оперативное лечение по поводу МКБ. У 21 (75%) пациента имелась различная сопутствующая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет). Время от первичного возникновения почечной колики до оперативного лечения в большинстве случаев (64,3%) было более 1 мес, 3 (10,1%) пациента знали о наличии у себя камня на протяжении более 1 года, 3 пациентам по поводу ранее развившегося обструктивного пиелонефрита был установлен внутренний DJ-стент, 2 пациентам выполнена пункционная нефростомия.

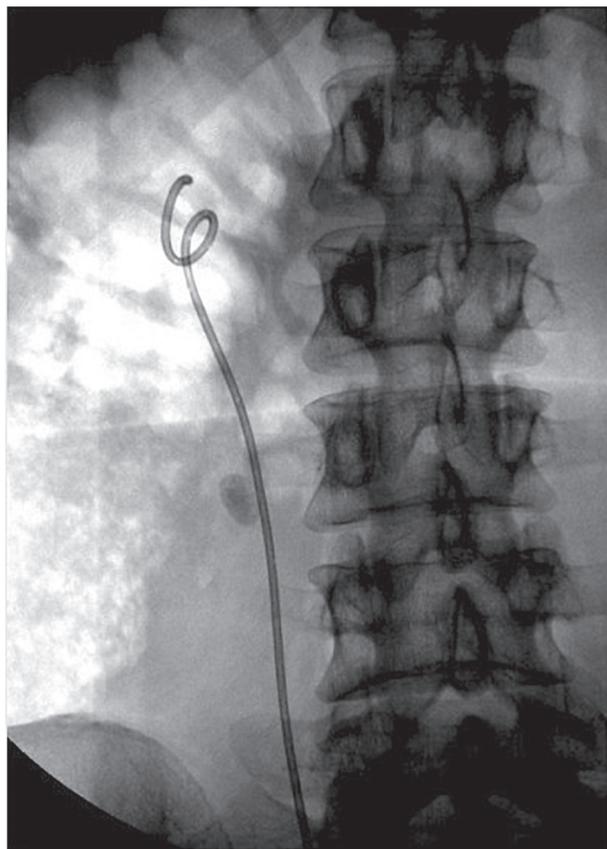
В предоперационном периоде лабораторное исследование включало общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму, определение группы крови и резус-фактора с установлением наличия аллоиммунных антител в плазме крови, посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Анализ лабораторных данных заключался в оценке воспалительных изменений крови (лейкоцитоз ( $>9 \cdot 10^9$ ) наблюдался у 6 (21,4%) пациентов, палочкоядерный сдвиг ( $>5$ ) — у 2 (7,1%), лейкоцитурия ( $>10$  в поле зрения) — у 14 (50%)), азотемия (повышение мочевины ( $>9$ ) у 2 (7,1%) пациентов, креатинина ( $>110$  мкмоль/л) — у 5 (17,9%)). Бактериологическое исследование мочи выявило значимый титр колониеобразующих единиц микроорганизмов ( $10^5$  КОЕ/мл и более) у 8 (28,5%) пациентов. Среди выявленных уропатогенов — *E. coli* (3 (37,5%) случая), *P. mirabilis* (1 (12,5%) случай), *K. pneumoniae* (1 (12,5%) случай) и др.

Всем пациентам выполнено ультразвуковое исследование почек, мочеточников, мочевого пузыря. В последующем в зависимости от клинической ситуации использовались дополнительные рентгенологические методы визуализации — в 78,6% случаев обзорная урография. В ряде случаев (35,7%) выполнялась экскреторная урография (примеры данных обследований представлены на рис. 1).

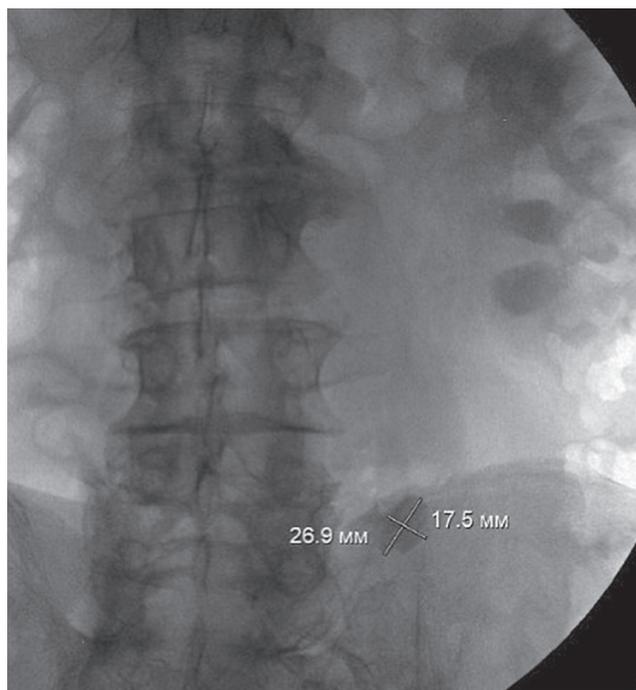
При выявлении рентгеногегативного конкремента либо наличии трудностей при определении точного расположения и размеров камня производилась компьютерная томография органов брюшной полости, почек и малого таза (35,7%) (рис. 2).

Средний размер конкрементов по данным методов визуализации составил 18,1 (12—30) мм. У 2 пациентов было по два крупных камня в мочеточнике (18 и 20 мм; 19 и 20 мм). Расположение

в верхней трети мочеточника — в 24 (85,7%) случаях, в средней трети — в 4 (14,3%). Распо-



а

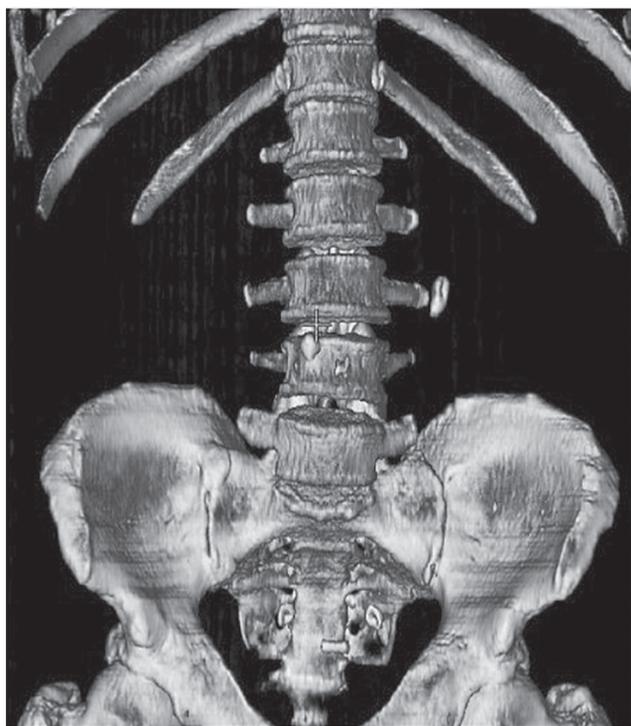


б

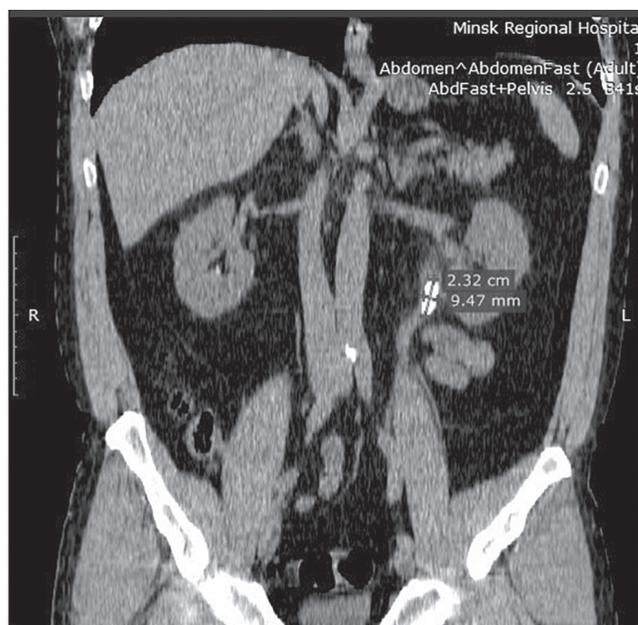
Рис. 1. Конкремент в верхней трети (а) правого мочеточника на обзорной урограмме и в средней трети (б) левого мочеточника (стрелка) на экскреторной урограмме

ложение справа и слева оказалось равным, по 14 случаев соответственно.

*Ход операции.* ЛУ выполняли трансперитонеальным способом с установкой двух 10-миллиметровых и одного 5-миллиметрового портов. Проводили мобилизацию толстого кишечника по линии Тольди с последующим обнаружением нижнего полюса почки и выделением верхней



а



б

Рис. 2. Конкремент в верхней трети левого мочеточника на компьютерной томографии: а — 3Д-реконструкция; б — фронтальная проекция

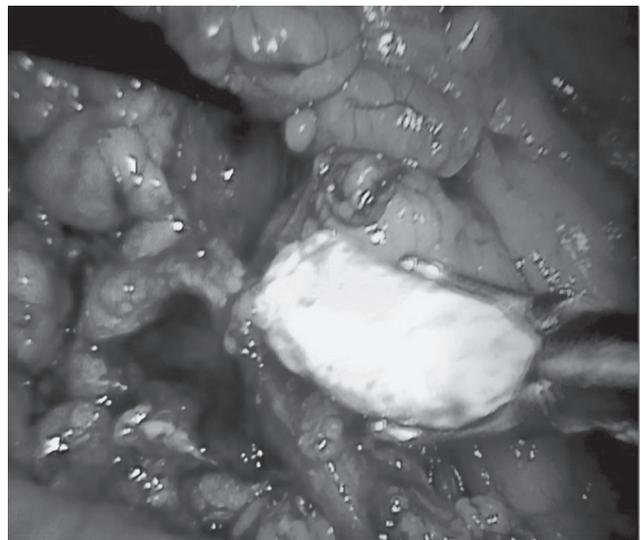
трети мочеточника. Интраоперационно в большинстве случаев определялось расширение мочеточника проксимально относительно расположения конкремента, а также выраженный воспалительный процесс жировой клетчатки вокруг участка мочеточника, в котором находился конкремент. При установлении нахождения камня просвет мочеточника вскрывали в продольном направлении проксимально относительно расположения конкремента (рис. 3). После извлечения конкремента мочеточник ушивали отдельными узловыми швами плетеной полигликолидной нитью 4/0 со средним сроком рассасывания 60—90 сут. В случае выраженного отека слизистой оболочки интраоперационно либо сразу после операции выполняли внутреннее стентирование мочеточника (46,4%). К зоне уретеролитотомии устанавливали трубчатый страховочный дренаж. Средняя продолжительность ЛУ составила 105 [40—195] мин.

В 1 случае у пациента с двумя камнями в мочеточнике произошла миграция верхнего камня в лоханку почки, обнаружить и удалить его во время операции не удалось. Еще в 1 случае после вскрытия просвета мочеточника произошла миграция одиночного конкремента в лоханку почки. С помощью уретероскопа, введенного через 10-миллиметровый троакар, удалось визуализировать и извлечь камень петлей Дормиа. Таким образом, показатель избавле-

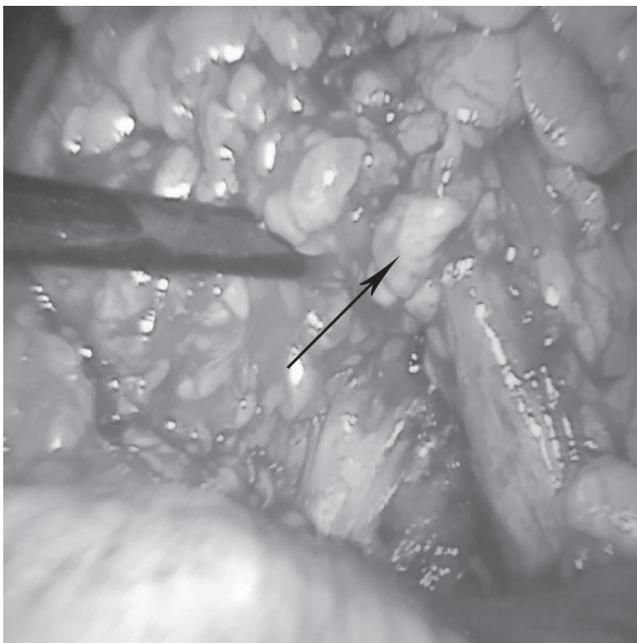
ния от камня (stone free rate) за одну операцию составил 96,7%.

В 1 случае была выполнена симультанная операция — резекция почки с опухолью (гистологическое заключение — светлоклеточный почечно-клеточный рак).

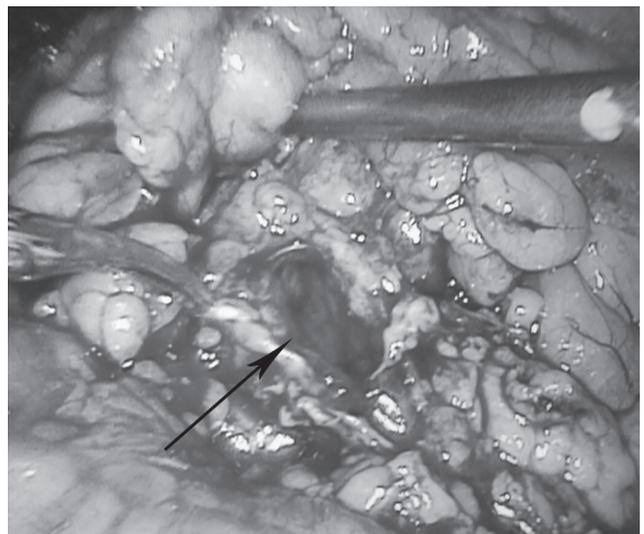
*Послеоперационный период.* ЛУ относится к малоинвазивным методам лечения, поэтому после операции пациенты, как правило, не испытывают сильных болей. Послеоперационные боли при возникновении купировались внутримышечным введением кеторолака в дозе 30 мг. Пациентов обычно активизировали вечером в день операции либо на следующий день. Уретральный катетер (при его наличии) удаляли на 1—2-е сутки после операции,



б



а



в

Рис. 3. Выраженный перипроцесс в зоне нахождения камня (а, стрелка); момент удаления камня (б); инфильтрированная и отечная стенка мочеточника после удаления камня (в, стрелка)

дренаж — на 2-е сутки при отсутствии отделяемого либо незначительном (50 мл) отделяемом. В 3 (10,7%) случаях в послеоперационном периоде у пациентов без внутреннего стента отмечалось значительное ( $\geq 200$  мл) отделяемое по дренажу, что потребовало дренирования верхних мочевых путей (выполнено внутреннее стентирование, технических трудностей не возникло). В дальнейшем осложнений у этих пациентов не наблюдалось. Два пациента были прооперированы с ранее установленными нефростомами. В 10 (35,7%) случаях дренирование мочевых путей не выполнялось. В среднем койко-день после операции составил 4,9 дня. Спустя 3—4 нед внутренний стент удаляли амбулаторно.

*Постоперационные осложнения (особенности).* Отметим некоторые осложненные случаи, которые имели место у 4 пациентов. У 1 пациента внутренний стент не функционировал адекватно, сохранялись боли и расширение чашечно-лоханочной системы, что потребовало рестентирования. В 1 случае после ЛУ проведена уретероскопия для коррекции положения интраоперационно устанавливавшегося стента, пузырный завиток которого располагался в мочеточнике. У 1 пациента не удалось ретроградно провести стент из-за прошивания зоны уретеролитомии (по ходу операции отмечались выраженный перипроцесс, отек и инфильтрация стенки мочеточника, что значительно затрудняло визуализацию). Были выполнены люмботомия, снятие суживающих лигатур и открытая установка внутреннего стента. Еще в 1 случае в связи с миграцией и неадекватной работой внутреннего стента проведена его замена вначале на наружный стент, затем на внутренний, однако он снова не функционировал адекватно. Пациенту установлена нефростома. В последующем у него развилась ущемленная пупочная грыжа, в связи с чем он был переведен в хирургическое отделение и прооперирован в экстренном порядке.

В случае отсутствия осложнений в среднем послеоперационный койко-день составил 3,6 дня.

Основные характеристики пациентов представлены в таблице.

Существует некоторая неопределенность в отношении того, какой вариант лечения камней верхних отделов мочеточника лучше. Минимально инвазивные методы, такие как ДУВЛ, ПНЛ и УРС, заменили традиционный хирурги-

### Основные характеристики прооперированных пациентов

Характеристика	Значение
Средний возраст, лет	51,9 [27—84]
Количество мужчин/ женщин	19/9
ИМТ:	
18,5—25	10
25—30	11
30—35	4
$\geq 35$	3
Сторона расположения конкремента:	
справа	14
слева	14
Расположение конкремента в мочеточнике:	
верхняя треть	24
средняя треть	4
Анамнез:	
первичный	16 (57,1%)
рецидивный	12 (42,9%)
Среднее время операции, мин	105,4 (40—195)
Послеоперационная госпитализация, дни	4,9

ческий подход к лечению камней мочеточника. Однако вопрос об идеальном лечении все еще остается спорным, особенно для пациентов со сложными камнями мочеточника или анатомическими аномалиями. В исследованиях, проведенных А. Kumar и соавт. и J. S. Lam и соавт., уретероскопия, дополненная лазерной литотрипсией, оказалась более эффективной по сравнению с ДУВЛ при лечении крупных камней мочеточника ( $>1$  см) и меньшей частотой повторного лечения [11, 12].

В некоторых исследованиях не рекомендуется использовать ДУВЛ в качестве первой линии для лечения больших камней мочеточника с гидронефротической трансформацией [13]. В других показано, что освобождение от камней при УРС и ПНЛ составляет 63—90% [14—16].

H. Park и соавт. установили, что вероятность освобождения от камня после одного сеанса ДУВЛ снижается с 83,6 до 42,1%, если размер камня превышает 10 мм [17]. Несмотря на то что усовершенствование оборудования и технологий увеличивает возможности УРС в лечении камней мочеточника, она по-прежнему ограничена вероятностью неполного освобождения от камня и развитием осложнений. В 7% случаев конкрементов мочеточника, пролеченных методом контактной уретролитотрипсии, требуются повторные вмешательства [18]. Общий уровень осложнений после УРС, по данным P. Geavlete и соавт., на основании анализа

2735 УРС составил около 25% [19]. Проксимальное расположение и вклиненный камень являются общими факторами, влияющими на возможный неблагоприятный результат уретероскопического вмешательства [20].

Все это приводит к тому, что постоянно идет поиск методов лечения МКБ, способных обеспечить максимальную элиминацию конкрементов из мочевыводящих путей. В таких ситуациях открытые операции имеют преимущество перед эндоскопическими вмешательствами за счет возможности полного освобождения от камня за одну процедуру. Хорошей альтернативой открытым операциям может быть лапароскопический подход, который характеризуется малой травматичностью и инвазивностью. В 1979 г. J. E. Wickham выполнил первую ретроперитонеоскопическую уретеролитотомию, в 1992 г. A. Rabou и соавт. — первую трансперитонеальную уретеролитотомию [21, 22]. На данном этапе лапароскопическая уретеролитотомия является достойным методом элиминации конкрементов из мочеточников с успехом 90—100% при соблюдении показаний к выбору данной методики [9, 10].

Наиболее частыми показаниями к ЛУ, по мнению ряда авторов, являются:

- наличие крупного вколоченного конкремента в проксимальном отделе мочеточника более 15 мм (по некоторым данным — 10 мм) в диаметре;
- неэффективность или невозможность проведения ДУВЛ и/или ПНЛ, а также уретероскопической операции;
- плотность камня более 1500 НУ на КТ;
- конкременты мочеточника менее 15 мм, но с имеющейся гидронефротической трансформацией либо иными аномалиями почки [23—25].

В исследовании показаниями к лапароскопической уретеролитотомии являлись наличие большого, длительно стоящего, вколоченного конкремента в верхней или средней трети мочеточника, множественные камни, а также низкая вероятность полной элиминации камня при выборе иного метода лечения (ДУВЛ, контактная УРС) либо случаи, когда ретроградная контактная УРС и ДУВЛ могли быть не только неэффективны, но и чреватые серьезными осложнениями, самое частое из которых — стриктура мочеточника в зоне стояния камня. ЛУ не является методом выбора для камней в нижней трети вследствие технических сложностей лапароскопической работы в этом отделе мочеточника.

При сопоставимой эффективности по освобождению пациента от камня ЛУ имеет ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с открытой операцией: снижается необходимость обезболивания в послеоперационном периоде, сокращаются пребывание в стационаре, срок последующего восстановления и нетрудоспособности пациента, хороший косметический эффект. По мере накопления опыта время операции значительно сокращается. Помимо основных показателей лапароскопии имеет целый ряд преимуществ для оператора: более быстрый доступ, лучшая визуализация, хороший гемостаз по ходу операции, относительно комфортное исполнение операции у людей с повышенной массой тела.

Стоит отметить и такое важное отличие ЛУ от общепринятых методов лечения камней мочеточника (ДЛТ, УРС), как отсутствие фрагментации камня, он удаляется единым блоком. Это минимизирует вероятность повреждения стенки мочеточника в процессе удаления и значительно снижает вероятность ложного рецидива вследствие оставления фрагментов.

ЛУ может быть выполнена ретро- и трансперитонеально. В настоящем исследовании всем пациентам применялась трансперитонеальная уретеролитотомия. Этот знакомый отработанный доступ обеспечивает хорошее рабочее пространство и упрощает нахождение анатомических ориентиров. Основным ограничивающим фактором при таком способе являются внутрибрюшинные спайки от предыдущих операций на брюшной полости, однако авторы статьи не столкнулись с какими-либо серьезными трудностями при оперировании таких пациентов. Многие авторы рекомендуют для уретеролитотомии именно трансперитонеальный доступ [26, 27].

Таким образом, ЛУ — безопасный, минимально инвазивный и максимально эффективный метод лечения для квалифицированных специалистов.

При наличии соответствующих показаний выполнение ЛУ является современным перспективным малоинвазивным хирургическим вмешательством, позволяющим эффективно устранить данную патологию за короткий период пребывания в стационаре и быстро восстановить трудоспособность пациента.

Исследование имеет ограничения в виде ретроспективной серии в одном центре. Без сравнения эти результаты не являются

репрезентативными. Кроме того, оценивались ближайшие результаты ЛУ и не анализировались отдаленные. Отдаленные результаты ЛУ остаются неясными, что требует дальнейшего изучения и проведения в последующем хорошо спланированных проспективных исследований, чтобы сделать надежные выводы.

#### Контактная информация:

Гапоненко Анатолий Дмитриевич — старший преподаватель кафедры урологии и нефрологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел.: +375 17 265-25-61, +375 17 265-21-79.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. Т. Т., Д. М. Н., А. Д. Г., П. В. М., С. А. Л.

Сбор и обработка материала: А. Д. Г., С. А. Л.

Статистическая обработка данных: А. Д. Г., С. А. Л.

Написание текста: Д. Т. Т., А. Д. Г., С. А. Л.

Редактирование: Д. М. Н., Д. Т. Т., А. Д. Г., П. В. М., С. А. Л.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аляев Ю. Г., Газимиев М. А., Руденко В. И. и др. Мочекаменная болезнь: современные методы диагностики и лечения: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 224 с. [Alyayev Yu. G., Gazimiev M. A., Rudenko V. I. *et al.* Urolithiasis: modern methods of diagnosis and treatment: guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 224 s. (in Russian)]
2. Muslumanoglu A. Y., Karadag M. A., Tefekli A. H. When is open ureterolithotomy indicated for the treatment of ureteral stones? *Int. J. Urol.* 2006; 13(11): 1385—8.
3. Anagnostou T., Tolley D. Management of ureteric stones. *Eur. Urol.* 2004; 45(6): 714—21.
4. Wolf J. S. Treatment selection and outcomes: ureteral calculi. *J. Urol. Clin. North Am.* 2007; 34(3): 421—30.
5. Almeida G. L., Heldwein F. L., Graziotin T. M. *et al.* Prospective trial comparing laparoscopy and open surgery for management of impacted ureteral stones. *Actas Urol. Esp.* 2009; 33(10): 1108—14.
6. Lam J. S., Greene T. D., Gupta M. Treatment of proximal ureteral calculi: holm: YAG laser ureterolithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy. *J. Urol.* 2002; 167: 1972—6.
7. Pasqui F., Dubosq F., Tchala K. *et al.* Impact on active scope deflection and irrigation flow of all endoscopic working tools during flexible ureteroscopy. *Eur. Urol.* 2004; 45(1): 58—64.
8. Cohen J., Cohen S., Grasso M. Ureteropyeloscopic treatment of large, complex intrarenal and proximal ureteral calculi. *BJU Int.* 2013; 111: 127—31.
9. Jeong B. C., Park H. K., Byeon S. S., Kim H. H. Retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for upper ureter stones. *J. Kor. Med. Sci.* 2006; 21(3): 441—4.
10. Kaygisiz O., Coskun B., Kilicarslan H. *et al.* Comparison of ureteroscopic laser lithotripsy with laparoscopic ureterolithotomy for large proximal and mid-ureter stones. *Urol. Int.* 2015; 94(2): 205—9.
11. Kumar A., Nanda B., Kumar N. *et al.* A prospective randomized comparison between shockwave lithotripsy and semirigid ureteroscopy for upper ureteral stones <2 cm: a single center experience. *J. Endourol.* 2015; 29: 47—51.
12. Lam J. S., Greene T. D., Gupta M. Treatment of proximal ureteral calculi: holmium: YAG laser ureterolithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy. *J. Urol.* 2002; 167(5): 1972—6.
13. Lee Y. H., Tsai J. Y., Jiaan B. P. *et al.* Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopic lithotripsy for management of large upper third ureteral stones. *Urology.* 2006; 67: 480—4.
14. Basiri A., Simforoosh N., Ziaee A. *et al.* Retrograde, antegrade, and laparoscopic approaches for the management of large, proximal ureteral stones: A randomized clinical trial. *J. Endourol.* 2008; 22: 2677—80.
15. Lopes Neto A. C., Korkes F., Silva J. L. *et al.* Prospective randomized study of treatment of large proximal ureteral stones: Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureterolithotripsy versus laparoscopy. *J. Urol.* 2012; 187: 164—8.
16. Zhu H., Ye X., Xiao X. *et al.* Retrograde, antegrade, and laparoscopic approaches to the management of large upper ureteral stones after shockwave lithotripsy failure: A four-year retrospective study. *J. Endourol.* 2014; 28: 100—3.
17. Park H., Park M., Park T. Two-year experience with ureteral stones: Extracorporeal shockwave lithotripsy versus ureteroscopic manipulation. *J. Endourol.* 1998; 12: 501—4.
18. Sahin S, Aras B., Eksi M. *et al.* Laparoscopy ureterolithotomy. *JLS.* 2016; 20(1): 1—7.
19. Geavlete P., Georgescu D., Nita G. *et al.* Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: A single-center experience. *J. Endourol.* 2006; 20: 179—85.
20. El-Nahas A. R., El-Tabey N. A., Eraky I. *et al.* Semirigid ureteroscopy for ureteral stones: A multivariate analysis of unfavorable results. *J. Urol.* 2009; 181: 1158—62.
21. Wickham J. E. The surgical treatment of renal lithiasis. In: *Urinary Calculus Disease* 1979; 145 — 98.
22. Raboy A., Ferzli G. S., Ioffreda R., Albert P. S. Laparoscopic ureterolithotomy. *Urology.* 1992; 39(3): 223—5.
23. Choi J. D., Seo S. I., Kwon J., Kim B. S. Laparoscopic ureterolithotomy vs ureteroscopic lithotripsy for large ureteral stones. *JLS.* 2019; 23(2). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6565372/>.
24. Hu Q., Ding W., Gou Y. *et al.* Retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for proximal ureteral calculi in selected patients. *Scientific World J.* 2014. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/687876/>.
25. Almeida G. L., Heldwein F. L., Graziotin T. M. *et al.* Prospective trial comparing laparoscopy and open surgery for management of impacted ureteral stones. *Actas Urol. Esp.* 2009; 33: 1108—14.
26. El-Feel A., Abouel-Fettouh H., Abdel-Hakim A. M. Laparoscopic transperitoneal ureterolithotomy. *J. Endourol.* 2007; 21: 50—4.
27. Basiri A., Simforoosh N., Ziaee A. *et al.* Retrograde, antegrade, and laparoscopic approaches for the management of large, proximal ureteral stones: a randomized clinical trial. *J. Endourol.* 2008; 22: 2677—80.

Поступила 01.12.2020.

Принята к печати 28.12.2020.

<sup>1</sup>Е. К. ФИЛИПОВИЧ, <sup>2</sup>А. И. КУДЛАЧ

## РЕЧЬ КАК ИНТЕГРАЛЬНАЯ ПСИХИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ. ЧАСТЬ 1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ МЕЖПОЛУШАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЯМИ РЕЧИ

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

Изложена оценка эффективности применения препарата «Ноофен» в качестве нейропротекторной терапии у пациентов детского возраста с нарушениями речевой функции. Изучено влияние курсового лечения ноофеном на межполушарное взаимодействие у изучаемой когорты пациентов путем проведения проб на реципрокную координацию и динамический праксис. Установлено значимое позитивное влияние препарата на улучшение параметров межполушарного взаимодействия у пациентов детского возраста с дизонтогенезом речи. Отмечена положительная динамика в освоении выполнения пробы на реципрокную координацию ( $p < 0,0001$ ). Определено выраженное улучшение скорости усвоения ( $p < 0,0001$ ), снижение необходимости в опосредовании ( $p < 0,0001$ ) и увеличение плавности исполнения ( $p < 0,001$ ) пробы на динамический праксис. Кроме того, выявлена тенденция к нормализации эмоционально-волевой сферы и улучшению функции внимания. Рекомендовано включение ноофена в курс реабилитации детей с речевыми дисфункциями для укрепления межполушарного взаимодействия, что будет способствовать повышению продуктивности психолого-педагогической коррекции.

**Ключевые слова:** дети, развитие речи, нарушение речевой функции, эмоциональная сфера, внимание, межполушарное взаимодействие, реабилитация, ноофен.

The article presents an assessment of the Noofen effectiveness as a neuroprotective therapy in pediatric patients with speech impairments. The Noofen course treatment effect on the interhemispheric interaction in the studied cohort of patients was studied by conducting tests for reciprocal coordination and dynamic praxis. The Noofen significant positive effect on the improvement of the interhemispheric interaction parameters in pediatric patients with speech dysontogenesis was established. A positive trend in reciprocal coordination mastering ( $p < 0.0001$ ) was found. A pronounced improvement in the assimilation rate ( $p < 0.0001$ ), a decrease in the mediation need ( $p < 0.0001$ ) and an increase in smoothness of ( $p < 0.001$ ) of the dynamic praxis test performance were identified. In addition, a tendency to the emotional sphere normalize and to the attention function improvement was revealed. It is recommended for Noofen to be included in the rehabilitation course for children with speech dysfunctions to strengthen the interhemispheric interaction and to increase the pedagogical correction productivity.

**Key words:** children, speech development, speech impairment, emotional sphere, attention, hemispheric interaction, rehabilitation, noofen.

HEALTHCARE. 2021; 5: 59—67.

**SPEECH AS MENTAL INTEGRAL FUNCTION. PART 1. POSSIBILITIES OF NEUROPROTECTIVE THERAPY IN INTERHEMISPHERIC INTERACTION DISORDERS CORRECTION IN CHILDREN OF EARLY AND PRESCHOOL AGE WITH SPEECH DISORDERS**

E. K. Filipovich, A. I. Kudlatch

Нарушение речевого развития (дизонтогенез речи) является одним из наиболее часто встречаемых вариантов детской психоневрологической заболеваемости [1—3]. В последнее время специалисты отмечают рост распространенности речевых дисфункций, их утяжеление за счет сочетанных расстройств, что в итоге приводит к значимым социальным последствиям. Нарушение речевого развития затрагивает примерно 1 из 12 детей, или от 5—10% дошкольников [4, 5].

Прогнозирование дальнейшего развития детей с речевым дизонтогенезом затруднительно по ряду причин. С одной стороны, отсутствуют четкие подходы к оценке этиологических

факторов и универсальность учета возможных патогенетических механизмов. С другой стороны, своевременное развитие речи опосредовано как изначально существующими врожденными психическими функциями, так и адекватным становлением высшей корковой деятельности [6, 7].

Речевые дисфункции охватывают широкий круг состояний, в основе которых лежит различное по степени выраженности нарушение способности к эффективной коммуникации [8]. В более общем смысле это расстройства общения, которые обычно классифицируются по заинтересованности сферы восприятия ребенка (то есть способность понимать то, что

говорится, или декодировать, интегрировать и организовывать то, что слышно) и/или сферы выражения (то есть умения произносить звуки, использовать соответствующую скорость и ритм во время речи, проявлять соответствующий вокальный тон и резонанс и использовать звуки, слова и предложения в значимых контекстах) [9]. По мере взросления ребенка все более очевидной становится закономерность замедления общего когнитивного развития в связи с речевыми нарушениями (дисфазиями) [6, 10]. Кроме того, для таких детей характерны изменения эмоционально-волевой сферы в виде повышенной возбудимости, тревожности, раздражительности и эмоциональной лабильности [11].

По современным представлениям, адекватное межполушарное взаимодействие, его иерархия в ходе осуществления любого психического процесса определяют динамические характеристики интеллектуальной деятельности индивидуума [1, 6]. Следует учитывать и тот факт, что более чем у 80% детей до 10 лет в формировании речевых и образных функций доминантным является правое полушарие, в дальнейшем же эти функции переходят к левому [12]. В случае повреждения головного мозга речевые функции постепенно может взять на себя здоровое полушарие, что четко прослеживается при нейропсихологических исследованиях [13, 14]. Воздействие неблагоприятных факторов в онтогенезе с недостаточным срабатыванием механизмов самозащиты и восстановления приводит к нарушению формирования межполушарного взаимодействия. Определенную роль играет и функциональная незрелость структур, участвующих в осуществлении речевых процессов [11, 13].

При анализе интеллектуально-мнестических способностей ребенка с особенностями психоречевого развития прежде всего необходимо оценивать сосредоточенность и направленность его сознания на определенный объект. При изучении функции внимания важны такие параметры, как устойчивость, концентрация, распределение, объем [1]. Особое значение придается состоянию эмоционально-волевой сферы. По образному выражению Л. С. Выготского, «развитие эмоций в детском возрасте имеет теснейшую взаимосвязь с развитием других сторон психической жизни человека» [16].

При нарушении гармоничного своевременного развития речи возникает необходимость в медицинском и педагогическом вмешательстве [1, 9, 11]. Для рациональной коррекции выявленных отклонений возможно использование нейрометаболической терапии, целью которой является прежде всего нормализация процессов нейромедиации и нейро модуляции в центральной нервной системе (ЦНС), а также избирательная активация энергетического обмена в нервных клетках [1]. Препаратом, зарекомендовавшим себя в этом отношении в педиатрической неврологической практике, по праву считается «Ноофен» (МНН: фенибут) производства АО «Олайнфарм» (Латвия). Ноотропные свойства ноофена основаны на его способности стимулировать энергетические процессы в головном мозге (активировать ферменты цикла Кребса и повышать утилизацию глюкозы клетками мозга), а также улучшать церебральный кровоток [15]. Рецепторный механизм действия ноофена реализуется главным образом за счет стимуляции ГАМК-В-рецепторов. При этом у ноофена имеется важное преимущество перед большинством других ГАМК-эргических средств — способность модулировать активность дофаминовых нейронов [17, 18]. Кроме того, одним из факторов, обуславливающих уникальность действия ноофена, с которым также могут быть связаны его катехоламинергические эффекты, является наличие в его молекуле бета-фенилэтиламина — вещества, служащего естественным физиологическим модулятором дофаминергической нейромедиации [19]. Как известно, именно дофаминовые нейроны отвечают за развитие мотивации, системы подкрепления, а следовательно, целенаправленного поведения в процессе обучения любым новым навыкам. Кроме того, дофаминовые нейроны чрезвычайно важны для переключения с одной задачи на другую. Наконец, они же отвечают за эмоции, организацию точных движений и их плавность [20].

Целью исследования явилось изучение влияния курсового применения препарата «Ноофен» на показатели содружественной работы правого и левого полушарий головного мозга в процессе усвоения и реализации зрительно-моторных навыков у детей с нарушениями речевого развития и сопутствующим дисбалансом эмоционально-волевой сферы.

## Материал и методы

Наше наблюдение представляло собой когортное ретроспективное исследование «случай — контроль». Критериями включения в исследование были возраст пациентов от 3 до 7 лет (от 3 лет 0 месяцев 01 дня до 6 лет 11 месяцев 29 дней); отсутствие признаков органической патологии ЦНС; отклонения в речевой функции, соответствующие по МКБ-10 медицинским диагнозам R47.1 (дизартрия) либо R62.0 (отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития, или темповая задержка речевого развития), что эквивалентно нарушению фонационного оформления высказывания (дислалия, дизартрия) по клинико-педагогической классификации и фонетико-фонематическому недоразвитию речи или общему недоразвитию речи (ОНР) 2-3/3 уровень речевого развития по психолого-педагогической классификации; комплаентность родителей пациентов назначаемой терапии, высокий уровень доверия лечащему врачу и возможность регулярных (не менее 2 раз в неделю) занятий ребенка с логопедом-дефектологом. Было обследовано 76 пациентов в возрасте от 3 до 7 лет с установленным диагнозом ОНР, достигших третьего уровня речевого развития. Помимо основного диагноза, у обследованных пациентов детского возраста были выявлены синдромальные расстройства высших психических функций в соответствии с МКБ-10: R45.0 (нервное напряжение), R45.1 (беспокойство и возбуждение), R45.2 (тревожное состояние), R45.4 (раздражительность и озлобление), R46.3 (чрезмерная активность), R46.4 (заторможенность и замедленная реакция). В исследование не включали детей, имевших нарушения психических функций, соответствующие медицинским диагнозам: F70 (умственная отсталость), F90 (гиперкинетические расстройства), F83 (смешанные специфические расстройства психологического развития) и F84 (общие расстройства психологического развития) либо органическую патологию ЦНС.

В группу исследования вошли 39 пациентов (22 мальчика и 17 девочек, средний возраст —  $4,2 \pm 0,8$  года), которые занимались с логопедом-дефектологом не менее 2 раз в неделю и принимали ноофен в течение 30 сут, а в группу сравнения, соответственно, 37 детей (19 мальчиков и 18 девочек; средний возраст —  $4,3 \pm 0,8$  года), которые получали только педагогическую коррекцию.

Оценка функции внимания заключалась в определении длительности временного интервала, в течение которого ребенок способен концентрироваться (сосредотачиваться) на выполнении задания.

Динамику параметров межполушарного взаимодействия и сформированности механизмов межполушарного взаимодействия оценивали по результатам повторных проб на реципрокную координацию и динамический праксис, проведенных с интервалом 1—2 мес.

Проба на реципрокную координацию заключается в оценке возможности ребенка поочередно плавно сжимать в кулак и разжимать кисти правой и левой рук. Критерии оценки: 0 баллов — плавное реципрокное выполнение; 1 балл — выполнение со сбоями и самоисправлениями; 2 балла — поочередное выполнение (сначала одной рукой, затем другой); 3 балла — выполнение с уподоблением; 4 балла — неспособность к выполнению [16].

При проведении пробы на динамический праксис ребенку предлагают сначала правой, а затем левой кистью последовательно осуществлять серию движений «ладонь — кулак — ребро»: левую ладонь он располагает ладонью на столе, затем сжимает кисть в кулак, далее распрямляемую кисть ставит на ребро. При этом оценивают скорость усвоения задачи, характер необходимого опосредования и плавность исполнения. Оценка скорости усвоения: 0 баллов — усвоение программы с первого показа; 1 балл — усвоение программы со второго показа; 2 балла — усвоение программы после совместного выполнения; 3 балла — усвоение программы после совместного выполнения с речевой инструкцией; 4 балла — неусвоение программы. Оценка характера необходимого опосредования: 0 баллов — отсутствие необходимости во внешнем опосредовании; 1 балл — нуждаемость в неречевом опосредовании; 2 балла — эффективное выполнение пробы только при речевом опосредовании; 3 балла — невозможность правильного выполнения динамического праксиса даже при постоянном речевом опосредовании. Плавность исполнения: 0 баллов — плавное автоматическое выполнение; 1 балл — выполнение с переходом от поэлементного к плавному; 2 балла — выполнение «пачками» с паузой после каждой серии; 3 балла — поэлементное выполнение [16].

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программы SPSS (IBM SPSS Statistics V22.0). Данные представлены в виде количества пациентов и их удельного веса в %. Для внутригрупповых сравнений использован критерий знаков Вилкоксона, для межгрупповых — критерий хи-квадрат. Отличия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Проведение исследования по оценке формирования высших психических функций начиналось с изучения эмоционально-волевой сферы испытуемых. Динамика изменения эмоционального фона у детей в группах исследования и сравнения при первичном и повторном обследовании представлена на рис. 1.

Повышенная возбудимость, тревожность, раздражительность и эмоциональная лабильность, характерные для онтогенетически незрелой ЦНС, в определенной степени препятствуют своевременному развитию психики ребенка. Как видно из представленных данных, в группе исследования отмечалась выраженная тенденция к стабилизации психоэмоционального состояния детей при применении ноофена. Напротив, в группе сравнения динамика данного состояния практически не наблюдалась. Нормализация превалирующего эмоционального фона приводит к гармонизации про-

цессов возбуждения и торможения в головном мозге. В результате этого повышается эффективность эндогенных нейроадаптивных механизмов, направленных на устранение дизонтогенеза психических функций.

Для адекватного становления высших психических функций особенно значимым является их развитие на основе врожденных элементарных психических способностей. Как уже было сказано, к таким способностям относится, прежде всего, функция внимания. В этой связи оценивали способность пациентов детского возраста к удержанию внимания в течение определенного времени.

Полученные данные были распределены следующим образом: в группе исследования при первичном осмотре средняя продолжительность удержания внимания ребенка составила  $4,9 \pm 4$  мин, при повторном обследовании —  $12,2 \pm 6,7$  мин. В группе сравнения эта продолжительность составила  $8,7 \pm 7,4$  и  $8,2 \pm 6,3$  мин соответственно. Было установлено, что курсовое применение препарата «Ноофен» способствует выраженной положительной динамике в реализации функции внимания. Об этом свидетельствует статистически значимое увеличение длительности удержания внимания в группе исследования в динамике ( $p < 0,001$ ) и в сопоставлении с группой сравнения при проведении повторного обследования ( $p = 0,013$ ).

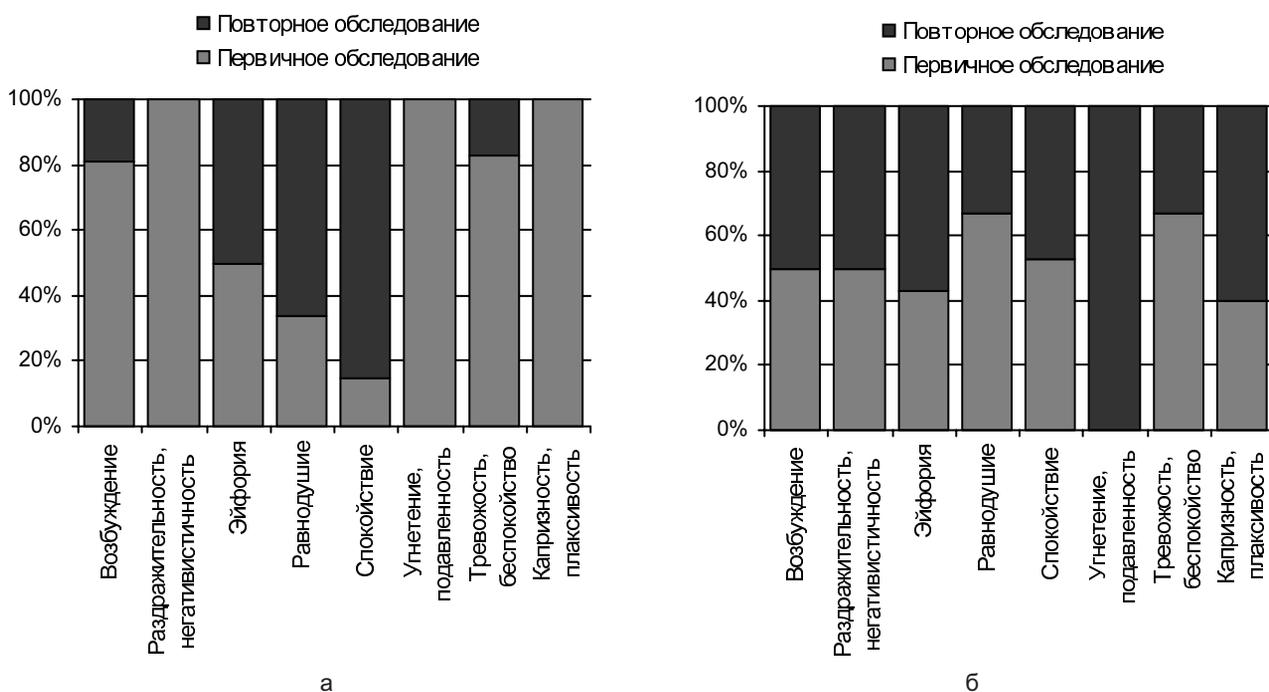


Рис. 1. Динамика превалирующего эмоционального состояния у пациентов детского возраста в группе исследования (а) и группе сравнения (б)

Внимание, по сути, является психофизиологической основой динамики познавательных процессов, контролирующей и регулирующей все высшие психические функции. Значимость способности к удержанию внимания ребенка в течение более длительного промежутка времени состоит в том, что это дает возможность к лучшему восприятию, анализу, переработке и запоминанию новой информации, а соответственно, и последующему ее использованию.

Результаты тестирования на реципрокную координацию движений и динамический праксис представлены в табл. 1.

Исходно пациенты из группы сравнения справлялись со всеми предложенными тестами заметно лучше, чем пациенты из группы исследования, что объясняется дизайном наблюдения. Так, в случаях незначительной выраженности сопутствующих нарушений эмоционально-волевой сферы лечащие врачи, как правило, принимали решение ограничиться использованием логопедической коррекции. Напротив, в случае более выраженных отклонений подавляющему большинству детей дополнительно назначали терапию ноофеном. С учетом такого распределения пациентов влияние проводимого лечения на исследуемые параметры оценивали в основном при помощи внутригрупповых сравнений.

Реципрокная координация движений в группе сравнения за период наблюдения не претер-

певала каких-либо значимых изменений ( $p=0,16$ ). В то же время в группе, где принимали ноофен, отмечена выраженная положительная динамика этого показателя ( $<0,0001$ ). Так, если при первом тестировании большинство испытуемых данной группы получили оценку 3 балла, то при повторном исследовании наиболее частой оценкой был 1 балл, а количество детей, получивших 0 баллов (наивысшая оценка), было значительно выше, чем в группе сравнения (28% против 16%) (рис. 2).

В тесте на динамический праксис в обеих группах при повторном обследовании дети осваивали предлагаемую задачу быстрее, чем при первичном осмотре (см. рис. 2). При этом в группе исследования резко возросло количество оценок в 1 балл за счет почти полного исчезновения оценок в 4 и 3 балла ( $p<0,0001$ ). Позитивная динамика в группе сравнения была гораздо менее значима ( $p<0,05$ ) (рис. 3).

Необходимость опосредования также значительно снизилась в обеих группах. При этом если в группе исследования исходно большинству детей (87%) требовалось постоянное или временное словесное опосредование, то при повторном визите количество таких детей снизилось более чем в 2 раза ( $p<0,0001$ ), в группе сравнения — на 1/3 ( $p<0,005$ ) (рис. 4).

Анализ плавности выполнения теста на динамический праксис показал, что в группе срав-

Таблица 1

### Динамика распределения оценок в тестах на реципрокную координацию движений и динамический праксис до и после курса лечения

Оценка, балл	Реципрокная координация движений		Динамический праксис					
			скорость усвоения		характер опосредования		плавность исполнения	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Группа исследования (ноофен + логопедическая коррекция)								
0	1 (3%)	11 (28%)	—	2 (5%)	1 (3%)	5 (13%)	1 (3%)	4 (11%)
1	12 (31%)	21 (54%)	4 (11%)	18 (47%)	4 (11%)	17 (45%)	7 (18%)	25 (66%)
2	6 (15%)	5 (13%)	12 (32%)	14 (37%)	22 (58%)	16 (42%)	18 (47%)	9 (24%)
3	15 (38%)	2 (5%)	14 (37%)	4 (11%)	11 (29%)	—	12 (32%)	—
4	5 (13%)	—	8 (21%)	—	—	—	—	—
$p^*$	$<0,0001$							
Группа сравнения (логопедическая коррекция)								
0	5 (14%)	6 (16%)	1 (3%)	3 (9%)	2 (6%)	3 (9%)	4 (11%)	4 (11%)
1	20 (54%)	20 (54%)	10 (29%)	14 (40%)	12 (34%)	18 (51%)	18 (51%)	19 (54%)
2	6 (16%)	7 (19%)	15 (43%)	11 (31%)	20 (57%)	13 (37%)	11 (31%)	10 (29%)
3	6 (16%)	4 (11%)	8 (23%)	6 (17%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)	2 (6%)
4	—	—	1 (3%)	1 (3%)	—	—	—	—
$p^*$	0,16		$<0,05$		$<0,005$		0,78	

\* — уровень значимости для внутригрупповых сравнений в тесте Вилкоксона.

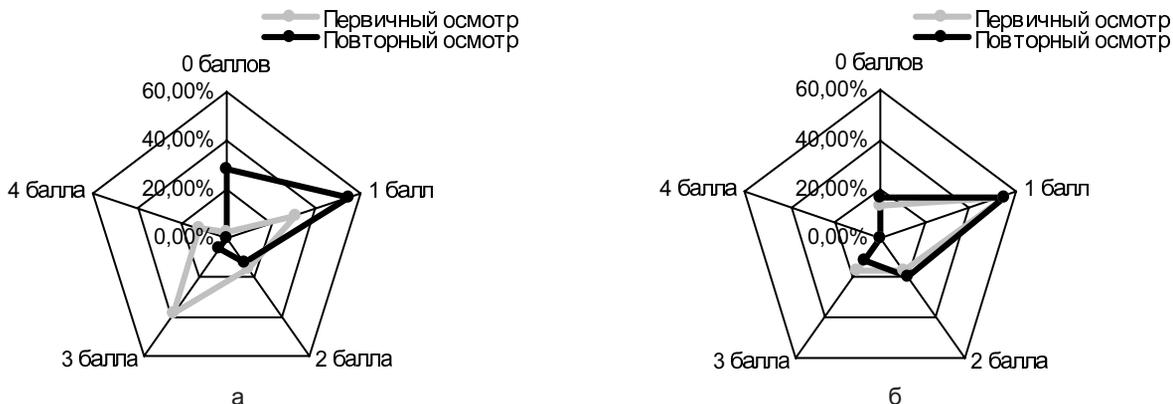


Рис. 2. Динамика выполнения пробы на реципрокную координацию в группе исследования (а) и группе сравнения (б)

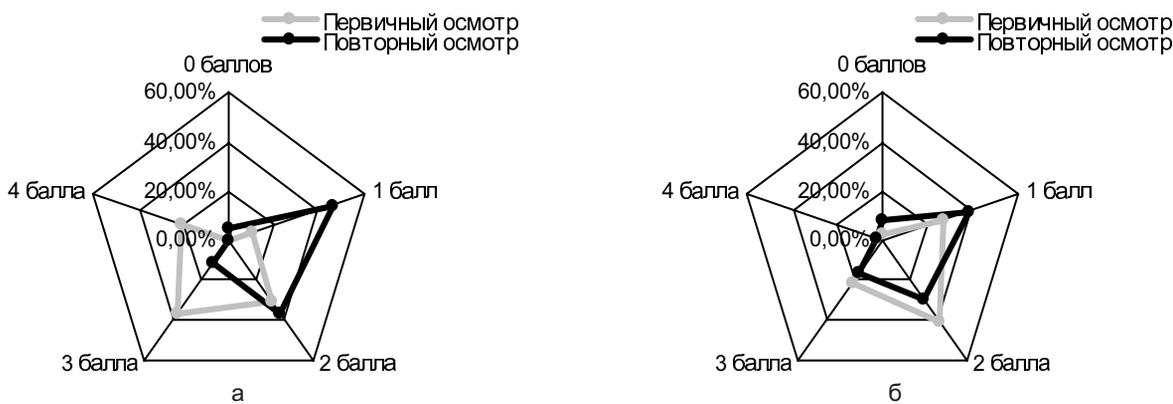


Рис. 3. Динамика скорости усвоения пробы на динамический праксис в группе исследования (а) и группе сравнения (б)

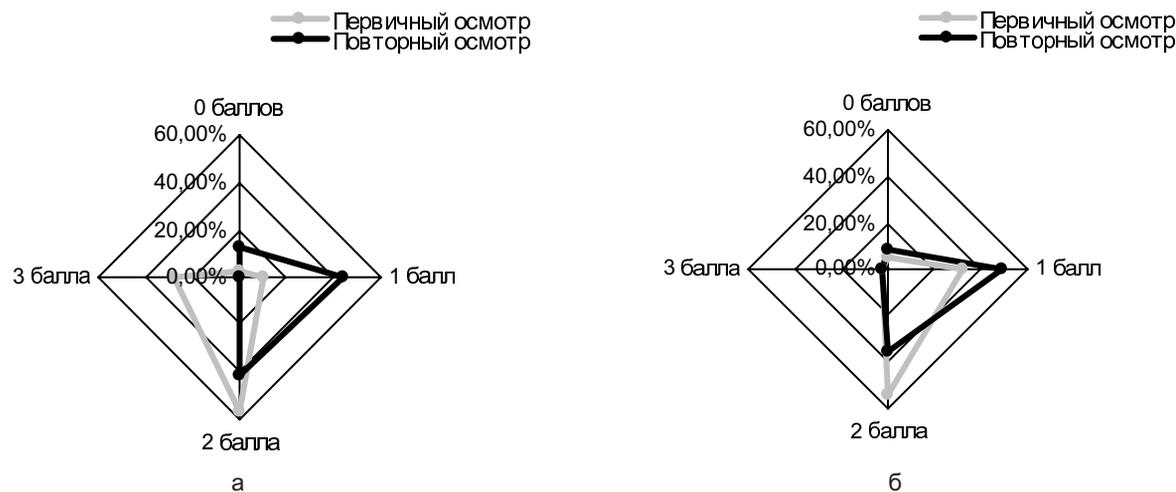


Рис. 4. Динамика необходимости в опосредовании при выполнении пробы на динамический праксис в группе исследования (а) и группе сравнения (б)

нения значения при повторном обследовании не отличались от исходных ( $p=0,78$ ) (рис. 5). В то же время в группе исследования, где исходные показатели были значительно хуже, чем в группе сравнения, наблюдалась выраженная положительная динамика ( $p<0,0001$ ), и результаты повторного исследования практически не

отличались от таковых в группе сравнения.

Прямое межгрупповое сравнение влияния проводимой терапии на изучаемые показатели возможно в случае сопоставимости исходных характеристик в сравниваемых подгруппах. С этой целью в каждой группе были отобраны пациенты с умеренным затруднениями (2 бал-

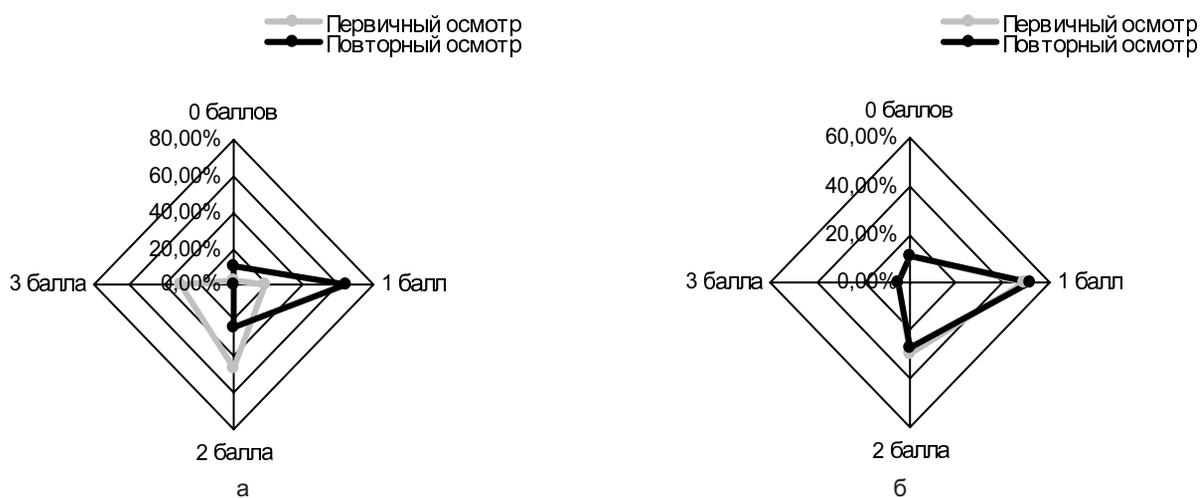


Рис. 5. Динамика плавности выполнения пробы на динамический праксис в группе исследования (а) и группе сравнения (б)

ла) выполнения предложенных тестов. В группе исследования по всем тестам улучшение фиксировалось более часто, чем в группе сравнения (табл. 2).

Таким образом, было установлено положительное влияние курсового приема препарата «Ноофен» на основные показатели межполушарного взаимодействия: возможность адекватно воспринять и своевременно, с достаточной скоростью и плавностью воспроизвести пробы на реципрокную координацию и динамический кистевой праксис. Известно, что любое целенаправленное действие представляет собой серию плавно сменяющихся друг друга движений. Нормальная жизнедеятельность невозможна без сукцессивной моторной программы (последовательности двигательных команд), иначе плавное автоматизированное движение замещается разорванным, поэлементным, где каждый следующий компонент требует особой команды (Лурия, 1969). Серийная организация движений необходима и для адекватного речевого развития. Произнесение

каждого слова — это серия плавно сменяющихся артикуляторных движений. Говорение предполагает извлечение и реализацию артикуляторных программ слова, обеспечивающих координацию движений во времени. Построение предложения тоже требует последовательной грамматической программы, где от формы подлежащего зависит форма сказуемого, а от нее — форма дополнения. В случае выраженной несформированности серийной организации движений в речи отмечаются бедность словарного запаса и грамматического строя, трудности в построении развернутого рассказа. Правильная серийная организация действий возможна только при нормальном межполушарном взаимодействии и соподчинении доминантного и субдоминантного полушарий головного мозга. В этой связи очень важным аспектом в клинической практике является своевременная оценка и коррекция нарушений межполушарного взаимодействия, которая возможна в том числе при помощи нейрометаболической терапии. Оптимизация иерархии

Таблица 2

**Количество случаев улучшения показателей тестирования у детей с исходно умеренными затруднениями**

Показатель	Реципрокная координация движений	Динамический праксис		
		скорость усвоения	характер опосредования	плавность исполнения
Группа исследования	6	9	16	13
Группа сравнения	1	6	7	5
p*	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

\* — уровень значимости для внутригрупповых сравнений в тесте хи-квадрат.

процессов межполушарного взаимодействия центров психической деятельности будет служить основой адекватного развития речевой функции у детей.

### В ы в о д ы

1. У детей с общим недоразвитием речи отмечаются недостаточная устойчивость внимания и ограниченные возможности его распределения, а также имеются признаки недостаточного межполушарного взаимодействия в виде недочетов при выполнении целенаправленных действий. Они нередко забывают сложные (трехступенчатые) инструкции, опускают некоторые их элементы, меняют последовательность предложенных заданий. Страдают плавность и точность при выполнении предложенных действий, необходим дополнительный зрительный контроль. При оценке моторных функций у данного контингента следует не только обращать внимание на мелкую моторику, но и учитывать параметры межполушарного взаимодействия по результатам проб на реципрокную координацию и динамический праксис.

2. В данной работе не отмечалось значимых нарушений двигательной сферы у детей в группах исследования и сравнения. Не страдали самообслуживание и игровая деятельность. Однако обращали на себя внимание недостаточная скоординированность и некоторая моторная неловкость при выполнении целенаправленных движений. Пробы на динамический праксис и реципрокную координацию выявили у подавляющего большинства исследуемых ошибки и сбои при их проведении. Так, расстройство выполнения пробы на реципрокную координацию той или иной степени выраженности отмечалось у 97,4% пациентов в группе исследования и у 86,5% пациентов в группе сравнения. Скорость освоения выполнения пробы на динамический праксис была нарушена у всех детей в группе исследования и у 97,3% детей в группе сравнения. Эти дети при выполнении проб нуждались в опосредовании в подавляющем большинстве случаев. При этом страдала и плавность выполнения указанной пробы у 97,4% пациентов группы исследования и у 89,2% пациентов группы сравнения.

3. Было установлено значимое положительное влияние курсового применения препарата «Ноофен» на улучшение функции внимания

и параметров межполушарного взаимодействия у пациентов детского возраста с дизонтогенезом речи. Так, у детей, получивших курсовое лечение ноофеном, продолжительность удержания внимания увеличилась примерно в 2,5 раза по сравнению с исходными данными ( $p < 0,001$ ), в отличие от детей из группы сравнения, в которой было установлено некоторое снижение способности концентрировать произвольное внимание. Достоверная положительная динамика в освоении выполнения пробы на реципрокную координацию наблюдалась только у детей, получивших курсовое лечение ноофеном ( $p < 0,0001$ ). Параметры динамического праксиса также более выражено улучшились в группе исследования. Так, скорость усвоения предлагаемой пробы улучшилась в обеих группах, однако выраженность улучшения была значительно выше в группе исследования ( $p < 0,0001$ ), нежели в группе сравнения ( $p = 0,02$ ). Аналогично более значимо в группе исследования уменьшилась необходимость в опосредовании ( $p < 0,0001$ ) и увеличилась плавность исполнения пробы ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения изменения характера опосредования были менее значимы ( $p < 0,05$ ), а плавность выполнения пробы осталась практически неизменной.

4. У детей, получивших курсовое лечение ноофеном, отмечались нормализация эмоционального фона и увеличение способности концентрировать внимание. Гармонизация процессов возбуждения и торможения в области головного мозга, отвечающей за эмоционально-волевую сферу, позволяет ребенку дольше удерживать внимание на обучающем материале. В результате этого повышается способность к восприятию, анализу, переработке и запоминанию новой информации, а соответственно, и последующему ее использованию.

5. Программа медицинской реабилитации детей, имеющих нарушения речевого развития, должна включать оптимальное сочетание методов психолого-педагогической и логопедической коррекции, тренировки крупной и мелкой моторики с нейропротекторной терапией. В курс реабилитации рекомендовано включение ноофена для нормализации эмоционально-волевой сферы, улучшения концентрации внимания и укрепления межполушарного взаимодействия, что будет приводить к повышению продуктивности психолого-педагогической коррекции.

**Контактная информация:**

Филипович Елена Константиновна — к. м. н., доцент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-16-14.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Е. К. Ф., А. И. К.  
Сбор информации и обработка материала: Е. К. Ф., А. И. К.  
Статистическая обработка данных: А. И. К.  
Написание текста: Е. К. Ф., А. И. К.  
Редактирование текста: Е. К. Ф.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Заваденко Н. Н. Нарушения развития речи при неврологических заболеваниях у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2019; 1: 101—7. [Zavadenko N. N. Speech disorders in children with neurological diseases. *Pediatriya. Annex to Consilium Medicum*. 2019; 1: 101—7. (in Russian)]
2. Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю., Яковенко Е. А. и др. Последствия специфических расстройств речевого развития у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018; 118(5): 54—7. [Chutko L. S., Surushkina S. Yu., Yakovenko E. A. i dr. Consequences of specific speech development disorders in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2018; 118(5): 54—7. (in Russian)]
3. Сапожников Я. М., Черкасова Е. Л., Минасян В. С., Мхитарян А. С. Нарушения речи у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2013; 92 (4): 82—7. [Sapozhnikov Ya. M., Cherkasova E. L., Minasyan V. S., Mkhitaryan A. S. Speech disorders in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2013; 92 (4): 82—7. (in Russian)]
4. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for Speech and Language Delay in Preschool Children: Recommendation Statement. *Pediatrics*. 2006; 117: 497—501.
5. Волкова Л. С., Шаховская С. Н. Логопедия: учебник. Москва: Владос; 2009. 703 с. [Volkova L. S., Shakhovskaya S. N. *Speech Therapy: manual*. Moscow: Vlados; 2009. 703 s. (in Russian)]
6. Shonkoff J. P., Phillips D. A. *From Neurons to Neighborhoods: The Science of Early Childhood Development*. Washington, DC: National Academies Press; 2000.
7. Bates E. Commentary: Comprehension and production in early language development. *Monogr. Soc. Res. Child Dev*. 1993; 58: 222—42.
8. Helland W. A., Heimann M. Assessment of pragmatic language impairment in children referred to psychiatric services: a pilot study of the Children's Communication Checklist in a Norwegian sample. *Logoped. Phoniatr. Vocol*. 2007; 32: 23—30.
9. Prelock P. A., Hutchin T., Glascoe F. P. Speech-language impairment: How to identify the most common and least diagnosed disability of childhood. *Medscape J. Med*. 2008; 10(6): 136.
10. Boudreau D. M., Hedberg N. L. A comparison of early literacy skills in children with specific language impairment and their typically developing peers. *Am. J. Speech Lang. Pathol*. 1999; 8: 249—60.
11. Olswang L., Rodriguez B., Timler G. Recommending intervention for toddlers with specific language learning difficulties: We may not have all the answers, but we know a lot. *Am. J. Speech Lang. Pathol*. 1998; 7: 29.
12. Beesems M. A. G. *Developmental Dysphasia. Theory Diagnosis and Treatment*. Amsterdam: Developmental Dysphasia Foundation; 2007.
13. McCauley R. *Assessment of Language Disorders in Children*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum; 2001.
14. Tramontana M. G., Hooper S. R. *Child Neuropsychological Assessment. Overview of current status. Assessment Issues in Child Neuropsychology*. New-York: Plenum Press; 1988.
15. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1998; 61(4): 3—9. [Voronina T. A., Seredenin S. B. Nootropic drugs, achievements and new problems. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 1998; 61(4): 3—9. (in Russian)]
16. Выготский Л. С. Основы дефектологии. СПб.: Лань; 2003. [Vygotskiy L. S. *Fundamentals of Defectology*. SPb.: Lan; 2003. (in Russian)]
17. Хаунина Р. А., Лапин И. П. Применение фенибута в психиатрии и неврологии и его место среди других психотропных средств. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 1989; 89(4): 142—51. [Khaunina R. A., Lapin I. P. The use of phenibut in psychiatry and neurology and its place among other psychotropic drugs. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 1989; 89(4): 142—51. (in Russian)]
18. Тюренков И. Н., Перфилова В. Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов: монография. Волгоград: Изд-во ВолГМУ; 2008. [Tyurenkov I. N., Perfilova V. N. *Cardiovascular and cardioprotective properties of GABA and its analogues: monografiya*. Volgograd: Izd-vo VolGMU; 2008. (in Russian)]
19. Шток В. Н., Федорова Н. В. Стратегия лечения болезни Паркинсона. *Consilium Medicum*. 2000; 5: 14—23. [Shtok V. N., Fedorova N. V. Parkinson's disease treatment strategy. *Consilium Medicum*. 2000; 5: 14—23. (in Russian)]
20. Монастырский Ю. И., Серкова В. К., Кузьминова Н. В., Домбровская Ю. В. Опыт применения «Ноофена» в лечении больных нейроциркуляторной дистонией. *Укр. тер. журн*. 2007; 4: 84—7. [Monastyrskiy Yu. I., Serkova V. K., Kuzminova N. V., Dombrovskaya Yu. V. Experience of using Noofen in the treatment of patients with neurocirculatory dystonia. *Ukr. ter. zhurn*. 2007; 4: 84—7. (in Russian)]

Поступила 15.10.2020.

Принята к печати 18.02.2021.



<sup>1</sup>Н. М. ТРИЗНА, <sup>1</sup>Ж. В. КОЛЯДИЧ, <sup>2</sup>А. Г. ЖУКОВЕЦ, <sup>3</sup>С. В. КОЗЛОВА, <sup>3</sup>Д. С. КАЗАКЕВИЧ, <sup>3</sup>Н. Б. ВОЛЫНЕЦ

## КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫМИ ДЕФЕКТАМИ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ

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

<sup>2</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup> РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

Хирургическое лечение опухолей полости рта и глотки сопровождается возникновением обширных пострезекционных дефектов и нарушениями функций глотания, голоса и речи. Данная категория пациентов является одним из сложных контингентов для последующих реабилитационных мероприятий. Применение международной классификации функционирования (МКФ), ограничений жизнедеятельности и здоровья на этапах специального лечения и медицинской реабилитации для мониторинга эффективности мероприятий медицинской реабилитации затруднительно.

Разработаны критерии эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий с градацией по функциональным классам на основе адаптации понятий МКФ и использования простых диагностических тестов для объективной клинико-экспертной оценки функциональных нарушений, обусловленных наличием пострезекционных дефектов органов полости рта и глотки. Применение данных критериев в процессе специального лечения позволит разработать индивидуальную программу медицинской реабилитации на этапе ранней стационарной медицинской реабилитации этой категории онкологических пациентов, оценить эффективность и принять решения по своевременной коррекции развивающихся функциональных нарушений.

**Ключевые слова:** рак полости рта и глотки, пострезекционные дефекты, функциональные нарушения, медицинская реабилитация, критерии эффективности.

*Surgical treatment of the oral and oropharyngeal cancer is accompanied by occurrence of extensive defects and dysfunctions of swallowing, voice, and speech. These patients are one of the most difficult contingents for medical rehabilitation. Criteria with a gradation by functional classes for an objective clinical and expert assessment of functional disorders have been developed. They are based on adaptation of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) concepts and use of simple diagnostic tests. Application of these criteria during special treatment will make it possible to develop an individual program of early medical rehabilitation and for monitoring the rehabilitation effectiveness, evaluate the effectiveness, and make decisions on the timely correction of developing functional disorders.*

**Key words:** oral cancer, oropharyngeal cancer, post-surgical defects, functional disorders, medical rehabilitation, efficiency criteria.

HEALTHCARE. 2021; 68—73.

CRITERIA FOR MONITORING EFFECTIVENESS OF TREATMENT AND MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH ORAL CAVITY AND PHARYNX POST-SURGICAL DEFECTS

N. M. Trizna, Zh. V. Kaliadzich, A. G. Zhukavets, S. V. Kozlova, D. S. Kazakevich, N. B. Volynets

Пациенты со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области испытывают трудности различной степени выраженности при жевании, глотании, разговоре, возникновение которых ухудшает качество их жизни. Хирургическое лечение опухолей данной локализации сопровождается возникновением обширных пострезекционных дефектов (языка, мягких тканей дна полости рта, верхней челюсти, твердого неба, орбиты, стенок носа), которые усугубляют имеющиеся нарушения функций глотания, голоса и речи, приводят к ограничениям жизнедеятельности в категориях об-

щения, самообслуживания, трудовой деятельности [1]. Полная или частичная утрата звуковой речи или голоса, дисфагия и нарушение дыхательной функции являются наиболее тяжелыми последствиями хирургического лечения злокачественных новообразований области головы и шеи, приводящими к проблемам речевого общения и нарушениям коммуникативных функций [2, 3]. Это осложняет или ограничивает их социальные, трудовые и профессиональные возможности, обуславливает возникновение психологических проблем, приводит к снижению или утрате социальной активности.

Выраженные функциональные нарушения в сочетании с эстетическим дефектом становятся причиной социальной дезадаптации и инвалидизации данной категории пациентов.

Эффективность медицинской реабилитации пациентов с пострезекционными дефектами челюстно-лицевой области, включая структуры полости рта и глотки, определяется по ряду критериев (клиническим, социальным, экономическим). Инструментом для экспертной оценки функциональных нарушений и эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий служит Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [4], в которой приведено стандартное описание показателей (доменов) здоровья и показателей, связанных со здоровьем. Несмотря на универсальность и валидность, возможность применения независимо от возраста и состояния здоровья человека, МКФ достаточно громоздкая и при практическом использовании требует больших затрат времени для анализа нарушенных функций, структур организма и ограничений жизнедеятельности. Использование МКФ оправдано при проведении медико-социальной экспертизы для решения вопроса о состоянии трудоспособности и установления инвалидности. Однако для специалистов, занимающихся медицинской реабилитацией, но не проводящих экспертную оценку ограничений жизнедеятельности, полноценное применение МКФ для мониторинга эффективности мероприятий медицинской реабилитации затруднительно [5].

Целью исследования явилась разработка критериев оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с пострезекционными дефектами полости рта и глотки на этапах специального лечения и медицинской реабилитации.

### Материал и методы

Для характеристики нарушений функций органов и систем организма пациента, степени выраженности ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности применялось понятие «функциональный класс» (ФК) с ранжированием по 5-балльной шкале (от 0 до 4) [6]. Разработанная клиничко-экспертная оценка функциональных нарушений построена с учетом особенностей развития рака полости рта и ротоглотки и последствий хирургического ле-

чения пациентов, приводящих к нарушениям функций жевания, глотания, речи. В качестве критериев оценки выбраны такие параметры, как открывание рта, функция глотания, голосовая и речевая функции, с градацией степени выраженности нарушений на основании состояния изучаемых параметров от нормального состояния до полного нарушения.

### Результаты и обсуждение

При разработке критериев эффективности медицинской реабилитации учитывались рекомендации оценивать ограничения жизнедеятельности путем сопоставления клиничко-функциональной характеристики нарушений функций и соответствующей им выраженности ограничений категорий жизнедеятельности по функциональным классам [7]. Однако, использование классификации распространенности злокачественных опухолей по системе TNM [8] для определения степени выраженности функционального класса ограничений жизнедеятельности, а также для оценки реабилитационного потенциала при опухолях полости рта и ротоглотки, по нашему мнению, является менее значимым, чем локализация опухоли, ее потенциальная резектабельность с последующей возможностью проведения медицинской реабилитации с использованием хирургических методов. Например, резекция корня языка при опухолевом процессе до 4 см в наибольшем измерении, соответствующем критерию T2, закономерно приведет к более выраженным нарушениям функции глотания в отличие от последствий хирургического вмешательства при аналогичном размере опухоли, локализующейся в передних отделах языка или дна полости рта.

Установлено, что при выборе методов оценки нарушений функций жевания, глотания, речи предпочтение следует отдавать стандартным, простым и легко воспроизводимым клиничским и диагностическим тестам, но при этом значимым для экспертной оценки.

Так, в оценке функции жевания важным критерием является характеристика открывания рта [9]. В норме оно должно быть свободное и безболезненное, на 5 см или три поперечника II—IV пальцев, введенных между центральными резцами. Общепринятые степени ограничения открывания рта были положены в основу критериев оценки нарушений этой функции

у пациентов с опухолевыми поражениями орофарингеальной зоны через понятие ФК.

Объективную оценку восстановления *функции глотания* у пациентов после резекции языка, острых нарушений мозгового кровообращения, неврологических заболеваний можно осуществлять с помощью функциональных проб или клинических шкал [10, 11].

Функциональная глотательная проба основана на изучении способности обследуемого проглатывать пищевой комок или жидкость за определенное время произвольно или по команде. При нормальной глотании губы и зубы сомкнуты, мышцы лица не напряжены, отмечается перистальтика мышц подъязычной области. Время нормального глотания — 0,2—0,5 с (жидкой пищи — 0,2 с, твердой — 0,5 с). При неправильном глотании губы не сомкнуты, язык контактирует с губами и щеками. При затрудненном глотании возникает компенсаторное напряжение мимических мышц в области углов рта, подбородка, иногда дрожат и смыкаются веки, вытягивается шея и наклоняется голова. Заметно характерное напряжение мимических мышц — точечные углубления на коже в области углов рта, подбородка (симптом наперстка), всасывание губ, щек, нередко видны толчок кончиком языка и последующее выбухание губы. Описанная методика позволяет оценить функцию глотания в целом без учета фазы и участия различных органов полости рта.

Тест пробного глотания может применяться в качестве скринингового метода выявления нарушения глотания (дисфагии). Пациенту в положении сидя предлагают выпить 150 мл прохладной воды из мерной емкости. Скорость глотания менее 10 мл/с свидетельствует о наличии дисфагии. Для выявления скрытой аспирации пациента просят выпить через питьевую трубочку примерно 50 мл воды начиная с 5 мл в положении сидя. Появление произвольного кашля, изменения в голосе («влажный» голос) после выпитой очередной порции воды могут свидетельствовать о наличии скрытой аспирации жидкости в дыхательные пути, а значит, о нарушении акта глотания.

Барий-контрастная эзофагограмма часто применяется в клинической практике и является оптимальным начальным тестом, однако более информативным для выявления патологии пищевода, чем органов полости рта (в том числе языка). Бариевая эзофагограмма прово-

дится в положении лежа на правом боку и заключается в проглатывании бария с фиксацией его прохождения по начальным отделам желудочно-кишечного тракта при рентгенологическом исследовании. Существенным недостатком метода является лучевая нагрузка.

Орофарингоскопию и эзофагоскопию проводят с помощью фиброоптического эндоскопа через рот в желудок с детальной визуализацией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Эндоскопическое исследование позволяет объективно оценить состояние слизистой оболочки ротовой полости, глотки, пищевода, выявить наличие опухолевых образований, дефектов, инородных тел, а также нарушения сократимости и прохождения твердой или жидкой пищи, спазм или стеноз пищевода. Эндоскопическое исследование является методом качественной оценки и не позволяет провести количественную оценку функции глотания. Для количественного анализа нарушения функций широко используются различные шкалы, например, клиническая шкала оценки функции глотания (ШОФГ).

Объективным методом *оценки голосовой и речевой функции* является акустический анализ, с помощью которого можно оценить качество голоса по таким характеристикам, как частота основного тона (в норме она составляет 115 Гц для мужчин и 225 Гц для женщин), громкость или интенсивность (в норме 70—75 dB), максимальное время фонации, измеряемое по продолжительности фонации гласного звука «а» (должно составлять 18—20 с). Важное значение имеет темп речи (частота речи), который определяется количеством слов, произносимых за 1 мин. Нормальные показатели для этого критерия, по данным разных авторов, колеблются от 100—120 [12] до 170—175 слов в 1 мин. [13]. Субъективными параметрами являются разборчивость речи (%) и ее воспринимаемость (нормальный голос, охриплый, монотонный, «металлический» и др.). Учитывая то, что акустический анализ голоса проводится в специализированных отделениях, в качестве критериев оценки голосовой и речевой функции у пациентов с опухолевыми поражениями полости рта и орофарингеальной зоны предложено проводить клиническую оценку голоса. Она основана на возможности свободного общения пациента с окружающими людьми, учитывает такие параметры акустического анализа голоса,

как громкость, темп и разборчивость речи. Пациентам предлагали читать стандартный текст, состоящий из 200 слов, в течение 1 мин, при этом пограничным критерием темпа речи установили не менее 120 слов в 1 мин.

Оценка ограничений жизнедеятельности у пациентов с пострезекционными дефектами органов полости рта и глотки проводится в первую очередь в таких категориях, как способность к общению и способность к трудовой деятельности.

Наряду с оценкой возникших у пациента после проведенного радикального лечения анатомических и функциональных дефектов челюстно-лицевой области, которые влияют на потерю физического функционирования и приводят к ограничению способности к общению, необходимо определять у пациентов нарушение профессионально значимых функций, влияющих на оценку способности к трудовой деятельности, клинично-трудовой прогноз и, соответственно, на установление инвалидности и ее тяжести.

Визуальная локализация опухоли и послеоперационных дефектов, травматичность операций, нарушение коммуникативных функций и психологические нарушения, возникающие у пациентов, негативно влияют на эффективность медицинской реабилитации и успешность их последующей социальной адаптации, а также приводят к ограничениям иных категорий жизнедеятельности.

Нуждаемость в помощи и уходе других лиц при осуществлении основных физиологических потребностей (прием пищи) определяет у оперированных пациентов ограничение способности к самообслуживанию.

Основные психологические проблемы данной категории пациентов, на которые следует обратить внимание: послеоперационная депрессия, тревожное расстройство, снижение самооценки, чувство беспомощности, потеря независимости, непринятие образа тела. Для оценки психоэмоционального состояния рекомендована госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P.).

Важную роль в возвращении в социум пациента, перенесшего хирургическое лечение опухоли челюстно-лицевой области, играет профессиональное взаимодействие «врач — психолог — логопед», то есть специалистов, владеющих знаниями онкопсихологии, в раннем

послеоперационном периоде на этапе оказания ему медицинской помощи в стационарных условиях.

Критериями оценки эффективности психотерапии, используемой при проведении медицинской реабилитации в стационарных условиях, после выписки из стационара пациентов могут служить:

- способность заботиться о себе (гигиена, питание, передвижение, как справляется с бытовыми проблемами);
- психологическое принятие нового образа тела, способность положительно оценивать результаты лечения;
- социально-психологическая адаптация: умение наладить контакт не только с близкими, но и способность без стыда и страха находиться в людных местах, взаимодействовать с обществом.

Предложенные методы диагностики проблем, возникающих у пациентов с опухолевыми поражениями челюстно-лицевой области, позволили объективизировать степень их выраженности и разработать перечень критериев оценки функциональных нарушений, обусловленных хирургическими вмешательствами, прежде всего, на органах полости рта и глотки (таблица). Оценку нарушений функций жевания, глотания, голоса и речи у пациентов с пострезекционными дефектами челюстных костей следует проводить с фиксированным челюстно-лицевым протезом, при этом учитывать имеющиеся нарушения его фиксации по критерию вертикальной подвижности протеза.

Предложено оценивать эффект медицинской реабилитации как удовлетворительный, относительно удовлетворительный, неудовлетворительный.

*Удовлетворительный эффект* мероприятий медицинской реабилитации определяется при полном отсутствии (ФК 0) или наличии легких (ФК 1) нарушений функций жевания, глотания, голоса и речи, отсутствии ограничений в категориях жизнедеятельности: способность к общению и трудовой деятельности.

*Относительно удовлетворительный эффект* мероприятий медицинской реабилитации определяется при наличии умеренных (ФК 2) нарушений функций жевания, глотания, голоса и речи, приводящих к легким (ФК 1) или умеренным (ФК 2) ограничениям в категориях

### Критерии оценки функциональных нарушений у пациентов с опухолевыми поражениями челюстно-лицевой области

Оцениваемые параметры	Критерии			
	ФК I (легкие нарушения)	ФК II (умеренные нарушения)	ФК III (выраженные нарушения)	ФК IV (резко выраженные нарушения)
Функция жевания	Ограничение открывания рта до 3—4 см между режущими поверхностями верхних и нижних центральных резцов	Ограничение открывания рта до 1—1,5 см между режущими поверхностями верхних и нижних центральных резцов	Открывание рта менее 1 см	Стойкая контрактура
Функция глотания	Легкая дисфагия: затруднение прохождения твердой пищи	Умеренная дисфагия: затруднения при глотании кашицеобразной и жидкой пищи	Выраженная дисфагия: затруднения при глотании жидкостей. Уменьшение ИМТ более чем на 15%. Требуется зондовое или парентеральное питание	Полная непроходимость глотки и пищевода
Голосовая функция	Незначительная или периодически возникающая охриплость	Стойкая охриплость	Шепотная речь	Голос отсутствует (речь с трахеотомической трубкой)
Речевая функция	Беглая, разборчивая речь, нарушение произношения шипящих звуков	Разборчивость речи менее 90%, темп речи менее 120—130 слов/мин	Шепотная речь, разборчивость речи менее 50%	Речь с трахеотомической трубкой или отсутствует
Податливость протеза (вертикальная подвижность съемного протеза)	0—1 мм	2 мм	3 мм	Более 3 мм

Примечание: ФК 0 определяется как полное отсутствие функциональных нарушений.

жизнедеятельности: способность к общению, способность к трудовой деятельности.

*Неудовлетворительный эффект* мероприятий медицинской реабилитации определяется при наличии анатомического дефекта (фарингостомы, трахеостомы) и (или) выраженных (ФК 3) нарушениях функций жевания, глотания, голоса и речи, приводящих к умеренным (ФК 2) или выраженным (ФК 3) ограничениям в категориях жизнедеятельности: способность к общению, самообслуживанию, трудовой деятельности.

*Эффект медицинской реабилитации отсутствует* в случаях сохраняющихся резко выраженных (ФК 4) нарушений функций жевания, глотания, голоса и речи, приводящих к резко выраженным (ФК 4) ограничениям в катего-

риях жизнедеятельности: способность к общению, самообслуживанию и трудовой деятельности.

Таким образом, разработанные критерии эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий с градацией по функциональным классам на основе адаптации понятий МКФ и использования простых диагностических тестов предназначены для объективной клинико-экспертной оценки функциональных нарушений, обусловленных наличием пострезекционных дефектов органов полости рта и глотки. Применение данных критериев в процессе специального лечения позволит разработать индивидуальную программу медицинской реабилитации на этапе ранней стационарной медицинской реабилитации этой категории

онкологических пациентов, оценить эффективность и принять решение по своевременной коррекции развивающихся функциональных нарушений.

**Контактная информация:**

Тризна Наталья Михайловна — к. м. н., доцент, зав. онкологическим отделением малоинвазивной хирургии. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский район. Сл. тел. +375 17 389-94-61.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: А. Г. Ж., Н. М. Т.  
Сбор и обработка материала: Н. М. Т., А. Г. Ж.  
Написание текста: Н. М. Т., Ж. В. К., Н. Б. В.  
Редактирование: Д. С. К., С. В. К.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Матчин А. А. Медицинская реабилитация больных с опухолями головы и шеи. Оренбургский медицинский вестник. 2016; 3(15): 68—72. [Matchin A. A. Medical rehabilitation of patients with head and neck cancer. Orenburgsky meditsinsky vestnik. 2016; 3(15): 68—72. (in Russian)]
2. Rodriguez A. M. A scoping review of rehabilitation interventions for survivors of head and neck cancer. *Disabil. Rehabil.* 2019; 41(17): 2093—107.
3. Clarke P. Speech and swallow rehabilitation in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J. Laryngol. Otolol.* (2016); 130 (Suppl. S2): S176—S180.
4. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: ВОЗ; 2001. 342 с. [International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: WHO, 2001. 342 s. (in Russian)]
5. Буйлова Т. В. Международная классификация функционирования как ключ к пониманию философии реабилитации. *Медиаль.* 2013; 2: 26—31. [Builova T. V. International Classification of Functioning as the key to understanding the philosophy of rehabilitation. *Medial.* 2013; 2: 26—31. (in Russian)]
6. Смычек В. Б., Хулуп Г. Я., Милькаманович В. К. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. Минск: Юнипак; 2005. 420 с. [Smychek V. B., Khulup G. Ya., Milkamanovich V. K. Medical and social assessment and rehabilitation. Minsk: Yunipak; 2005. 420 s. (in Russian)]
7. Смычек В. Б. и др. Метод оценки ограниченной жизнедеятельности при определении инвалидности: инструкция по применению № 018-0214, утв. МЗ РБ 06.03.2014. Минск; 2014: 91—3. [Smychek V. B. i dr. Disability Assessment Method: Instruction № 018-0214. Approved by Ministry of Public Health of the Republic of Belarus on 06.03.2014. Minsk; 2014: 91—3. (in Russian)]
8. Amin M. B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *Cancer J. Clin.* 2017; 67(2): 93—9.
9. Kamstra J. I. et al. Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer. *Head Neck.* 2017; 39(1): 160—9.
10. Govender R. et al. Swallowing interventions for the treatment of dysphagia after head and neck cancer: a systematic review of behavioural strategies used to promote patient adherence to swallowing exercises. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 43.
11. Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 5: 84—93. [Ivashkin V. T. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of dysphagia. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii. gepatologii. koloproktologii.* 2015; 5: 84—93. (in Russian)]
12. Романова Н. Н., Филиппов А. В. Словарь. Культура речевого общения: этика, прагматика, психология. Москва: Флинта; 2009. 304 с. [Romanova N. N., Fillipov A. V. Dictionary. Language Culture: Ethics, Pragmatism, Psychology. Moscow: Flinta; 2009. 304 s. (in Russian)]
13. Ольшанский В. О. и др. Ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием и протезированием при раке гортани (клинические, методологические и функциональные аспекты). Москва: полиграфический центр «РИЭЛ»; 2004: 151—71. [Olshanskiy V. O. i dr. Laryngectomy with tracheoesophageal bypass and prosthetics for laryngeal cancer (clinical, methodological and functional aspects. Moscow: RIEL Poligraficheskiy Tsent; 2004: 151—71. (in Russian)]

Поступила 17.03.2021.

Принята к печати 30.03.2021.

Е. Г. ЛЯХ, Я. И. ИСАЙКИНА, М. А. НОВИКОВА, А. А. ЖЕРНОСЕЧЕНКО, Ю. В. САВИЧ, Р. Л. ФРОЛОВА

## ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК МАТЕРИ И НЕОНАТАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПЛОДА НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБРАЗЦОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ

РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Оценить влияние метода родоразрешения, возраста матери, количества родов, продолжительности гестационного периода, а также неонатальных характеристик, таких как вес и пол новорожденного на основные количественные показатели пуповинной крови (ПК) в белорусской популяции.

**Материал и методы.** Проведен статистический анализ 1213 образцов ПК банка персонализированного хранения ПК Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь.

**Результаты.** Однофакторный анализ показал, что все показатели образцов ПК, включая объем ПК, содержание ядросодержащих клеток (ЯСК), клеток CD34<sup>+</sup>, колониеобразующих единиц гранулоцитов и макрофагов (КОЕ-ГМ) и бурстобразующих единиц эритроцитов находятся в прямой зависимости от веса новорожденного. Кроме того, объем собранной ПК достоверно выше при операции кесарево сечение, содержание ЯСК выше при естественных родах, у первенцев, девочек и при сроке гестации более 39 нед, количество КОЕ-ГМ выше при первых родах и сроке гестации более 39 нед. Методом многофакторного анализа установлено, что для выполнения требований заготовки ПК для публичного банка пуповинной крови в белорусской популяции определяющим критерием отбора ПК является масса тела новорожденных более 3500 г, так как это повышает шанс (в среднем на 19%) на получение материала, пригодного для применения в качестве трансплантата гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, рекомендуется выполнять коллекцию ПК в объеме более 40 мл, что позволяет на 49% повысить шанс заготовки образцов ПК высокой востребованности.

**Ключевые слова:** пуповинная кровь, ядросодержащие клетки, CD34<sup>+</sup> клетки, колониеобразующие единицы гранулоцитов и макрофагов, бурстобразующие единицы эритроцитов.

**Objective.** To estimate the influence of the mother age and the neonatal factors such as the birth order, the birth weight, the gestational age, and the baby sex on the quality of the UCB unit in Belarusian population.

**Materials and methods.** 1213 UCB units from the personal storage bank of the PC of the Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of the Republic of Belarus were analyzed. The effects of maternal characteristics including the maternal age and the delivery method, the birth order and the neonatal factors such as the birth weight, the gestation duration, and sex on UCB quality were determined basing on the collected blood volume, the total nucleated cell (TNC), CD34<sup>+</sup> cell, colony forming units-granulocyte macrophage (CFU-GM), and burst forming unit-erythroid (BFU-E) counts.

**Results.** In the univariate analysis, bigger babies were shown to have statistically higher TNC counts, more CD34<sup>+</sup> cells, more CFU-GM and BFU-E. CB volume when collected in a cesarean section. The TNC counts was statistically higher in a normal vaginal delivery, in the first-borns, the female babies, and the gestational age older 39 weeks. A higher CFU-GM count was associated with the first baby and the gestational age more than 39 weeks. The maternal age showed no effect on the laboratory parameters that were assessed. Our research showed that optimal CB units for cryopreservation in the public CB bank could be obtained by collecting CB from infants with body weight more than 3500g. In addition, it was recommended to collect CB unit in a volume more 40 ml as the odds ratio would increase obtaining samples of a high relevance by 49%.

**Key words:** cord blood processing, total nucleated cells, CD34<sup>+</sup> cells, colony forming units-granulocyte macrophage, burst forming unit of erythrocytes.

HEALTHCARE. 2021; 5: 74—80.

IMPACT OF MATERNAL AND NEONATAL FACTORS ON CORD BLOOD SAMPLE QUALITY

H. G. Liakh, Ya. I. Isaikina, M. A. Novikova, H. A. Zhernasechanka, Yu. V. Savich, R. L. Frolova

Пуповинная кровь (ПК) является альтернативным источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [1]. В настоящее время ГСК ПК успешно используются для аллогенной трансплантации, которая входит в протоколы лечения ряда гематологических и онкологических заболеваний. Наличие в ПК ранних предшественников негемопоэтических стволовых клеток обуславливает возможность ее применения в регенеративной медицине. На сайте ClinicalTrials.gov приводится информация о бо-

лее чем 1300 клинических исследованиях эффективности использования мононуклеарных клеток, CD34<sup>+</sup> клеток и мезенхимальных стволовых клеток ПК для терапии неврологических патологий, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний печени и др.

Первое применение ПК для трансплантации ГСК (ТГСК) от донора-сиблинга было выполнено в 1988 г., а в 1994 г. проведена ТГСК с использованием материала ПК от неродственного донора [2, 3]. Совершенствование метода

обработки ПК для получения концентрата стволовых клеток и метода криозамораживания образцов позволило значительно увеличить количество заготавливаемых единиц ПК [4]. Необходимым условием успешного приживания трансплантированных ГСК является HLA антигенная совместимость донора и реципиента и создание публичных банков ПК в рамках программы European Cord Blood Bank Project (Eurocord) и общей системы, объединяющей некоммерческие банки США, Европы, Израиля, Японии и Австралии (NetCord), что облегчает поиск материала для проведения ТГСК [5—7]. Кроме того, широкое распространение получило персонифицированное хранение ПК, которое подразумевает резервирование стволовых клеток ПК для использования самим ребенком или его родственниками [7].

Потенциал использования образца ПК для ТГСК зависит от его клеточного состава, поэтому количество ядросодержащих (ЯСК) и CD34<sup>+</sup> клеток в заготовленном продукте имеет первостепенное значение, а оценка содержания колониеобразующих единиц гранулоцитов и макрофагов (КОЕ-ГМ) является лучшим критерием качества ПК, так как отражает количество активно пролиферирующих предшественников гемопоэза. В связи с этим в публичных банках установлен не только минимальный порог содержания клеток в зарезервированных образцах ПК (ЯСК более  $5 \cdot 10^8$  и CD34<sup>+</sup> клеток более  $1,25 \cdot 10^6$ ), но и нормы отбора образцов нативной ПК, согласно которым объем материала должен быть не менее 60 мл.

Для частного хранения не существует четких критериев, регламентирующих параметры образцов ПК. Тем не менее, актуальным является установление влияния различных показателей при формировании коллекции ПК на качество конечного продукта для прогнозирования целесообразности обработки и хранения концентрата стволовых клеток ПК. Особенно важна данная оценка в случае крайне низкого объема собранного материала.

Длительная история заготовки и хранения ПК в публичных банках сопровождалась изучением влияния данных матери и неонатальных параметров новорожденного на объем и клеточный состав ПК, что должно было способствовать получению образцов ПК с большим содержанием клеток, которые могли быть востребованы для ТГСК.

Взаимосвязь между такими параметрами, как возраст, раса матери, период гестации, пол плода, объем нативной ПК и содержанием ЯСК и CD34<sup>+</sup> клеток в материале отличались у разных исследователей. Тем не менее все авторы отмечают, что достоверное влияние на количественный состав ПК имеют вес плода и объем ПК [8—12]. Ряд исследователей трактовали полученные результаты как характерные для населения определенной страны или этнической группы [13].

В персонифицированном банке ПК РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь осуществляется хранение образцов ПК, качество которых напрямую зависит от материала, полученного во время родов.

Целью исследования являлась оценка влияния метода родоразрешения, а также характеристик матери и новорожденного на основные количественные параметры ПК в белорусской популяции.

### Материал и методы

Коллекцию ПК формировали методом пункции сосудов пупочного канатика специальной системой для забора ПК, содержащей антикоагулянт, после пересечения пуповины. Материал обрабатывали не позднее 24 ч после сбора ПК.

Для получения концентрата стволовых клеток ПК использовали сепаратор Sepax (Biosafe, Швейцария) и протокол «Umbilical Cord Blood — Hydro Ethyl Starch», что позволило в автоматическом режиме провести седиментацию эритроцитов с применением 6% раствора HES, сконцентрировать ЯСК и редуцировать объем до 20 мл. Полученный концентрат стволовых клеток ПК замораживали с добавлением 10% диметилсульфоксида (ДМСО) в программируемом замораживателе IceCube 1810 (Sy-Lab, Австрия). Хранение образцов ПК осуществляли в специализированном криохранилище (Sy-Lab, Австрия) при сверхнизкой температуре  $-196$  °С.

Объем ПК в образце определяли методом взвешивания с последующим пересчетом веса на объем, учитывая коэффициент плотности ПК (1,053). Подсчет ЯСК осуществляли методом микроскопии клеток в камере Горяева. Анализ экспрессии поверхностных CD34-антигенов проводили методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACScan (Becton Dickinson, США) и определяли относительное и абсолютное количество CD34<sup>+</sup> клеток для каждого

образца. КОЕ-ГМ и бурстобразующие единицы эритроцитов (БОЕ-Э) подсчитывали под инвертированным микроскопом «AXIOVERT» (Zeiss, Германия) после культивирования клеток нативной ПК ( $1 \cdot 10^5$ ) в среде метилцеллюлозы, содержащей рекомбинантные гемопоэтические ростовые факторы (Stem Cell Technologies, Канада), при  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  и 90% влажности в течение 14 сут.

Статистическую обработку данных проводили с применением программы STATISTICA 7.0. и R STATISTICS 3.4.2. Использовали методы описательной статистики, корреляционного анализа Спирмена, непараметрического теста Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса. Для многофакторного анализа использовали множественную и логистическую регрессионные модели. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Исследовано 1213 образцов ПК, полученных после физиологических или оперативных родов (34—42 нед гестации) в период с 2010 по октябрь 2019 г. Проанализированы характеристики матерей, включающие метод родоразрешения, возраст матери, число предшествующих родов, период гестации и неонатальные параметры новорожденного (пол и вес), а также объем антикоагулянта, который использовали при сборе ПК. В 126 случаях не был получен весь перечень оцениваемых параметров.

Проведена оценка основных количественных показателей образцов ПК, заложенных на криохраниение, данные представлены в табл. 1.

Полученные результаты по объему собранной нативной ПК и количеству ЯСК и  $\text{CD}34^+$  клеток сопоставимы с данными других исследований [8—10]. Образцы с малым объемом ПК (менее 40 мл) принимались для обработки и хранения по желанию клиентов коммерческого банка ПК, так как персонифицированное хранение ПК ставит своей целью не получение продукта с содержанием  $\text{CD}34^+$  клеток, достаточным для проведения процедуры ТГСК, а сохранение стволовых клеток ПК, которые могут использоваться донором для дальнейшего лечения различных заболеваний.

Установлена корреляционная зависимость средней силы между объемом собираемого материала и количественными параметрами ПК: ЯСК ( $r=0,65$ ,  $p<0,005$ ),  $\text{CD}34^+$  клетки ( $r=0,42$ ,  $p<0,005$ ), КОЕ-ГМ ( $r=0,55$ ,  $p<0,005$ ) и БОЕ-Э ( $r=0,49$ ,  $p<0,005$ ).

Проанализировано влияние каждой из характеристик матери и новорожденного на показатели депонированных образцов ПК. Данные однофакторного анализа отражены в табл. 2—6.

За период наблюдения формирование коллекций нативной ПК осуществлялось в контейнерах для компонентов крови, содержащих разный объем антикоагулянта CPDA: 21 мл ( $n=89$ ), 29 мл ( $n=102$ ), 35 мл ( $n=326$ ), 50 мл ( $n=469$ ) и 63 мл ( $n=228$ ). Статистически значимого влияния количества антикоагулянта на основные количествен-

Таблица 1

### Основные количественные показатели образцов ПК

Показатель	n	Средн. знач. $\pm$ СО	Медиана	Диапазон
Объем нативной ПК, мл	1213	70,94 $\pm$ 28,17	67	15—158
Количество ЯСК, $\cdot 10^5$	1213	9,74 $\pm$ 5,37	8,73	0,14—43,98
Количество $\text{CD}34^+$ , $\cdot 10^6$	1213	3,23 $\pm$ 3,49	2,20	0,05—31,00
Количество КОЕ-ГМ, $\cdot 10^4$	1112	108,35 $\pm$ 102,20	80,51	1,13—853,25
Количество БОЕ-Э, $\cdot 10^4$	1087	36,17 $\pm$ 34,94	25,40	0,68—354,82

Примечание: СО — стандартное отклонение.

Таблица 2

### Однофакторный анализ влияния предшествующих родов на основные параметры образцов ПК

Показатель	1-е роды	2-е и последующие роды	p
n (%)	556 (49,5)	567 (50,5)	—
ЯСК, $\cdot 10^8$	9,3 [6,3—13,2]	8,0 [5,6—11,8]	<0,0001
$\text{CD}34^+$ , $\cdot 10^6$	2,3 [1,2—4,1]	2,1 [1,1—3,65]	0,1141
КОЕ-ГМ, $\cdot 10^4$	85,9 [40,3—147,5]	71,0 [35,2—132,4]	0,0173
БОЕ-Э, $\cdot 10^4$	26,1 [12,6—50,8]	24,4 [12,4—42,9]	0,0652

Таблица 3

**Однофакторный анализ влияния способа родоразрешения на основные параметры образцов ПК**

Показатель	Физиологические роды	Оперативные роды	p
n (%)	784 (67,5)	378 (32,5)	—
ЯСК, ·10 <sup>8</sup>	8,9 [6,0—12,7]	8,2 [5,4—11,5]	0,0168
CD34 <sup>+</sup> , ·10 <sup>6</sup>	2,1 [1,1—3,8]	2,3 [1,2—4,1]	0,1702
КОЕ-ГМ, ·10 <sup>4</sup>	78,6 [39,2—142,1]	74,3 [35,7—131,8]	0,2976
БОЕ-Э, ·10 <sup>4</sup>	25,7 [13,4—46,9]	24,4 [12,0—47,1]	0,2982

Таблица 4

**Однофакторный анализ влияния периода гестации на основные параметры образцов ПК**

Показатель	Период гестации		p
	<39 нед	≥39 нед	
n (%)	289 (26,1)	819 (73,9)	—
ЯСК, ·10 <sup>8</sup>	7,7 [5,0—12,0]	9,1 [6,2—2,8]	<0,0001
CD34 <sup>+</sup> , ·10 <sup>6</sup>	2,1 [1,1—4,0]	2,2 [1,15—4,0]	0,4440
КОЕ-ГМ, ·10 <sup>4</sup>	69,9 [30,2—128,7]	81,7 [42,0—144,3]	0,0105
БОЕ-Э, ·10 <sup>4</sup>	23,4 [11,4—41,6]	25,8 [13,4—50,4]	0,0588

Таблица 5

**Однофакторный анализ влияния пола новорожденного на основные показатели образцов ПК**

Показатель	Пол новорожденного		p
	муж.	жен.	
n (%)	578 (50,0)	577 (50,0)	—
ЯСК, ·10 <sup>8</sup>	8,2 [5,8—12,0]	9,3 [6,3—13,0]	0,0037
CD34 <sup>+</sup> , ·10 <sup>6</sup>	2,1 [1,2—3,8]	2,3 [1,2—4,1]	0,1866
КОЕ-ГМ, ·10 <sup>4</sup>	76,2 [39,5—137,3]	87,8 [45,5—151,4]	0,1180
БОЕ-Э, ·10 <sup>4</sup>	25,2 [12,9—46,3]	27,0 [13,6—50,8]	0,2939

Таблица 6

**Однофакторный анализ влияния веса новорожденного на основные параметры образцов ПК**

Показатель	Вес новорожденного		p
	<3500 г	≥3500 г	
n (%)	616 (53,5)	536 (46,5)	—
ЯСК, ·10 <sup>8</sup>	7,6 [5,2—10,5]	10,0 [7,1—13,6]	<0,0001
CD34 <sup>+</sup> , ·10 <sup>6</sup>	1,9 [0,96—3,3]	2,6 [1,4—4,9]	<0,0001
КОЕ-ГМ, ·10 <sup>4</sup>	64,1 [32,2—116,1]	97,5 [48,4—163,6]	<0,0001
БОЕ-Э, ·10 <sup>4</sup>	21,6 [11,8—38,6]	29,7 [15,2—57,0]	<0,0001

ные показатели ПК (количество ЯСК, CD34<sup>+</sup> клеток, КОЕ-ГМ и БОЕ-Э) не установлено.

Результаты анализа корреляционной связи между возрастом матери и показателями ПК не выявили влияния возраста ни на один из показателей клеточного состава ПК, что сопоставимо с результатами, полученными в других исследованиях [8, 9, 12].

При анализе влияния числа родоразрешений на показатели ПК в проведенном исследовании выявлено, что при сравнении первых родов с последующими наблюдается статистически значимое уменьшение в ПК количества ЯСК

и КОЕ-ГМ (p<0,05), но оно не влияет на содержание CD34<sup>+</sup>клеток и БОЕ-Э (см. табл. 2).

Аналогичную зависимость содержания ЯСК и КОЕ-ГМ от числа родов продемонстрировали К. К. Vallén и соавт. [9]. Некоторые исследователи полагают, что рождение первого ребенка ассоциируется с более длительной родовой деятельностью и более выраженным стрессом, что влечет за собой увеличение содержания клеток в ПК по сравнению с последующими родами. Так, М. А. Rowisha и соавт. показали, что при первых родах содержание CD34<sup>+</sup> клеток в материале ПК было значительно выше, чем

при вторых и последующих [12]. Тем не менее не существует однозначных выводов о влиянии числа родов на количественные показатели ПК. Так, А. А. Hussein и соавт. не обнаружили существенной корреляции между порядком рождения и объемом ПК, общим количеством ЯСК и уровнем CD34<sup>+</sup> клеток [14]. М. Thame и соавт. установили обратную взаимосвязь, то есть, чем больше число предшествующих родоразрешений, тем выше количество CD34<sup>+</sup> клеток в ПК, высказав предположение об увеличении размера плаценты с последующими родами, что обеспечивает больший объем ПК и большее количество CD34<sup>+</sup> клеток в заготавливаемом образце [15].

Оценка влияния способа родоразрешения на количественные параметры ПК показала, что после кесарева сечения по сравнению с физиологическими родами объем ПК был выше (76,3 [52,0—95,0] мл и 67,4 [49,0—83,0] мл соответственно,  $p < 0,001$ ), но количество ЯСК в образцах напротив ниже ( $p < 0,05$ ), тогда как содержание CD34<sup>+</sup> клеток, количество КОЕ-ГМ и БОЕ-Э в группах не отличались (см. табл. 3).

Аналогичные данные об отсутствии влияния способа родоразрешения на количество CD34<sup>+</sup> клеток в образцах ПК были продемонстрированы и в других исследованиях [11, 12].

Для оценки влияния продолжительности гестации на параметры ПК проведено сравнение аналогичных показателей в 2 группах в зависимости от срока беременности:  $< 39$  и  $\geq 39$  нед. Результаты показали статистически значимое увеличение количества ЯСК и КОЕ-ГМ в нативной ПК в группах с увеличением срока беременности ( $p < 0,05$ ) и отсутствие различий в объеме ПК, содержании CD34<sup>+</sup> клеток и БОЕ-Э между группами (см. табл. 4).

В ряде работ было установлено снижение качества получаемого материала ПК с увеличением гестационного периода, что объяснялось старением плаценты и, как следствие, уменьшением кровотока к плоду, которое в свою очередь приводило к снижению количества ГСК [8, 9]. С другой стороны, R. D. Nunes и соавт. показали значимое влияние срока вынашивания беременности лишь на объем собранной ПК [16]. Противоположные данные о значительной положительной корреляции между концентрацией CD34<sup>+</sup> клеток и гестационным периодом были получены Т. Chandra и соавт., что объяснялось ростом степени гипоксии плода

с увеличением срока беременности и старением плаценты, а также возможным запуском защитных механизмов, приводящих к увеличению количества кроветворных клеток в ПК [17].

Проведенный однофакторный анализ показал, что пол ребенка влияет только на содержание ЯСК в образцах ПК, и количество ЯСК было достоверно выше в ПК, полученной от новорожденных девочек ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 5).

К таким же выводам об отсутствии влияния пола на качество ПК пришли и другие исследователи [9, 12, 17]. Альтернативные результаты выявили R. Nakagawa и соавт., которые обнаружили более высокое количество CD34<sup>+</sup> в ПК от младенцев женского пола, хотя К. М. Page и соавт. показали противоположную взаимосвязь, объясняя полученные данные тем фактом, что новорожденные мальчики обычно крупнее девочек [8, 18].

Выполнен анализ зависимости каждого из показателей ПК от веса новорожденного. Построение ROC-кривой позволило установить порог, который является точкой отсечения одной группы новорожденных по весу от другой и равен 3500 г. Установлено, что в образцах ПК, полученных из пуповин младенцев с весом  $\geq 3500$  г, объемом ПК, содержанием ЯСК, CD34<sup>+</sup> клеток, КОЕ-ГМ и БОЕ-Э выше, чем при весе  $< 3500$  г ( $p < 0,0001$ ) (см. табл. 6).

Установлена статистически значимая корреляционная связь между массой тела новорожденного и объемом ПК ( $r = 0,22$ ), содержанием ЯСК ( $r = 0,3$ ), CD34<sup>+</sup> клеток ( $r = 0,21$ ), КОЕ-ГМ ( $r = 0,24$ ) и БОЕ-Э ( $r = 0,19$ ) в материале ПК, что согласуется с данными большинства исследователей [8, 9, 12].

В связи с тем, что зарезервированные образцы ПК широко применяются в клинической практике в качестве трансплантата ГСК для восстановления гемопоэза, для публичных банков регламентировано содержание в образце ПК ЯСК более  $5 \cdot 10^8$  и CD34<sup>+</sup> клеток более  $1,25 \cdot 10^6$ , что обеспечивает высокую востребованность ПК. Анализ значимости каждой из характеристик матери и новорожденного в белорусской популяции на получение образца ПК, соответствующего количественным критериям ЯСК и CD34<sup>+</sup> клеток, был выполнен с помощью логистической регрессионной модели (табл. 7).

Установлено, что при заготовке ПК от первых родов шанс получить образец с ЯСК

Таблица 7

**Многофакторный анализ влияния характеристик матери и неонатальных параметров новорожденного на основные количественные показатели ПК**

Параметр	Отношение шансов	95% ДИ	p
<b>Объем ПК</b>			
<40 мл	1		
≥40 мл	1,49	1,37—1,62	<0,0001*
<b>Номер родов</b>			
1	1		
2+	0,93	0,89—0,99	0,0208*
<b>Период гестации</b>			
<39 нед	1		
≥39 нед	0,94	0,88—1,00	0,0491*
<b>Способ родоразрешения</b>			
Физиологические роды	1		
Оперативные роды	0,99	0,93—1,05	0,6802
<b>Пол новорожденного</b>			
Мужской	1		
Женский	1,04	0,98—1,10	0,1650
<b>Вес новорожденного</b>			
<3500 г	1		
≥3500 г	1,19	1,13—1,25	<0,0001*

\*p<0,05.

более  $5 \cdot 10^8$  и CD34<sup>+</sup> клеток более  $1,25 \cdot 10^6$  выше на 7%, а при сроке беременности менее 39 нед — выше на 6% (p<0,05). Однако основными факторами, влияющим на качество ПК, являются вес новорожденного и объем ПК. Вес младенца более 3500 г увеличивает шанс заготовить образец ПК с высоким содержанием ЯСК и CD34<sup>+</sup> клеток на 19% (p<0,0001), а объем собираемой ПК 40 мл и более — на 49% (p<0,0001).

Таким образом, исследование влияния различных характеристик матери и неонатальных параметров плода на количественные параметры ПК с использованием метода однофакторного анализа показало, что все показатели образца ПК, включая объем ПК, содержание ЯСК, CD34<sup>+</sup> клеток, КОЕ-ГМ и БОЕ-Э, находятся в прямой зависимости от веса новорожденного. Кроме того, объем собранной ПК достоверно выше при кесаревом сечении, содержание ЯСК выше при естественных родах, у первенцев, девочек и при сроке гестации более 39 нед, количество КОЕ-ГМ выше при первых родах и сроке гестации более 39 нед. Возраст матери не оказывал значимого влияния ни на один из показателей клеточного состава ПК. При организации публичного банка ПК в Республике Беларусь с учетом международных требований к заготавливаемым образцам, установленных для этой категории банков, рекомендовано выполнять коллекцию ПК от новорож-

денных с массой тела более 3500 г и в количестве не менее 40 мл, что доказано методом многофакторного анализа.

**Контактная информация:**

Лях Елена Геннадьевна — научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий и цитотерапии. РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н. Тел. +375 29 778-69-74.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Я. И. И., Е. Г. Л.  
Сбор и обработка материала: Е. Г. Л., Я. И. И., А. А. Ж., М. А. Н., Ю. В. С., Р. Л. Ф.  
Статистическая обработка данных: Е. Г. Л.  
Написание текста: Е. Г. Л.  
Редактирование: Я. И. И.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Xue E., Milano F. Are we underutilizing bone marrow and cord blood? Review of their role and potential in the era of cellular therapies. *F1000Res. Jan 17; 9: F1000 Faculty Rev-26. doi: 10.12688/f1000research.20605.1.*
- Gluckman E., Broxmeyer H. A., Auerbach A. D. et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N. Engl. J. Med. 1989; 321(17): 1174—8.*
- Kurtzberg J., Graham M., Casey J. et al. The use of umbilical cord blood in mismatched related and unrelated hemopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells. 1994; 20(2-3): 275—383.*
- Reboredo N. M., Di'az A., Castro A., Villaescusa R. G. Collection, processing and cryopreservation of umbilical cord blood for unrelated transplantation. *Bone Marrow Transplant. 2000; 26: 1263—70.*
- Gluckman E., Rocha V., Chastang C. Cord blood banking and transplant in Europe. *Eurocord. Vox Sang. 1998; 74: 95—101.*

6. Ballen K. K., Gluckman E., Broxmeyer H. E. *Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond*. *Blood*. 2013; 25(122): 491—8.
7. Ballen K. K., Verter F., Kurtzberg J. *Umbilical cord blood donation: public or private? Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(10): 1271—8.
8. Nakagawa R., Watanabe T., Kawano Y. et al. *Analysis of maternal and neonatal factors that influence the nucleated and CD34+ cell yield for cord blood banking*. *Transfusion*. 2004; 44(2): 262—7.
9. Ballen K. K., Wilson M., Wu J. et al. *Bigger is better: maternal and neonatal predictors of hematopoietic potential of umbilical cord blood units*. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 27(1): 7—14.
10. Исайкина Я. И., Лях Е. Г., Новикова М. А. и др. *Исследование влияния различных факторов на параметры качества образцов пуповинной крови*. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2017; 3(4): 715—22. [Isaikina Ya. I., Lyakh E. G., Novikova M. A. i dr. *Investigation of the influence of various factors on the quality parameters of umbilical cord blood samples*. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2017; 3(4): 715—22. (in Russian)]
11. Dimitriou H., Perdikiogianni C., Stiakaki E. et al. *The impact of mode of delivery and gestational age on cord blood hematopoietic stem/progenitor cells*. *Ann. Hematol*. 2006; 85: 381—5.
12. Rowisha M. A., El-Shanshory M. R., El-Hawary E. E. et al. *Impact of maternal and neonatal factors on umbilical cord CD34+ cells*. *Stem Cell Investig*. 2020; 7: 5.
13. Philip J., Kushwaha N., Chatterjee T., Mallhi R. S. *Optimizing cord blood collections: Assessing the role of maternal and neonatal factors*. *Asian J. Transfus. Sci*. 2015; 9(2):163—7.
14. Hussein A. A., Bawadi R. M., Tahtamouni L. H. et al. *Feasibility of collecting umbilical cord blood in Jordan and the effect of maternal and neonatal factors on hematopoietic stem cell content*. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis*. 2014; vol. 6, no. 1: e2014019. Published 2014 Feb 18. doi: 10.4084/MJHID.2014.019
15. Thame M., Osmond C., Bennett F. et al. *Fetal growth is directly related to maternal anthropometry and placental volume*. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2004; 58(6): 894—900.
16. Nunes R. D., Zandavalli F.M. *Association between maternal and fetal factors and quality of cord blood as a source of stem cells*. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2015; 37(1): 38—42.
17. Chandra T., Afreen S., Kumar A. et al. *Does umbilical cord blood-derived CD34+ cell concentration depend on the weight and sex of a full-term infant? J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2012; 34(3): 184—7.
18. Page K. M., Mendizabal A., Betz-Stablein B. et al. *Optimizing donor selection for public cord blood banking: influence of maternal, infant, and collection characteristics on cord blood unit quality*. *Transfusion*. 2014; 54(2): 340—52.

Поступила 02.03.2021.

Принята к печати 25.03.2021.

**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 03.05.2021. Тираж 1120 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.