

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭМПИРИЧЕСКИХ И ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ СХЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У МУЖЧИН С ОСТРЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ДЕСТРУКЦИЯМИ ЛЕГКИХ

*Ермашкевич С. Н., Петухов В. И., Кунцевич М. В.*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь*

**Введение.** Течение острых инфекционных деструкций легких (ОИДЛ) характеризуется изменениями нейроэндокринной регуляции и метаболизма. Хирургическое вмешательство, обеспечивая лечебное действие, в тоже время является дополнительным стрессором. Выраженное и длительное напряжение адаптивных реакций приводит к их декомпенсации, и они принимают патологический характер. Активация оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники является важнейшей реакцией на стресс. Острая надпочечниковая недостаточность у пациентов с хирургическими инфекциями может развиваться при резком возрастании потребности организма в глюкокортикоидах в период стресса при тяжелом течении заболевания и как результат операционной травмы в условиях истощения резервных возможностей надпочечников. Тестостерон обладает анаболическим действием и стимулирует процессы регенерации, а его уровень в сыворотке крови рассматривается как один из биомаркеров тяжести течения заболевания, переносимости хирургических вмешательств и в качестве прогностического индикатора вероятных путей восстановления после операции. Недостаточность тестостерона приводит к продленному течению катаболической фазы обмена веществ. Описанные изменения являются важным компонентом патогенеза тяжелого хирургического заболевания и ведут к возникновению осложнений и летальному исходу. Разработка рациональных схем заместительной гормональной терапии может способствовать улучшению результатов хирургического лечения пациентов с ОИДЛ.

**Цель.** Провести сравнительную оценку клинической эффективности эмпирических и индивидуализированной схем применения гормональных препаратов у мужчин, оперированных по поводу ОИДЛ.

**Материалы и методы.** Работа состояла из двух частей. В первую часть включены результаты обследования и лечения 80 мужчин с ОИДЛ, в возрасте от 29 до 84 лет, находившихся в клинике кафедры госпитальной хирургии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (УО «ВГМУ») на базе торакального гнойного хирургического отделения учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» в период с ноября 2016 г. по октябрь 2019 г. Острый абсцесс легкого (ОАЛ) был у 14 (18%) пациентов, острый гангренозный абсцесс легкого (ОГАЛ) – у 24 (30%), гангрена легкого (ГЛ) – у

42 (53%). Осложнения ОИДЛ были выявлены у 67 (84%) человек. Методом простой рандомизации пациенты были разделены на 4 сопоставимые группы по 20 человек: 1.1 – пациенты, не получавшие гормональные препараты; 2.1 – пациенты, которым в периоперационном периоде вводили дексаметазон 8 мг/сутки в течение 3 дней с постепенной отменой; 3.1 – пациенты, которым начиная с 3 суток после операции вводили препарат смеси эфиров тестостерона по 1,0 мл 1 раз в неделю; 4.1 – пациенты, которым в периоперационном периоде вводили дексаметазон и препарат смеси эфиров тестостерона. Ожидаемыми эффектами использования дексаметазона являлись повышение резистентности организма пациента, купирование выраженного системного воспаления и ассоциированных с ним симптомов интоксикации (гипертермии, анорексии и т.д.). Целью использования препарата смеси эфиров тестостерона являлась стимуляция анаболической фазы обмена веществ в раннем послеоперационном периоде. Всем пациентам проводилось комплексное лечение, в рамках которого в группе 1.1 было оперировано 20 (100%) пациентов, 2.1 – 18 (90%), 3.1 – 19 (95%), 4.1 – 19 (95%).

Во второй части исследования использованы результаты обследования и лечения 40 мужчин с ОИДЛ, в возрасте от 24 до 83 лет, находившихся в клинике в период с сентября 2019 г. по сентябрь 2021 г. ОАЛ был у 11 (28%) пациентов, ОГАЛ – у 8 (20%), ГЛ – у 21 (52%). Осложнения ОИДЛ были выявлены у 31 (78%) человек. Методом простой рандомизации пациенты были разделены на 2 сопоставимые группы по 20 человек: 1.2 – пациенты, которым в периоперационном периоде использовали лучшую эмпирическую схему применения гормональных препаратов, определенную в первой части работы; 2.2 – пациенты, у которых назначение гормональной терапии проводили на основании определения уровней кортизола и общего тестостерона в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на базе научно-исследовательской лаборатории УО «ВГМУ». Периоперационно назначали дексаметазон при уровне кортизола в сыворотке крови ниже 200 нмоль/л. Заместительную терапию препаратами смеси эфиров тестостерона проводили при концентрации общего тестостерона в сыворотке крови менее 3,5 нг/мл. Всем пациентам проводилось комплексное лечение, в рамках которого в группе 1.2 было оперировано 19 (95%) пациентов, 2.2 – 18 (90%)

Для последующего анализа учитывали вариант нутритивной поддержки, потребность в трансфузиях эритроцитов, свежезамороженной плазмы (СЗП), раствора альбумина, осложнения, летальность и длительность лечения в послеоперационном периоде. Анализ полученных данных проводили с использованием методов описательной и непараметрической статистики.

**Результаты и обсуждение.** Стол «Т» в 69% случаев был достаточен для адекватного обеспечения нутриентами у пациентов групп 3.1 и 4.1, получавших препарат смеси эфиров тестостерона, по сравнению с пациентами групп 1.1 и 2.1 ( $p_{\chi^2}=0,0072$ ). Также у пациентов групп 3.1 и 4.1 была на 21% меньше потребность в назначении дополнительного парентерального питания

( $p_{\chi^2}=0,0067$ ). Периоперационное введение дексаметазона не оказывало влияния на частоту использования только стола «Т» ( $p_{\chi^2}=0,83$ ) и назначение парентерального питания ( $p_{\chi^2}=0,51$ ). При применении различных вариантов эмпирической гормональной терапии потребность и объемы переливания эритроцитов ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,47$  и  $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,55$ ), СЗП ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,51$  и  $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,67$ ) и раствора альбумина ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,88$  и  $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,88$ ) не различались. Осложненный послеоперационный период в группе 1.1 был у 14 (70%) пациентов, в 2.1 – у 16 (80%), в 3.1 – у 9 (45%), в 4.1 – у 11 (55%) ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,52$ ). Общее число осложнений в группе 1.1 составило 47, в 2.1 – 53, в 3.1 – 30, в 4.1 – 20 ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,022$ ). За счет использования схем с введением препарата тестостерона удалось снизить число легочно-плевральных свищей ( $p_{\chi^2}=0,037$ ), частоту возникновения ( $p_{\chi^2}=0,016$ ) и общее количество послеоперационных осложнений ( $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,011$ ) у пациентов групп 3.1 и 4.1. В группе 1.1 умерло 5 пациентов (летальность – 25%), в 2.1 – 5 (25%), в 3.1 – 3 (15%), в 4.1 – 3 (15%). В группе 4.1 один пациент получил только дексаметазон и умер до введения препарата тестостерона. С поправкой на это летальность в группе 4.1 для пациентов, получивших полную схему, составила 11%. Длительность послеоперационного лечения в группе 1.1 составляла от 11 до 66 (Me [LQ; UQ] – 23 [19; 38]) койко-дней, 2.1 – от 13 до 97 (Me [LQ; UQ] – 35 [28; 53]), 3.1 – от 11 до 55 (Me [LQ; UQ] – 25 [18; 36]), 4.1 – от 9 до 56 (Me [LQ; UQ] – 28 [22; 30]) ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,13$ ). По результатам первой части работы лучшей признана схема с периоперационным назначением дексаметазона с последующим введением препарата тестостерона.

По результатам экспресс-оценки уровней гормонов в сыворотке крови у пациентов группы 2.2 периоперационное введение дексаметазона было назначено в 4 случаях, омнадрен вводили – в 9, не получало гормональную терапию 7 человек. Все пациенты в обеих группах питались по столу «Т». Случаев подключения парентерального питания не было. Переливания эритроцитов, СЗП и альбумина в послеоперационном периоде не проводились. Осложненный послеоперационный период в группе 1.2 был у 11 (55%) пациентов, в 2.2 – у 7 (35%) ( $p_{\chi^2\text{Yates}}=0,34$ ). Общее число осложнений у пациентов в группе 1.2 составило 19, в 2.2 – 12 ( $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,15$ ). В группе 1.2 умерло 5 пациентов (летальность – 25%). 2 случая смерти в группе 1.2 были связаны с развитием в послеоперационном периоде тяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Скорректированная с учетом влияния COVID-19 летальность составила 15%. В группе 2.2 умерло 2 (10%) пациентов. 1 случай смерти также был связан с возникновением в послеоперационном периоде тяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Скорректированная с учетом COVID-19 летальность составила 5%. По фактической и скорректированной с учетом COVID-19 летальности пациенты в группах сравнения не различались ( $p_{\text{Fisher}}=0,41$  и  $p_{\text{Fisher}}=0,61$  соответственно). Длительность послеоперационного лечения у пациентов группы 1.2 составляла от 12 до 68 (Me [LQ; UQ] – 31 [17; 48]) койко-дней, группы 2.2 – от 12 до 37 (Me [LQ; UQ] – 27 [22; 32]) дней ( $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,35$ ).

**Выводы:**

1. У мужчин с ОИДЛ, требующих хирургического лечения, наиболее высокую клиническую эффективность продемонстрировала схема эмпирической гормональной терапии, включающая периоперационное назначение дексаметазона с последующим введением препарата тестостерона, которая моделирует адекватный эндокринный ответ на заболевание и операционную травму в соответствии с фазами стресс-реакции.

2. Индивидуализированное назначение гормональных препаратов у мужчин с ОИДЛ, основанное на определении содержания эндогенных гормонов, имеет преимущества по сравнению со стандартизированным подходом.