



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№ 9(858)/2018

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974)



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

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований
по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в базу данных
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Главный редактор Юрий Кафарович АБАЕВ

Редакционная коллегия:

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

Зам. гл. редактора
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

И. В. БАРАНОВ	М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)
Н. И. БОЯРСКАЯ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	А. В. СИКОРСКИЙ
Ю. Н. ДЕРКАЧ	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
А. Д. ЖИЛИН	А. В. СУКАЛО
Н. П. ЖУКОВА	О. Г. СУКОНКО
А. Н. ЛЫЗИКОВ	Р. А. ЧАСНОЙТЬ
С. С. МАЛЫШКО	В. Д. ШИЛО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	А. Т. ЩАСТНЫЙ

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)

Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

A. V. BELETSKY
M. V. BUHLER (Germany)
I. V. VASILEVSKIY
S. VEKSNER (USA)
I. D. VOLOTOVSKIY
A. V. VARABEL
G. I. GERASIMOVICH
G. L. GUREVICH
I. I. DEDOV (Russia)
L. DUBUSKE (USA)
V. V. EVSTIGNEEV
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)
I. A. KARPOV
M. K. KEVRA
V. N. KOVALENKO (Ukraine)
S. A. KRASNY
A. I. KUBARKO

V. A. MALASHKO
M. I. MIKHAYLOV (Russia)
D. A. MOROZOV (Russia)
T. V. MOKHORT
A. G. MROCHEK
E. L. NASONOV (Russia)
V. I. POKROVSKIY (Russia)
J. PFEIFER (Austria)
E. I. SLOBOZHANINA
V. B. SMYCHOK
N. F. SOROKA
V. I. TERNOV
L. P. TITOV
E. D. CHERSTVY
A. G. CHUCHALIN (Russia)
A. V. SHOTT

Deputy Chief Editor
Yury G. DZEHTSIAROU

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

I. V. BARANOV
N. I. BOYARSKAYA
M. A. GERASIMENKO
J. N. DERKACH
A. D. ZHILIN
N. P. ZHUKOVA
A. N. LYZIKOV
S. S. MALYSHKO
V. P. MIKHAYLOVSKIY

M. E. NICHITAYLO (Ukraine)
D. L. PINEVICH
A. V. SIKORSKIY
V. A. SNEZHITSKIY
A. V. SUKALO
O. G. SUKONKO
R. A. CHASNOYT
V. D. SHILO
A. T. SHCHASTNY

Дорогие коллеги!

Несмотря на явные достижения, в XXI век здравоохранение вошло с большим грузом нерешенных проблем. Продолжается рост частоты и омоложение сердечно-сосудистых, онкологических, других неинфекционных заболеваний. Появилась еще одна проблема — негативное отношение к врачам, и она никогда не была столь актуальна, как теперь. К медикам стали относиться с подозрением, порой даже с враждебностью. Причина не только в платных медицинских услугах и увеличении затрат на лечение, главное — медицина теряет свою духовную основу. Нарушен неписанный, соблюдаемый веками закон гуманного общения врача и пациента. Медицинская профессия все больше удаляется от врачевания, которое начинается с необходимости слушать пациента, и подменяется безликой совокупностью симптомов, а то и просто набором лабораторных данных. Иной раз складывается впечатление, что врач предпочитает лечить цифры, а не больного. Известный клиницист профессор Л. Б. Лабезник пишет: «Врачи практически не общаются с пациентами и не собирают анамнез. Это и лежит в

основе большей части неверно поставленных диагнозов, а значит и неправильного лечения. В медвузах далеко не всегда успевают обучить студента общению с больными. Традиционное восприятие врачебной профессии как человека, контактирующего с человеком, уходит». Казалось бы, именно на это в первую очередь следует обратить внимание, однако руководители здравоохранения с большой охотой насыщают лечебные учреждения высокотехнологичным оборудованием, полагая, что это главное средство повышения качества оказания медицинской помощи. Но вот авторитетное мнение академика Е. И. Чазова: «Проблемы здравоохранения зачастую кроются не в недостатке оборудования, а в уровне квалификации врачей».

Учеба в медицинском вузе становится все более технологичной, и, тем не менее, подготовить врача нельзя, применяя даже самые совершенные методы формализации учебного процесса. Особое значение имеет «обучение медицине в палатах» (клинические обходы, разбор, курация больных), позволяющее приблизить будущего доктора к пациенту. Именно здесь начинают формироваться столь необходимые врачу наблюдательность и внимание, доброта и приветливость, сочувствие и терпимость, умение анализировать результаты обследования, формулировать диагноз и назначать лечение. Однако там, где находится самая суть врачебной работы, студент-медик видит далеко не всегда то, с чем встретится на практике. Причина заключается в том, что многие кафедры практически лишены клинических баз. Кафедра потеряла свой статус, который имела прежде. Раньше кафедральные сотрудники участвовали в самых ответственных лечебных мероприятиях и, что особенно важно, учебный процесс проходил в палатах у постели больного. Это давало возможность преподавателям не только поддерживать качество обучения на высоком уровне, но и повышать свою врачебную квалификацию.

Теперь общение с пациентами ограничено и держится исключительно на энтузиазме преподавателей старшего поколения. Студенты оторваны от больных, потому что оторваны от больных их учителя. Профессора и доценты еще «допускаются» к пациентам, иногда консультируют, порой даже делают обходы (их рекомендации не всегда учитываются), а что делать остальным сотрудникам кафедр, особенно только что «остепененным» или «неостепененным»? Остается преподавание на тестах и ситуационных задачах (экзац клинического мышления). Так вырабатывается порочная практика ставить диагноз на основе анализов без оценки клинических данных.

В последнее время появилось так называемое симуляционное обучение, на которое, судя по эйфории и ускоренному созданию кабинетов, отделений и даже центров (!), возлагают большие надежды. Однако никакие самые совершенные муляжи и фантомы положение не исправят. Обучение в палатах должно оставаться приоритетным, а не выхолащиваться в угоду модным образовательным технологиям. Из каких животворных истоков могут зародиться нравственные основы врачевания, если они похоронены самой дидактической установкой подготовки врачебных кадров? Не потому ли почти половина выпускников медицинских вузов ищет работу, не связанную с лечением пациентов?

Следствием изъянов медицинского образования является еще одна драматическая ситуация, когда молодой специалист, не знающий толком основ клинической медицины, заканчивает аспирантуру и становится новоиспеченным кандидатом наук — преподавателем вуза или руководителем. Чему он научит будущих врачей и как будет руководить учреждением здравоохранения?

С уважением,
профессор

Ю. К. Абаев

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Семутенко К. М., Шаршакова Т. М. Профилактика заболеваний с использованием возможностей электронного здравоохранения 5

Клиническая медицина

Рутковская А. С. Лечение плоского лишая слизистой оболочки полости рта 11

Обмен опытом

Миронов Л. Л., Крастелёва И. М., Каско И. Б., Панов А. П., Курдюкова Д. Ю. Рефидинг-синдром ... 17

Алейникова Т. В. Прогнозирование суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией ... 24

Мурзич А. Э., Белецкий А. В., Эйсмонт О. Л., Асташонок А. Н., Рубаник Л. В., Полецук Н. Н. Некроз головки бедра: иммунологические методы исследования, органосохранное лечение и эндопротезирование 29

Науменко Е. П. Диагностика ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 38

Круглый стол

Рак шейки матки: проблемы и возможность их решения 47

Деловая информация

Дайджест медицинской литературы 56

Срочные публикации

Стома И. О., Карпов И. А., Усс А. Л., Искров И. А. Клиническое значение биологических маркеров в диагностике инвазивных микозов у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани 57

Дудич О. Н., Абельская И. С., Красильникова В. Л., Швед И. А. Сканирующая электронная микроскопия в изучении поверхностных тканевых реакций при выборе титановых имплантатов для реконструктивной хирургии области орбиты 63

Суслов Л. Н., Мириленко Л. В. Безрецидивная выживаемость пациентов после хирургического лечения злокачественных опухолей единственной почки 67

Матылевич О. П., Акинфеев В. В., Мириленко Л. В., Суконко О. Г. Рентгенэндоваскулярная эмболизация артерий малого таза у пациенток с осложненным раком шейки матки 74

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Semutenko K. M., Sharshakova T. M. Disease prevention and promotion of health using of electronic health resources

Clinical Medicine

Rutkouskaya A. S. Treatment of oral lichen planus

Sharing Experience

Mironov L. L., Krastelyova I. M., Kasko I. B., Panov A. P., Kurdyukova D. Yu. Refeeding syndrome
Aleynikova T. V. Forecasting total number of strokes, heart attacks and lethal outcomes in patients with arterial hypertension

Murzich A. E., Beletski A. V., Eysmont O. L., Astashonok A. N., Rubanik L. V., Poleshchuk N. N. Femoral head necrosis: molecular-immunological research methods for effective hip preserving treatment and hip arthroplasty

Naumenko E. Diagnosis of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes

Talking at Round Table

Uterine cervix cancer: problems and possible solutions

Business Information

Digest of medical publications

Urgent Publications

Stoma I. O., Karpov I. A., Uss A. L., Iskrov I. A. Clinical value of biological markers for diagnosing invasive mycosis in patients suffering from tumorous diseases of hematopoietic tissues

Dudzich O. N., Abelskaya I. S., Krasilnikova V. L., Shved I. A. Scanning electron microscopy in evaluation of surface tissue reactions used for selecting titanium implants for orbit reconstruction surgery

Suslov L. N., Mirilenko L. V. Recurrence-free survival after partial nephrectomy for renal tumors in solitary kidneys

Matylevich O. P., Akinfeev V. V., Mirilenko L. V., Sukonko O. G. Radiological endovascular embolization of small pelvis arteries in patients with complicated uterine cervix cancer



К. М. СЕМУТЕНКО, Т. М. ШАРШАКОВА

ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЭЛЕКТРОННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

В настоящее время электронное здравоохранение изменяет характер предоставления медицинских услуг. Авторы статьи предложили использовать его возможности для профилактики заболеваний и продвижения здорового образа жизни. Для этих целей были разработаны мобильное приложение Healthadvice и сайт www.healthadvice.by. Участники исследования в течение трех месяцев пользовались этими ресурсами, по истечении указанного срока проводилась оценка эффективности профилактических мероприятий.

Ключевые слова: электронное здравоохранение, профилактика заболеваний, эффективность профилактики.

Nowadays, the electronic health care is changing the medical service provision character. The objective of the work is to assess the possibility and effectiveness of using e-health resources for disease prevention and promotion of a healthy lifestyle. The Healthadvice mobile application and the www.healthadvice.by Internet site were designed to prevent diseases and promote healthy lifestyle. The study participants had used the electronic resources for three months after that the preventive measures effectiveness was evaluated.

Key words: e-health care, disease prevention, prevention effectiveness.

HEALTHCARE. 2018; 9: 5—11.

DISEASE PREVENTION AND PROMOTION OF HEALTH USING ELECTRONIC HEALTH RESOURCES

K. M. Semutenko, T. M. Sharshakova

Электронное здравоохранение определяют как средство, «обеспечивающее предоставление нужной информации о состоянии здоровья нужному человеку, в нужном месте и в нужное время с целью оптимизации качества и эффективности медицинских услуг, исследований, образования и знаний» [1].

Высококачественная, надежная и доступная информация о состоянии здоровья, а также возможность ее понимания и использования являются движущей силой электронного здравоохранения. Применение его возможностей позволяет:

- предоставлять персонализированные медицинские услуги на всех уровнях системы здравоохранения и на протяжении всей жизни человека;
- обеспечивать доступность медицинских услуг на дому, рабочем месте или в учебном заведении, а не только в условиях лечебного учреждения;
- направлять больше ресурсов на профилактику и просвещение [2].

Электронное здравоохранение уже сегодня способно значительно повысить уровень участия человека в проведении профилактических мероприятий при одновременном сокращении затрат [3].

В настоящее время одной из важнейших задач, стоящих перед системой здравоохранения Республики Беларусь, является снижение влияния факторов риска неинфекционных заболе-

ваний, в том числе за счет создания единой профилактической среды [4]. Для реализации этой задачи применяют различные методы и способы проведения профилактических мероприятий среди населения. Некоторые из них эффективны, но положительные результаты от их внедрения нивелируются без проведения повторных мероприятий в будущем, так как метод профилактики эффективен в течение короткого периода времени, а в дальнейшем мероприятия необходимо многократно повторять, что требует значительных финансовых затрат. В этой ситуации актуальным становится вопрос разработки оптимальной методики проведения профилактических мероприятий с учетом интегральных медицинских, экономических и социальных эффектов.

Одним из основных компонентов продвижения здорового образа жизни среди населения является доведение определенных сведений до целевой аудитории, поэтому при планировании профилактических мероприятий необходимо учитывать, из каких источников современный человек преимущественно получает информацию. По данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, таковыми в настоящее время являются телевидение и интернет. Основная часть целевой аудитории — лица в возрасте

от 18 до 45 лет — наиболее активно используют интернет, при этом большинство из них — это пользователи мобильного интернета (5 640 423 человека по состоянию на 2017 год) [5].

В связи с этим мы предложили использовать потенциал электронных ресурсов (сайт и мобильное приложение) для профилактики заболеваний и продвижения здорового образа жизни и впоследствии оценить эффективность проведенных мероприятий. Для реализации данного проекта в рамках сотрудничества между УО «Гомельский государственный медицинский университет» и Центром консультаций Эстонской Республики при содействии Министерства иностранных дел Эстонской Республики и Министерства здравоохранения Республики Беларусь в ноябре 2015 г. было проведено совместное исследование. Решение о сотрудничестве именно с Эстонией было принято в связи с тем, что на сегодняшний день это государство является одним из европейских лидеров в области развития электронного здравоохранения.

Цель исследования — оценить возможность и эффективность применения ресурсов электронного здравоохранения для профилактики заболеваний и продвижения здорового образа жизни.

Материал и методы

В рамках проекта международного сотрудничества были разработаны мобильное приложение Healthadvice на базе операционной системы Android и сайт www.healthadvice.by.

Оба ресурса создавались с целью доведения до целевых групп населения информации о профилактике распространенных и социально значимых заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания желудочно-кишечного тракта, о способах сохранения и укрепления здоровья, а также для сбора статистических данных об активности пользователей.

Установка мобильного приложения (размер менее 10 Мбайт) на смартфон осуществлялась либо с платформы Play Market, либо с персонального компьютера. В нем реализованы функциональные возможности, позволяющие пользователю оценить свой индекс массы тела (ИМТ), характер питания, уровень физической активности и стресса, и на основе полученных сведений даны рекомендации, как сохранить и укрепить здоровье, а также ознакомиться с мероприятиями по профилактике социально значимых заболеваний.

Приложение включает следующие основные разделы.

1. «Мои данные». Пользователь вносит данные о своем росте, массе тела (программа в автоматическом режиме рассчитывает ИМТ), показатели артериального давления, частоты пульса.

2. «Шагомер». Приложение регистрирует количество пройденных пользователем шагов и отображает процент выполнения суточной нормы физической активности в зависимости от ИМТ.

3. «Тесты». Используя данный раздел, пользователь имеет возможность оценить характер своего питания, уровень физической активности, уровень психологического стресса, приверженность здоровому образу жизни.

4. «Рекомендации». Пользователь может узнать, как скорректировать образ жизни, снизить влияние факторов риска развития различных заболеваний, повысить уровень физической активности.

5. «Статьи». Представлена обновляемая информация по различным актуальным медицинским темам, в том числе о различных заболеваниях, здоровом рационе питания, профилактике хронических стрессов, фитнес-центрах г. Гомеля.

6. «Анатомическая карта». В графическом виде отображается краткая базовая информация об анатомии тела человека с активными ссылками, перейдя по которым, пользователь получает сведения о различных патологических состояниях, связанных с соответствующей анатомической областью, о симптомах и основных способах лечения.

В исследовании участвовали 258 человек в возрасте от 19 до 60 лет (таблица). Основу выборки составили сотрудники РУП «Гомельэнерго», сотрудники и студенты УО «Гомельский государственный медицинский университет». С ними было проведено 516 интервью (258 до использования приложения и сайта, 258 после их использования в течение 3 мес).

До начала исследования участники давали информированное согласие на участие и разрешение на обработку личных данных о состоянии их здоровья. Каждому из них был присвоен индивидуальный номер. Сопоставление личных данных с присвоенным индивидуальным номером выполнял только врач, проводивший исследование. Участникам выдавали инструкцию о порядке пользования мобильным приложением и номер телефона врача-исследователя, чтобы они имели возможность сообщить ему свое мнение о приложении и проконсультироваться по вопросам работы с ним.

До начала работы с приложением определяли антропометрические данные и показатели жизненно важных функций участников исследования (рост, вес, ИМТ, АД, ЧСС). Далее каждому предлагали пройти анкетирование. Первая анкета позволяла оценить их отношение к собственному здоровью и здоровому образу жизни (34 вопроса), вторая — узнать их точку зрения на качество жизни, состояние здоровья и другие сферы жизни (26 вопросов). После 3 мес использования приложения повторно проводили анкетирование с использованием тех же опросников и физикальное обследование в прежнем объеме.

Полученные данные систематизировали и анализировали с помощью программы STATISTICA 10. Достоверность результатов исследования оценивали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Сравнение частотных характеристик проводили с использованием статистики χ^2 и критерия Мак-Немара. Различия между параметрами считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Доверительные интервалы рассчитывали с определением частоты (p), средней ошибки (μ), надежности (γ), доверительного коэффициента (t) показателей [6].

Характеристика участников исследования

Показатель	Количество
<i>Пол:</i>	
мужчина	105 (41%)
женщина	151 (59%)
<i>Возраст:</i>	
19—30 лет	105 (41%)
31—45 лет	90 (35%)
46—60 лет	61 (24%)
<i>Образование:</i>	
начальное / неполное среднее	3 (1%)
среднее (школа, ПТУ)	13 (5%)
среднее специальное	36 (14%)
неполное высшее (4—5 курсы вузов)	64 (25%)
высшее	141 (55%)
<i>Семейное положение:</i>	
в браке	138 (54%)
холост (не замужем)	82 (32%)
разведен(а)	28 (11%)
вдовец (вдова)	8 (3%)
<i>Род занятий:</i>	
руководитель высшего звена (директор, председатель и т. д. и их замы)	10 (4%)
руководитель среднего звена (начальник цеха, отдела, управления и т. д.)	49 (19%)
руководитель низшего звена (мастер, бригадир и т. д.)	28 (11%)
предприниматель, коммерсант, занимающийся индивидуальной трудовой деятельностью, фермер	3 (1%)
служащий, специалист непромышленной сферы (учитель, врач и др.)	31 (12%)
служащий, специалист производственной сферы (инженер, технолог, агроном и т. п.)	59 (23%)
служащий без специального образования (секретарь, регистратор и т. п.)	3 (1%)
учащийся, студент	49 (19%)
рабочий промышленности, транспорта, строительства	13 (5%)
крестьянин, рабочий сельского хозяйства	0
временно неработающий	0
работающий пенсионер	3 (1%)
другое	10 (4%)
<i>Доход на 1 члена семьи (бел. руб. до деноминации):</i>	
До 2 000 000	26 (10%)
2 000 000—2 499 999	28 (11%)
2 500 000—2 999 999	44 (17%)
3 000 000—3 499 999	49 (19%)
3 500 000—3 999 999	28 (11%)
4 000 000 и более	82 (32%)

Результаты и обсуждение

Средний объем просмотра пользователями информации в приложении составил 38,3%, что говорит о достаточно высокой степени доведения информации до целевой аудитории.

Среди участников, установивших приложение, впоследствии 21 (8,14%) человек отказался от его использования, 42 (16,28%) рекомендовали приложение своим знакомым и родственникам. Шагомером в приложении пользовались 96 (37,2%) участников.

Отрицательные отзывы участников касались проблем с установкой, которые имели место в 4 случаях. В 3 случаях эта техническая проблема была решена путем обновления системы Android на смартфоне.

Некоторые проблемы были связаны с определенным уровнем социальных опасений людей. Например, в ходе набора в группу исследования 11 человек отказались от участия, мотивируя это опасением, что собранные в ходе исследования и работы с приложением данные могут быть каким-то образом использованы против них. Четыре человека заявили, что они боятся устанавливать любые приложения на свой смартфон, опасаясь вредоносного программного обеспечения.

У 6 человек, которые не смогли войти в группу исследования, имелись полнофункциональные смартфоны, однако используемый ими тарифный план не обеспечивал возможности доступа в интернет.

Среди полученных положительных отзывов пользователи отмечали простоту использования приложения и просмотра представленных материалов, краткую, но доступную форму предоставления информации.

После работы с приложением 11 (4,26%) участников приняли решение о прохождении внепланового медицинского осмотра, 3 (1,16%) прошли лабораторное исследование на определение уровня сахара в крови.

В результате анкетирования получены и проанализированы заданные характеристики целевой аудитории, касающиеся отношения к собственному здоровью, здоровому образу жизни и мотивации к сохранению и укреплению здоровья.

Анкетлируемые в возрасте от 19 до 45 лет чаще оценивали состояние своего здоровья как «хорошее» и «скорее хорошее» — 103 (53%) и 64 (33%) соответственно. Участники старше

46 лет чаще, чем представители группы в возрасте от 19 до 45 лет, называли состояние своего здоровья удовлетворительным — 23 (37%) и 53 (27%) соответственно.

Все участники исследования доминирующими мотивами для сохранения здоровья указали: желание хорошо выглядеть и нравиться — 147 (57%); желание повысить или сохранить работоспособность — 98 (38%); нежелание сталкиваться с медициной и тратить деньги на лечение — 85 (33%). Выраженной мотивацией в сохранении здоровья являлось также желание родить здорового ребенка, однако этот показатель не оценивался по отношению к общей выборке в связи с гендерной и возрастной привязкой.

В качестве основных источников информации о здоровье участники использовали сайты — 103 (40%); ТВ-программы — 83 (32%); газеты, журналы, книги — 83 (32%); персонал лечебных и профилактических учреждений — 67 (26%). После участия в исследовании к этим источникам они добавили приложение для смартфона — 183 (71%).

Наибольший интерес у участников вызывали следующие направления, о которых они хотели бы получать информацию: «долголетие, сохранение и укрепление здоровья» — 111 (43%); «рациональное и сбалансированное питание» — 98 (38%); «оздоровление и отдых, санаторно-курортное лечение» — 85 (33%); «достижения в области медицины и новые препараты» — 70 (27%).

При оценке уровня физической активности выявлено, что участники с хорошим состоянием здоровья значимо чаще, чем с удовлетворительным, говорили, что в их семье принято заниматься физкультурой и спортом — 26 (48%) и 30 (25%) соответственно.

Часть респондентов не обращается к врачу при недомогании, надеясь, что болезнь «пройдет сама» (n=121, 59%), а также из-за отсутствия свободного времени (n=137, 59%). Кроме того, почти треть респондентов не уверена в том, что «оказанная помощь будет достаточно квалифицированной» (n=80, 31%).

Участники с избыточной массой тела (согласно ИМТ) чаще давали низкую оценку своему здоровью (n=71, 60%), чем участники с нормальным ИМТ (n=47, 40%). Респонденты с хорошим состоянием здоровья чаще, чем с удовлетворительным, следили за своим весом (n=36, 67% и n=42, 36% соответственно).

Среди участников исследования 52% никогда не курили, 16% бросили курить. Некурящие респонденты осознают вред курения для здоровья, и это является основной причиной отказа от курения, так же как и среди тех, кто курил и бросил: в 85% случаев это произошло из-за желания сохранить здоровье.

Анализ динамики показателей за период использования мобильного приложения и сайта дал следующие результаты.

Благодаря приложению и сайту участники исследования изменили свое мнение относительно важности ведения здорового образа жизни, в частности: доля респондентов, считающих, что здоровый образ жизни вошел в моду, выросла на 20 процентных пунктов (п.п.) ($n_1=184$ (0,7132±0,0563%); $n_2=234$ (0,9070±0,0362%); $\chi^2=12,7$, $t=5,79$, $p<0,05$); тех, кто готов использовать приложение для получения рекомендаций по сохранению и укреплению здоровья, — на 69 п.п. ($n_1=6$ (0,0233±0,0188%); $n_2=184$ (0,7132±0,0563%); $\chi^2=2799,54$, $t=23,25$, $p<0,05$); доля обращающихся за рекомендациями к интернету — на 43 п.п. ($n_1=134$ (0,5194±0,0622%); $n_2=246$ (0,9535±0,02622%); $\chi^2=472,74$; $t=12,86$; $p<0,05$) доля участников, готовых использовать информацию со специализированного сайта, — на 18 п. п. ($n_1=103$ (0,3992±0,0609%); $n_2=149$ (0,5775±0,0615%); $\chi^2=1256,03$; $t=4,12$; $p<0,05$).

Среди респондентов с удовлетворительным состоянием здоровья выросли следующие показатели: доля соблюдающих режим питания — с 22 до 38% ($n_1=57$ (0,2209±0,05165%); $n_2=98$ (0,3798±0,0604%); $\chi^2=608,77$; $t=3,99$; $p<0,05$); заинтересованных в получении дополнительной информации о способах сохранения и укрепления здоровья — с 63 до 91% ($n_1=163$ (0,6318±0,06%); $n_2=235$ (0,9108±0,0355%); $\chi^2=20,08$; $t=8,0$; $p<0,05$); считающих приложение для смартфона результативным способом привлечения людей к здоровому образу жизни — с 11 до 62% ($n_1=28$ (0,1085±0,0387%); $n_2=160$ (0,6202±0,0604%); $\chi^2=174,96$; $t=14,26$; $p<0,05$).

После использования мобильного приложения улучшилась субъективная оценка состояния здоровья: на 27 п.п. ($n_1=57$ (0,57±0,0616%); $n_2=84$ (0,57±0,0616%); $\chi^2=25,36$; $t=7,04$; $p<0,05$) выросла доля респондентов, удовлетворенных состоянием своего здоровья, и на 21 п.п. ($n_1=75$ (0,2907±0,0565%); $n_2=129$ (0,5±0,0623%);

$\chi^2=123,26$; $t=4,98$; $p<0,05$) — доля участников, называющих свое самочувствие хорошим.

Статистически значимо выросла удовлетворенность основными составляющими образа жизни: состоянием здоровья ($n_1=147$ (0,5698±0,0616%); $n_2=218$ (0,8450±0,0451%); $\chi^2=25,5$; $t=7,21$; $p<0,05$), взаимоотношениями в семье и на работе ($n_1=193$ (0,7481±0,0541%); $n_2=217$ (0,8411±0,0455%); $\chi^2=8,25$; $t=2,63$; $p<0,05$), качеством медицинской помощи ($n_1=144$ (0,5581±0,0618%); $n_2=173$ (0,6705±0,0585%); $\chi^2=33,14$; $t=2,64$; $p<0,05$).

Однако изменение показателей оценки собственного здоровья, качества жизни и качества медицинской помощи мы связываем не столько с использованием приложения, сколько с возможностью участников контактировать с врачом-исследователем и получать в режиме реального времени консультацию по любым вопросам, касающимся состояния здоровья.

Участники начали употреблять меньше жирной пищи ($n=67$ (26%)), сахара и соли ($n=59$ (23%)), алкоголя ($n=34$ (13%)), повысили свою работоспособность ($n=57$ (22%)) и уровень физической активности ($n=101$ (39%)).

После использования приложения статистически значимо увеличилось количество респондентов, старающихся больше ходить и реже пользоваться общественным транспортом ($n_1=124$ (0,4806±0,0622%); $n_2=155$ (0,6008±0,061%); $\chi^2=55,24$; $t=2,76$; $p<0,05$).

При анализе динамики показателей жизненно важных функций выявлено незначительное снижение массы тела у участников исследования (у мужчин — на 0,6%, у женщин — на 0,9%) и соответствующее снижение ИМТ. Отмечено незначительное снижение показателей АД (на 0,75%) и ЧСС (на 1,29%). Достичь более значимой динамики не удалось, на наш взгляд, в связи с относительно коротким периодом исследования, хотя нельзя исключить и низкую эффективность предложенной методики в отношении улучшения показателей жизненно важных функций. Для подтверждения или опровержения данной гипотезы необходимо провести исследование с длительным периодом наблюдения.

Следует отметить, что мобильное приложение, разработанное для профилактики заболеваний и продвижения здоровья, не является эталоном. В ходе исследования выявлено, что многие его элементы нуждаются в доработке, в том числе с учетом мнения участников исследования. Однако

даже в первоначальном варианте оно позволило реализовать возложенные на него функции.

Таким образом, методику проведения профилактических мероприятий с использованием мобильных приложений можно считать полностью оправданной, особенно с учетом экономии материальных ресурсов (печатные материалы, привлечение медицинского персонала, использование пространства СМИ, рекламного времени и т. д.).

В настоящее время нами разрабатывается метод создания подобных приложений с учетом мнения респондентов, а также ошибок и упущений, допущенных при проведении исследования.

Конечно, в полном объеме эффективность профилактических программ можно оценить только по истечении продолжительного периода, особенно если в качестве индикаторов используются показатели жизненно важных функций организма и антропометрические данные. В данном исследовании роль промежуточных индикаторов выполняли показатели повышения уровня информированности населения, улучшения состояния здоровья по оценкам самих респондентов, заинтересованности в получении дополнительной информации, соблюдении режима питания. В результате использования предложенной методики практически все показатели статистически значимо улучшились, а значит, можно рассматривать вопрос о внедрении предложенной методики в повседневную практику.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования подтвердили не только возможность, но и эффективность использования электронных ресурсов в качестве инструментов для проведения профилактических мероприятий и продвижения здорового образа жизни.

2. Электронные ресурсы позволяют быстро и качественно довести профилактическую информацию до целевой аудитории.

3. После выхода в общий доступ электронный ресурс нуждается в продвижении, однако рост его популярности среди целевой аудитории позволяет вывести ресурс на определенный уровень монетизации и самоокупаемости.

4. Важно повышать интерактивность применяемых электронных ресурсов, при этом, по мнению большинства участников исследования, идеальный вариант — это возможность с помощью приложения или сайта наладить в режиме реального времени диалог «врач — пациент».

5. Перед наполнением приложения соответствующей информацией следует оценивать реальные потребности населения по определенным тематикам, учитывать связь с сезонными всплесками заболеваемости, эндемичность некоторых видов патологии.

6. После запуска рабочего приложения или сайта необходимо постоянно оценивать степень использования ресурса, проводить промежуточные оценки его эффективности и модифицировать данные или форму подачи информации с учетом мнения представителей целевой аудитории.

7. Следует рассмотреть возможность создания профилактических и тематических электронных ресурсов для специфических целевых групп (с определенной патологией либо риском ее развития).

Контактная информация:

Шаршакова Тамара Михайловна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП. Гомельский государственный медицинский университет. Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель. Сл. тел. +375 232 75-44-72.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: К. М. С., Т. М. Ш.
Написание текста: К. М. С., Т. М. Ш.
Редактирование: Т. М. Ш., К. М. С.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. *National E-Health and Information Principal Committee. National E-Health Strategy, 2008. Adelaide, Deloitte Touche Tohmatsu, 2008: 4.*
2. *National eHealth Strategy Toolkit, 2012, p. 1—3. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75211/9789241548465_rus.pdf;jsessionid=16FEAEF09C76EA8DDD78982D0F212B6C?sequence=9.*
3. *Health 2020. A European policy framework and strategy for the 21st century, 2013, p. 60, Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf?ua=1. (in Russian)*
4. *State program «People's Health and Demographic Security of the Republic of Belarus» for 2016-2020. Approved by Resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus on March 14, 2016 № 200. National legal Internet portal of Rep. Belarus. Available at: <http://www.pravo.by>. (in Russian)*
5. *Kangro I. S., Vasilevskaya Zh. N., Kuharevich E. I., red, i dr. Information Society in the Republic of Belarus: statistical compilation. Minsk: National Statistical Committee in the Republic of Belarus; 2017: 74—9. (in Russian)*
6. *Lang T. A., Sesik M. Description of Statistics in Medicine. A handbook for authors, editors, and reviewers. Moscow: Practical medicine; 2011: 477 s. (in Russian)*

Поступила 25.04.18.



А. С. РУТКОВСКАЯ

ЛЕЧЕНИЕ ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Разработка метода лечения и профилактики различных форм плоского лишая слизистой оболочки полости рта (ПЛ СОПР) и оценка его эффективности.

Материал и методы. Проведено проспективное контролируемое исследование 82 пациентов за период 2012—2016 гг.: 69 (84,1%) женщин, 13 (15,9%) мужчин, средний возраст $56,4 \pm 1,5$ года, длительность заболевания в среднем составила $26,4 \pm 5,9$ мес. У 25 пациентов отмечались неосложненные формы заболевания (типичная и гиперкератотическая); у 57 — осложненные (экссудативно-гиперемическая, буллезная, эрозивно-язвенная и атипичная). Все пациенты разделены на 4 группы в зависимости от применяемого метода лечения: 1-я ($n=13$) и 3-я ($n=33$) — основные группы исследования, в которых лечение ПЛ СОПР проводили в соответствии с разработанным нами методом; 2-я ($n=12$) и 4-я ($n=24$) — группы сравнения, лечение осуществляли согласно клиническим протоколам Минздрава Республики Беларусь.

Результаты. Установлено, что в 1-й группе длительность периода ремиссии увеличилась по сравнению со 2-й ($18,3 \pm 7,9$ и $15,9 \pm 2,1$ мес соответственно). Через 18 мес в 1-й группе не был зарегистрирован переход в осложненные формы. При анализе результатов лечения осложненных форм ПЛ СОПР установлено, что через 1 мес после лечения наблюдался переход осложненной формы заболевания в неосложненную в 3-й группе ($46,9 \pm 8,9\%$ случаев по сравнению с $12,5 \pm 6,9\%$ в 4-й группе) и увеличилась длительность периода ремиссии ($11,5 \pm 1,04$ и $7,0 \pm 1,32$ мес соответственно).

Заключение. Разработанный метод лечения и профилактики ПЛ СОПР, учитывающий клиническую форму и степень тяжести заболевания, ориентированный на индивидуальный подход в назначении лекарственных средств местного и системного действия достоверно эффективнее стандартного метода лечения заболевания.

Ключевые слова: плоский лишай слизистой оболочки рта, лечение.

Objective. To develop a method for treating and preventing various forms of oral lichen planus and evaluate its effectiveness.

Materials and methods. 82 patients have been examined clinically for 2012—2016 years including 69 (84.1%) women and 13 (15.9%) men, mean age 56.4 ± 1.5 years, duration of the disease 26.4 ± 5.9 months. The patients are divided into 2 groups. The first group ($n=25$) consisted of patients with the disease «uncomplicated» (typical and hyperkeratotic) forms. The second group ($n=57$) included subjects with «complicated» (exudative—hyperemic, bullous, erosive—ulcerative and atypical) forms. All the patients had been divided into 4 groups depending on the treatment method used. The 1st ($n=13$) and the 3rd ($n=33$) groups served the main study groups in which the treatment of oral lichen planus was performed in accordance with the method developed by us, the 2nd ($n=12$) and the 4th ($n=24$) groups were the comparison groups the treatment was performed according to the protocols of the Ministry of Health of the Republic of Belarus.

Results. It was established that after the treatment and prophylaxis of the disease «uncomplicated» forms in the 1st group the duration of the remission period increased in comparison with the 2nd group (18.3 ± 7.9 and 15.9 ± 2.1 months, respectively). After 18 months, transition to a complicated form was registered in the 1st group. When analyzing the results of treatment of the complicated forms, it was found that 1 month after the treatment beginning, the complicated form of the disease transited to the uncomplicated one in $46.9 \pm 8.9\%$ of cases in the 3rd group compared with $12.5 \pm 6.9\%$ in the 4th group and the remission period duration in that group increased (11.5 ± 1.04 and 7.0 ± 1.32 months, respectively).

Conclusion. The method of treatment and prophylaxis developed and taking into account the disease clinical form and severity based on the individual approach in prescribing local and systemic drugs is significantly more effective than the standard method of treating the disease.

Key words: oral lichen planus, treatment.

HEALTHCARE. 2018; 9: 11—16.

TREATMENT OF ORAL LICHEN PLANUS

A. S. Rutkouskaya

Плоский лишай (ПЛ) является наиболее распространенным дерматозом с клиническими проявлениями на слизистой оболочке полости рта (СОПР), в основе которого лежит хронический воспалительный процесс эпителия кожи и слизистых оболочек. Существуют различные теории возникновения заболевания: токсико-аллергическая, иммунологическая, нейрогенная, наследственная и гормональная. Иммунные патогенетические нарушения считаются общепризнанными и обусловлены сдвигами клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также изменением функционального состояния регуляторных механизмов иммунной системы [1—6].

Несмотря на успехи в изучении патогенеза и клинических проявлений патологии, лечение заболевания остается актуальной проблемой как для врача-стоматолога, так и для врача-дерматовенеролога. Предпочтение отдается лечению с воздействием на разные звенья патогенеза заболевания. Лекарственные средства для локального воздействия направлены на достижение обезболивающего, противовоспалительного и кератопластического эффекта [2, 7—10]. Для купирования выраженного воспалительного процесса назначают стероидные гормоны в виде мазей и обкалывания очагов поражения [11—15]. Учитывая изменения в клеточном и гуморальном иммунитете, рекомендуется применять иммунокорректирующую терапию, не влияющую на общий иммунитет, активирующую фагоцитоз, увеличивающую содержание лизоцима и секреторного иммуноглобулина класса А в слюне, повышающую выработку интерферона, приводящую к улучшению показателей специфической и неспецифической реактивности ротовой жидкости [1, 8, 9, 16]. Современные представления об экосистеме полости рта требуют назначения средств, нормализующих биоценоз [2, 7, 17]. Из немедикаментозной терапии заслуживают внимания метод фотохимиотерапии и воздействие на элементы поражения гелиево-неоновым лазером [18].

Использование лекарственных средств системного действия также направлено на различные патогенетические механизмы заболевания. Поскольку в основе ПЛ лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа, особое значение приобретает коррекция иммунитета [1, 6, 8, 16, 19]. В общее лечение включают средства для нормализации деятельности нервной

системы и устранения чувства тревожности [3, 4, 20]. В связи с тем что при возникновении дерматоза возрастает активность процессов свободно-радикального окисления липидов, рекомендуется включать антиоксиданты, улучшающие обменные процессы и нормализующие микроциркуляцию [1]. Кроме того, применяют антималярийные, антигистаминные и гормональные средства [3, 5, 7, 17, 21]. Однако точки зрения на лечение ПЛ СОПР с использованием гормонов различны. Одни авторы считают, что это резервная терапия, которую следует применять только при отсутствии положительной динамики проведенного лечения, поскольку для глюкокортикоидов характерны выраженные побочные эффекты [8, 9, 15, 16, 19]. Другие утверждают, что для прерывания кооперативной связи иммунокомпетентных клеток в качестве базисной терапии необходимо назначать стероиды системного действия [3, 5, 7, 13, 14, 20, 21].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что представленные многочисленные исследования по лечению ПЛ СОПР посвящены изучению эффективности отдельных лекарственных средств как местного, так и системного действия, направленных на то или иное звено патогенеза заболевания. Установлено, что локальная терапия дерматоза носит симптоматический характер и ее эффективность составляет 30—40%. Следует отметить, что в настоящее время в Республике Беларусь нет общепринятого алгоритма лечения ПЛ, снижающего степень тяжести клинических проявлений и увеличивающего длительность периода ремиссии.

В связи с вышеизложенным целью исследования явилась разработка метода лечения и профилактики различных форм ПЛ СОПР и оценка его эффективности.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели проведено проспективное контролируемое исследование 82 пациентов с ПЛ СОПР, обратившихся на 1-ю кафедру терапевтической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» в 2012—2016 гг.: 69 (84,1%) женщин, 13 (15,9%) мужчин, средний возраст $56,4 \pm 1,5$ года, длительность заболевания в среднем составляла $26,4 \pm 5,9$ мес (для неосложненных форм — $19,3 \pm 6,38$ мес, для осложненных — $30,2 \pm 8,0$ мес).

Проводили визуальную клиническую оценку СОПР по критериям, рекомендованным ВОЗ, с детальной характеристикой элементов поражения, определением индекса воспаления и степени тяжести поражения слизистой в баллах, изучали процент перехода неосложненной формы в осложненную и осложненной формы в неосложненную, а также длительность периода ремиссии [22, 23]. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, проинформированы о целях и задачах проводимого лечения, получено их письменное информированное согласие.

У 25 пациентов отмечались неосложненные формы заболевания (типичная и гиперкератотическая) с белыми поражениями в виде папул и бляшек. У 57 — осложненные формы (экссудативно-гиперемическая, буллезная, эрозивно-язвенная и атипичная) с преобладанием воспаления и нарушением целостности слизистой в очагах поражения. Все пациенты в зависимости от применяемого метода лечения разделены на 4 группы: 1-я (n=13) и 3-я (n=33) — основные группы исследования, в которых лечение проводили в соответствии с разработанным нами методом лечения ПЛ СОПР; 2-я (n=12) и 4-я (n=24) — группы сравнения, в которых пациентам назначали лечение в соответствии с клиническими протоколами, утвержденными Минздравом Республики Беларусь (табл. 1).

Во всех исследованных группах проводили обучение гигиене полости рта, профессиональной гигиене, устраняли факторы риска и очаги одонтогенной инфекции, оказывали все виды стоматологической помощи (после купирования воспаления и эпителизации эрозивно-язвенных элементов поражения), рациональное протезирование с учетом состояния слизистой и реакции на стоматологические материалы, осуществляли динамическое наблюдение (диспансеризация).

Пациентам групп сравнения (2-я и 4-я) назначали лечение в соответствии с клинически-

ми протоколами, утвержденными Минздравом Республики Беларусь №1245 от 26.12.2011, которые включали местную терапию с использованием антисептических (0,05% раствор хлоргексидина), противовоспалительных (5—10% мазь метилурацила), кератопластических (5% масляные растворы витаминов А, Е) лекарственных средств, а также гормональные мази при эрозивно-язвенной форме заболевания.

У пациентов основных групп (1-я и 3-я) применяли разработанный нами метод лечения, включающий комплекс местных и общих мероприятий, в зависимости от клинической формы и степени тяжести заболевания. Данным пациентам при всех формах ПЛ СОПР назначали лекарственные средства для коррекции местного иммунитета в виде раствора сублингвально или назально 2 раза в день в течение 10—14 дней (например, иммуномодулятор «Деринат» 0,25%). Для нормализации биоциноза полости рта использовали про- и эубиотики в виде ротовых ванночек согласно инструкции по использованию (например, раствор «Биофлора»). При незначительно выраженной экссудативно-гиперемической форме (розовый и/или розово-красный фон слизистой) пациентам 3-й группы проводили медикаментозную обработку рта антисептическими средствами на основе хлоргексидина биглюконата (0,05% раствор), фенола (аэрозоль «Орасепт»), цетилпиридиния хлорида (спрей «Септолето плюс») не менее 4—6 раз в день от 30 с до 3 мин, также использовали таблетки для рассасывания («Септолето тотал», «Декатилен»), аппликации эпителизирующих мазей на основе биена («Репарэф-2), декспантенола («Бепантен») и др. на марлевой основе: на 7—10 мин 4 раза в день до полной эпителизации элементов поражения слизистой оболочки рта. При резко выраженной экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной, буллезной и атипичной формах (красный и/или ярко-красный фон, отек слизистой) заболевания дополнительно применяли гормональные

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с ПЛ СОПР

Группа	Мужчины	Женщины	Длительность заболевания, мес
Неосложненные формы (n=25)			
1-я (n=13)	5 (38,5%)	8 (61,5%)	18,3±7,9
2-я (n=12)	—	12 (100%)	20,4±10,6
Осложненные формы (n=57)			
3-я (n=33)	6 (18,7%)	27 (81,3%)	28,6±11,6
4-я (n=24)	2 (8,2%)	22 (91,8%)	25,2±8,8

мази на основе гидрокортизона (0,5% глазная мазь «Гидрокортизон»), дексаметазона («Локоид»), флуометазона пивалата, флуоцинолона ацетонида («Лоринден») и другие в виде аппликаций на марлевой основе на 7—10 мин 3 раза в день от 3 до 7 дней совместно с антибактериальными средствами (размельченные таблетки метронидазола, 250 мг) [22]. При присоединении кандидозной инфекции дополнительно к базовому лечению всех форм ПЛ СОПР назначали противогрибковую терапию с учетом чувствительности к антимикотикам. Использовали разрешенные в Республике Беларусь различные группы лекарственных средств местного и системного действия согласно инструкциям производителя.

Лечение соматических заболеваний и назначение лекарственных средств системного действия проводили врач-дерматовенеролог и/или другие специалисты. При всех формах ПЛ СОПР по показаниям пациентам 1-й и 3-й групп назначали и/или корректировали прием лекарственных средств системного действия для лечения сопутствующей соматической патологии, коррекции иммунитета и психоэмоционального состояния (седативные, анксиолитики, в более тяжелых случаях — транквилизаторы), нормализации процессов обмена веществ (витамины и их аналоги) и биоценоза кишечника (про и эубиотики).

При резко выраженной экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной, буллезной и атипичной формах (красный и/или ярко-красный фон, отек слизистой) дополнительно пациентам 3-й группы назначали антигистаминные, антималярийные и лекарственные средства, нормализующие проницаемость сосудистой стенки и улучшающие периферическое кровообращение. При тяжелой, длительной, часто обостряющейся эрозивно-язвенной, буллезной и атипичной формах ПЛ СОПР проводили системную терапию глюкокортикостероидами; по показаниям пациентов госпитализировали [22].

Эффективность лечения оценивали в 1-й и 2-й группе через 1, 6, 12, 18, 24 мес, во 3-й и 4-й — через каждые 3 мес в течение 24 мес от начала лечения. Критериями эффективности служили: отсутствие жалоб пациента, показатели в баллах индекса воспаления и степени тяжести поражения СОПР, переход осложненной формы в неосложненную, длительность периода ремиссии (более 1 года).

Об отсутствии эффекта лечения свидетельствовали сохранение жалоб, выраженные клинические проявления заболевания с воспалением и нарушением целостности слизистой оболочки рта.

После окончания лечения пациентам 1-й и 3-й групп проводили разработанное нами профилактическое противорецидивное лечение 1 раз в 6 мес (поддерживающая терапия), которое включало назначение про- и эубиотиков, коррекцию местного иммунитета, нормализацию обмена веществ, устранение чувства тревожности, исключение или коррекцию факторов риска [22].

Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (Statsoft inc.), Microsoft EXCEL (Microsoft inc.), SPSS 22.0. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me), квартилей [LQ; UQ] при распределении, отличающемся от нормального. Бинарные параметры представлены в виде процентного соотношения, стандартной ошибки среднего $\pm SE$ и 95% доверительного интервала (ДИ) для величин, распределенных по биномиальному закону. Для анализа различий в 2 группах использованы t-критерий для независимых групп и хи-квадрат. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принята $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Неосложненные формы ПЛ СОПР. Установлено, что через 6 и 12 мес в 1-й группе произошел переход из типичной формы в экссудативно-гиперемическую в 23,1 \pm 1,2% случаев. Во 2-й группе обострение наступило в 25 \pm 1,3% и 41,7 \pm 1,4% случаев соответственно через 6 и 12 мес, однако достоверных различий не выявлено. Следует отметить, что через 18 мес не зарегистрировано перехода в осложненные формы в 1-й группе в отличие от 2-й, где экссудативно-гиперемическая и эрозивно-язвенная формы наблюдались в 25 \pm 1,3% случаев ($p=0,042$). Через 24 мес обострение выявлено в 1-й группе лишь в 7,7 \pm 7,7% случаев, во 2-й — в 16,7 \pm 0,4%, что в 2,4 раза реже, чем в группе сравнения ($p=0,041$, $p<0,05$ соответственно).

После проведенного лечения и профилактики у пациентов 1-й группы статистически достоверно увеличился (в 1,2 раза) период ремиссии по сравнению со 2-й группой (18,3 \pm 7,9 и 15,9 \pm 2,1 мес соответственно; $p=0,002$).

В период обострения значение индекса воспаления СОПР было достоверно ниже у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й через 6 мес ($0,31 \pm 0,2$ и $0,5 \pm 0,3$ соответственно; $p=0,004$), 12 мес ($0,08 \pm 0,08$ и $0,7 \pm 0,3$ соответственно; $p=0,046$), 18 мес ($0 \pm 0,0$ и $0,4 \pm 0,2$ соответственно; $p=0,009$) и 24 мес ($0 \pm 0,0$ и $0,33 \pm 0,4$ соответственно; $p=0,001$) (табл. 2), что клинически проявлялось в виде более выраженной эритемы и отека при- и подлежащей слизистой к папулам и бляшкам, вплоть до исчезновения белых поражений (рис. 1, цв. вклейка).

Зарегистрировано уменьшение степени тяжести поражения слизистой оболочки в 1-й группе по сравнению со 2-й во все сроки наблюдения, однако статистически достоверное различие отмечено только через 12 мес от начала лечения ($5,1 \pm 0,4$ баллов в 1-й группе; $6,4 \pm 0,6$ — во 2-й; $p=0,047$) (табл. 3).

Осложненные формы ПЛ СОПР. При анализе результатов лечения осложненных форм ПЛ СОПР установлено, что уже через 1 мес от начала лечения наблюдался статистически достоверный переход осложненной формы заболевания (экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной, буллезной или атипичной) в неосложненную (типичную) в 3-й группе в $46,9 \pm 8,9\%$ случаев по сравнению с $12,5 \pm 6,9\%$ случаев в 4-й группе ($p=0,004$). Такая тенденция сохранялась на протяжении всего периода

наблюдения. Причем, в 3-й группе через 15 мес после лечения процент перехода осложненной формы в неосложненную оставался стабильным на протяжении 12 мес и составил $68,8 \pm 8,3\%$. Таким образом, в данной группе обострений заболевания зарегистрировано в 2,3 раза меньше, чем в группе сравнения (4-я).

После проведенного лечения и профилактики у пациентов 3-й группы выявлено статистически достоверное увеличение в 1,64 раза длительности периода ремиссии по сравнению с лицами из 4-й группы ($11,5 \pm 1,04$ и $7,0 \pm 1,32$ мес соответственно; $t=0,037$) (рис. 2, цв. вклейка).

Анализ результатов лечения осложненных форм ПЛ СОПР показал, что у пациентов 3-й группы исследования достоверно снизился индекс воспаления слизистой по сравнению с 4-й группой через 18 мес ($0,6 \pm 0,2$ и $1,4 \pm 0,3$ соответственно; $p=0,016$) и 21 мес ($0,6 \pm 0,2$ и $1,5 \pm 0,2$ соответственно; $p=0,033$) после лечения (табл. 4).

Кроме того, при экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной, буллезной и атипичной формах заболевания зарегистрировано достоверно значимое ($p < 0,05$) уменьшение степени тяжести поражения слизистой у пациентов из 3-й группы по сравнению с лицами из 4-й через 15 мес ($7,9 \pm 0,43$ и $9,4 \pm 0,31$ балла соответственно; $p=0,047$), через 18 мес ($7,7 \pm 0,39$ и $9,6 \pm 0,35$ балла соответственно; $p=0,047$) и через 21 мес ($7,5 \pm 0,41$ и $9,6 \pm 0,35$ балла соответственно; $p=0,047$) (табл. 5) (рис. 3, цв. вклейка).

Таким образом, разработанный нами метод лечения и профилактики ПЛ СОПР, учитывающий клиническую форму и степень тяжести заболевания, наличие другой стоматологической и соматической патологии, ориентированный на

Таблица 2
Динамика индекса воспаления слизистой рта при неосложненных формах ПЛ СОПР

Срок наблюдения	1-я группа	2-я группа
Исходно	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
1 мес	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
6 мес	0,0 [0,0; 0,5]	0,0 [0,0; 0,75]
12 мес	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,0]
18 мес	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,75]
24 мес	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,75]

Таблица 3
Степень тяжести (балл) поражения слизистой оболочки полости рта при неосложненных формах ПЛ СОПР после лечения

Срок наблюдения	1-я группа	2-я группа
Исходно	5 [4,5; 6,5]	5 [4,0; 5,75]
1 мес	5 [4,5; 6,5]	5 [4,0; 5,75]
6 мес	5 [4,5; 7,5]	5 [5,0; 6,75]
12 мес	5 [4,0; 6,0]	6 [5,0; 7,75]
18 мес	5 [4,0; 5,0]	5 [4,25; 6,75]
24 мес	5 [4,0; 5,5]	5 [4,0; 5,0]

Таблица 4
Динамика индекса воспаления слизистой оболочки полости рта при осложненных формах ПЛ СОПР

Срок наблюдения	3-я группа	4-я группа
Исходно	3,5 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]
1 мес	1,0 [0,0; 2,75]	2,0 [1,0; 2,0]
3 мес	0,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0; 2,0]
6 мес	0,0 [0,0; 1,75]	1,0 [0,0; 2,0]
9 мес	0,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]
12 мес	0,0 [0,0; 1,75]	1,0 [0,0; 2,0]
15 мес	0,0 [0,0; 1,75]	1,0 [0,0; 2,0]
18 мес	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]
21 мес	0,0 [0,0; 1,0]	1,5 [1,0; 2,0]
24 мес	0,0 [0,0; 1,75]	1,5 [1,0; 2,0]

Таблица 5
Оценка степени тяжести (балл) поражения
слизистой оболочки полости рта
при осложненных формах ПЛ СОПР
после лечения

Срок наблюдения	3-я группа	4-я группа
Исходно	12,0 [11,0; 14,0]	11,5 [10,3; 13,8]
1 мес	9,0 [6,25; 11,0]	9,0 [9,0; 11,0]
3 мес	7,5 [6,0; 10,0]	9,0 [9,0; 10,0]
6 мес	7,0 [6,0; 9,0]	9,0 [9,0; 9,75]
9 мес	8,0 [6,0; 10,75]	9,0 [9,0; 11,0]
12 мес	8,0 [6,0; 9,0]	9,0 [9,0; 11,0]
15 мес	7,5 [6,0; 9,0]	9,0 [9,0; 10,75]
18 мес	7,0 [6,0; 9,0]	9,0 [9,0; 10,75]
21 мес	7,0 [6,0; 8,75]	9,0 [9,0; 11,0]
24 мес	8,0 [6,0; 9,0]	9,0 [9,0; 11,0]

индивидуальный подход в назначении лекарственных средств местного и системного действия достоверно эффективнее стандартного метода лечения: при неосложненных формах заболевания частота обострений уменьшилась в 2,4 раза, период ремиссии увеличился в 1,2 раза, при осложненных формах обострения зарегистрированы в 2,3 раза реже, период ремиссии — в 1,64 раза.

Для повышения эффективности лечения пациентам с ПЛ СОПР необходимо назначать поддерживающую терапию 1 раз в 6 мес после окончания основного (базового) лечения.

Контактная информация:

Рутковская Анна Станиславовна — ассистент 1-й кафедры терапевтической стоматологии.
Белорусский государственный медицинский университет.
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.
Сл. тел.: +375 17 200-54-13.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Zagorodnyaya E. B. *Pathomorphological, immunohistochemical, and cytological analysis of oral lichen planus: Author's abstract. dis. ... cand. medical science.* Novosibirsk: 2010: 30 s. (in Russian)
2. Petrova L. V. *Clinical picture, pathogenesis, and treatment of oral lichen planus: Author's abstract. dis. ... dr. med.nauk.* Moscow; 2002: 42 s. (in Russian)
3. Shumskiy A. V., Trunina L. P. *Lichen planus of oral mucosa.* Samara: REAVIZ; 2004: 161 s. (in Russian)
4. Sugerman P. B. *The pathogenesis of oral lichen planus.* Crit. Rev. Oral Biol. Med. 2002; 13: 350—65.
5. Boorghni M., Gholizadeh N., Zenoyz A., Vatankhak M. *Oral lichen planus: clinical features, etiology, treatment and*

management. A review of literature. J. Dental Res. Dental Clin. Dental Prosp. 2010; 4 (1): 3—9.

6. Al-Hashimi I. *Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations.* Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2007; 103 (25): 12.

7. Lomanosov K. M. *Red flat lichen. The attending physician:* 2010; 1: 26—8. (In Russian)

8. Lukinykh L. M *Optimizing the treatment of red flat lichen mucosa of the oral cavity: Master stomatologii.* 2009; 4: 79—81. (In Russian)

9. Scully C. *Management of oral lichen planus.* Am. J. Clin. Dermatol. 2000; 1: 287—306.

10. Volz T., Caroli U., Ludtke H. *Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus — a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study.* Brit. J. Dermatol. 2008; 159 (4): 936—41.

11. Esquivel-Pedraza L. *Treatment of oral lichen planus with topical pimecrolimus 1% cream.* Br. J. Dermatol. 2004; 150 (7): 771—3.

12. Gonzalez-Moles M. A. *Vesiculo-erosive oral mucosal disease management with topical corticosteroids: (1) fundamental principles and specific agents available.* J. Dent. Res. 2005; 84 (1): 294—301.

13. Radfar L. *A comparative study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus.* Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2008; 105 (1): 187—93.

14. Thomson M. A. *Treatment of erosive oral lichen planus with topical tacrolimus.* J. Dermatolog. Treat. 2004; 15 (2): 308—14.

15. Batra P. *Linear lichen planus.* Dermatol. Online J. 2008; 14 (16): 14—8.

16. Rabinovich O. F. *Treatment of patients with lichen ruber planus by immu-nomodulators lycopid and polyoxydonium.* Immunologiya. 2004; 25 (4): 226—30. (in Russian)

17. Wu L. *Relationship between the genotype of Candida albicans and oral lichen planus.* Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 2004; 13 (6): 544—8.

18. Van der Hem P. S., Egges M., van der Wal J. E., Roodenburg J. L. *CO₂ laser evaporation of oral lichen planus.* Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2008; 37: 630.

19. Dovzhansky S. I. *Clinical picture, immunopathogenesis, therapy of red flat lichen.* RMZh. 2008; 6: 53—4. (in Russian)

20. Domoukos A. N., Arnold H. L., Odom R. B. *Diseases of the skin.* Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2008; 260—74.

21. Eisen D., Duel E. *Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus.* Engl. J. Med. 2010; 323: 290—4.

22. Kazeko L. A., Aleksandrova L. L., Kahyk M. V., Rutkovskaya A. S. *Instruktsiya po primeneniyu, reg. №070-0815, approved by MZ RB 04.09.2015, «Treatment method of oral lichen planus».* (in Russian)

23. Rutkovskaya A. S. *Diagnosis of Oral lichen planus.* Sovremennaya stomatologiya. 2017; 2: 2—8. (in Russian)

Поступила 08.05.18.



¹Л. Л. МИРОНОВ, ¹И. М. КРАСТЕЛЁВА, ²И. Б. КАСКО, ²А. П. ПАНОВ, ²Д. Ю. КУРДЮКОВА

РЕФИДИНГ-СИНДРОМ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,
²Могилевская областная детская больница, Могилев, Беларусь

Изложены современные представления о рефидинг-синдроме, развивающемся на фоне тяжелых электролитных и метаболических нарушений, возникающих при возобновлении питания после длительного голодания или недостаточном питании. Приведены факторы риска, меры профилактики развития синдрома и режимы кормления пациентов с данным синдромом. Описан клинический случай рефидинг-синдрома.

Ключевые слова: голодание, рефидинг-синдром, тиамин, фосфор, магний, питание.

Current understanding concerning the refeeding syndrome which occur against severe electrolyte and metabolic disorders appearing after refeeding people having starved or malnourished for a long period is presented. Risk factors, prevention actions, and feeding regimens for patients with this syndrome are given. A clinical case of the refeeding syndrome is presented.

Key words: starvation, refeeding syndrome, thiamine, phosphorus, magnesium, nutrition.

HEALTHCARE. 2018; 9: 17—23.

REFEEDING SYNDROME

L. L. Mironov, I. M. Krastelyova, I. B. Kasko, A. P. Panov, D. Yu. Kurdyukova

Рефидинг-синдром (РС) или синдром возобновленного питания — это потенциально угрожающее жизни состояние, проявляющееся в виде тяжелых водно-электролитных нарушений, связанных с расстройствами метаболизма, возникающими при возобновлении нутритивной поддержки (энтеральной или парентеральной) у длительно голодавшего или недостаточно питавшегося пациента. Появление проблем при РС обусловлено тем, что голодание сопровождается адаптационным снижением клеточной активности и функции органов в сочетании с дефицитом микронутриентов и электролитов [1].

Самые ранние сообщения о РС связаны с публикациями о голодающих во время Второй мировой войны. В мирное время риску развития данного синдрома в наибольшей степени подвержены пациенты с квашиоркором или маразмом, потерявшие более 10% массы тела на протяжении нескольких месяцев вследствие неадекватного питания или голодания, лица, находящиеся под влиянием стрессовой ситуации и голодающие на протяжении 7—10 сут. Однако наиболее специфичен данный синдром у людей, длительно соблюдавших пост, у тучных пациентов с массивной потерей массы тела после бариатрических операций, у лиц с хроническим алкоголизмом, нервной анорексией,

а также получающих длительную внутривенную инфузионную терапию и др.

Факторы риска развития РС:

1. Квашиоркор или маразм.
2. Нервная анорексия.
3. Хроническое недоедание (онкологические пациенты, пожилые люди).
4. Хронический алкоголизм.
5. Длительное голодание (пост).
6. Операции дуоденального выключения при ожирении (бариатрическая хирургия).
7. Послеоперационный период.
8. Хронические инфекционные заболевания (СПИД, туберкулез).
9. Электролитные нарушения (низкие уровни фосфора, калия и/или магния) до начала кормления.
10. Прием лекарственных средств (мочегонные, инсулин, антациды, цитостатики).
11. Низкий индекс массы тела (менее 70% идеальной массы тела).
12. Тяжелая форма ожирения с большой потерей массы тела (10% и более) в течение последних двух месяцев.
13. Увеличение потерь или недостаточное усвоение нутриентов (тяжелая рвота, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, хронический панкреатит).

14. Диабетический гипертонический синдром.

15. Индекс массы тела менее 5 центилей.

16. Окружность середины плеча менее 5 центилей [2—4].

Поскольку не во всех лечебных учреждениях контролируются случаи возникновения РС, его истинная частота неизвестна. В одной из клиник Дублина установлено, что у 22% пациентов, находящихся в ургентном состоянии, отмечались факторы риска развития РС, в последующем у 9% развились клинические проявления данного синдрома [5].

РС является патологическим состоянием, которое плохо диагностируется. Анализ результатов анкетирования врачей и медсестер показал, что их знания о РС и умение оценить факторы его риска развития недостаточны [6—8]. В связи с этим считаем необходимым информировать врачей об особенностях развития, течения, профилактики и интенсивной терапии РС, представив описание клинического случая и обзор литературы, посвященной данной проблеме.

Клиническое наблюдение.

П а ц и е н т к а А., 13 лет, 07.09.2016 поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии Могилевской областной детской больницы с жалобами на выраженную слабость, отеки на ногах, снижение аппетита. Давность заболевания не установлена.

При осмотре отмечались бледность кожных покровов, отеки нижних конечностей, увеличение размеров живота. Дыхание спонтанное, эффективное, несколько ослаблено в нижних отделах легких, хрипов нет. Оксигенация по данным пульсоксиметрии — 98%, АД — 90/60 мм рт. ст., ЧСС — 90—100 мин⁻¹. Перкуторные границы сердца расширены, тоны ритмичные, приглушенные, шумы не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень +1 см, селезенка не пальпируется. Притупление перкуторного звука над всей поверхностью живота. Стула не было несколько дней. Мочеиспускание свободное, диурез — 1,5 мл/кг/ч. При лабораторном обследовании выявлена умеренная анемия (Hb — 100 г/л), гипопропротеинемия (общий белок — 47 г/л, альбумин — 21 г/л), гипохолестеринемия — 1,4 ммоль/л, уровень натрия — 139,2 ммоль/л, калия — 3,4 ммоль/л, кальция — 1,59 ммоль/л, магния — 0,73 ммоль/л, фосфора — 1,4 ммоль/л, хлоридов — 107,4 ммоль/л. Динамика показате-

лей электролитного, белкового, жирового обмена и глюкозы на протяжении периода пребывания в отделении реанимации представлены на рис. 1—4.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости 07.09.2016 выявлено большое



Рис. 1. Динамика изменений концентрации магния и фосфора

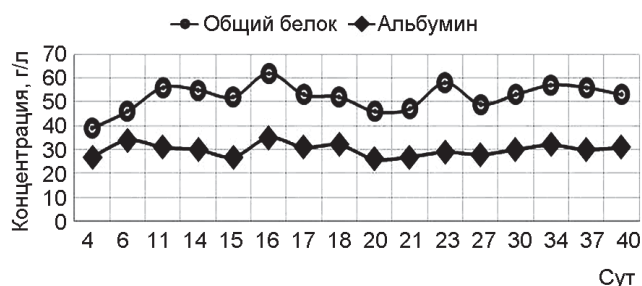


Рис. 2. Динамика изменений концентрации белка и альбумина

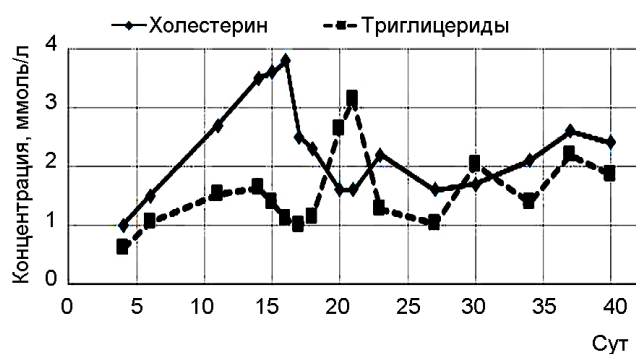


Рис. 3. Динамика изменений концентрации холестерина и триглицеридов

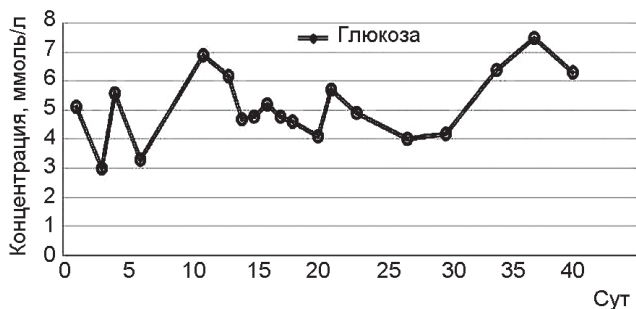


Рис. 4. Динамика изменений концентрации глюкозы

количество свободной жидкости. Эхокардиокопия от 08.09.2016: врожденный порок сердца — двустворчатый аортальный клапан с регургитацией I—II степени. Митральная регургитация I степени. Незначительное количество жидкости в полости перикарда. На компьютерной томограмме органов брюшной полости от 08.09.2016 определялось большое количество жидкости в брюшной полости и малом тазу, отмечалась распространенная диффузная инфильтрация стенок подвздошной кишки. При выполнении 09.09.2016 диагностической лапароскопии удалено 2400 мл прозрачной соломенно-желтого цвета жидкости (направлена на бактериологическое, биохимическое, цитологическое исследование). При осмотре кишечника, печени, желчного пузыря, органов малого таза патологии не обнаружено. Брюшная полость дренирована.

10.09.2016 выполнена фиброгастродуоденоскопия: пищевод свободно проходим, просвет на всем протяжении не изменен, перистальтика сохранена, слизистая оболочки обычной окраски, складки продольные, расправляются воздухом. Кардия смыкается полностью. При вхождении в желудок определялось большое плотное образование, состоящее из волос вперемешку с пищей (безоар). Определить его размеры и удалить эндоскопически не представлялось возможным.

Назначено лечение: трансфузия растворов альбумина, введение глюкозо-солевых растворов (скорость подачи глюкозы — 0,1—0,15—0,25 г/кг/ч), растворов электролитов с учетом суточной потребности. На 3-е сутки — растворы аминокислот (скорость подачи по азоту — 0,15 г/кг/сут), липовенос (1,0 г/кг/сут), солу-кортеф (5 мг/кг/сут), цефотаксим (3 г/сут).

На 4-е сутки пребывания в стационаре (11.09.2016) состояние пациентки резко ухудшилось, что обусловлено развитием приступа генерализованных тонико-клонических судорог с выраженной брадикардией (до 48 уд./мин). По данным выполненной компьютерной томограммы имели место признаки отека и зоны ишемического повреждения в теменных и височных долях головного мозга. В биохимическом анализе крови определялось резкое снижение концентрации фосфора и магния (см. рис. 1).

Начата противоотечная терапия (сормантол), проводилась коррекция электролитных нарушений, снижена скорость подачи макронут-

риентов (глюкоза — 0,1 г/кг/ч, аминокислоты — 0,1 г/кг/сут, липовенос — 0,1 г/кг/сут) с медленным наращиванием калоража в последующие дни, назначено введение витаминов группы В, усилена антибактериальная терапия (дополнительно — амикацин).

Вследствие возникновения повторных судорожных припадков 12.09.2016 переведена на искусственную вентиляцию легких.

22.09.2016 выполнена операция: верхнесрединная лапаротомия, гастротомия, удаление безоара (без осложнений).

В послеоперационном периоде отмечено медленное прогрессивное ухудшение состояния, обусловленное присоединением двусторонней очагово-сливной пневмонии и развитием синдрома полиорганной недостаточности, потребовавшего кардиотонической поддержки, продленной вено-венозной ультрафильтрации, многократной коррекции антибактериальной терапии, заместительной иммунотерапии, трансфузии препаратов крови. Несмотря на проводимое лечение, 16.10.2016 на фоне прогрессирующего угнетения сердечной деятельности наступила смерть пациентки.

Заключительный клинический диагноз:

Основной:

1. Органическое поражение головного мозга, возможно, вследствие перенесенной нейроинфекции (зоны ишемического повреждения в теменной и височной долях, признаки кортикальной атрофии головного мозга по данным РКТ).

2. Трихобезоар желудка (оперативное лечение от 22.09.2016, верхняя срединная лапаротомия, гастротомия, удаление трихобезоара).

Осложнения основного: вторичная токсико-метаболическая энцефалопатия. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени, отечно-кахексическая форма. Рефидинг-синдром в анамнезе. Судорожный синдром в анамнезе. Застойная двусторонняя пневмония. Респираторный дистресс-синдром. Вторичная миокардиодистрофия. Синдром системного воспалительного ответа. Синдром полиорганной недостаточности: ДН III степени, НК II степени. Отечный синдром по типу анасарки. Острое почечное повреждение.

Сопутствующий: врожденный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан с регургитацией I—II степени. Вторичное недифференцированное иммунодефицитное состояние.

Анемия смешанной этиологии средней степени тяжести.

Клинический и патологоанатомический диагнозы совпадают.

Важно отметить, что клинические проявления РС могут быть выявлены только после начала энтерального или парентерального питания, и ключевой предпосылкой развития симптоматики РС является длительное голодание, предшествующее началу кормления независимо от пути поступления нутриентов.

В физиологических условиях большую часть энергетических потребностей организма обеспечивают углеводы. Глюкоза, являющаяся основным представителем углеводов в процессе питания, активно переносится через кишечную щеточную каемку в порталный кровоток против градиента концентрации. Поступление глюкозы в кровь стимулирует выброс инсулина, что сопровождается несколькими эффектами: активацией глюконеогенеза, повышением потребления глюкозы, угнетением липолиза и увеличением потребления калия клетками. Когда запасы гликогена достигают максимума, избыток циркулирующей в крови неокисленной глюкозы преобразуется в жир, который депонируется в жировой ткани в виде триглицеридов. Снижение уровня глюкозы в крови сопровождается уменьшением секреции инсулина. При голодании уровень глюкозы в крови падает, в результате чего начинается секреция глюкагона, а секреция инсулина снижается. Уровень глюкозы в этой ситуации поддерживается за счет гликогенолиза, хотя запасов гликогена в организме редко хватает более чем на 3 сут. Вместе с тем поддержание гомеостаза глюкозы крайне важно для жизнедеятельности тканей, являющихся облигатными потребителями глюкозы (головной мозг, эритроциты, хромоаффинная ткань надпочечников, половые железы).

При истощении депо гликогена основным путем пополнения запасов глюкозы является ее синтез из неуглеводных источников. Самыми важными из них являются аминокислоты аланин и глутамин (60% от общего количества аминокислот, участвующих в глюконеогенезе) и кетоновые тела, которые образуются при окислении жирных кислот в печени и затем включаются в цикл Кребса с участием ацетил-коэнзима А. Выработка энергии из продуктов гликолиза (лактат, пируват) и аминокислот происходит в цикле Кори.

Таким образом, при голодании возникает метаболическая адаптация, позволяющая поддерживать жизнедеятельность организма, но приводящая к сокращению запасов белка, жировой ткани, а также ионов калия, фосфора и магния. Гомеостатические механизмы поддерживают концентрацию этих ионов в сыворотке крови за счет внутриклеточных запасов.

После возобновления питания происходит быстрое снижение как скорости глюконеогенеза, так и анаэробного метаболизма. Клиническая манифестация РС начинает проявляться после возобновления питания пациента с началом введения углеводов [9]. Это обусловлено быстрым возрастанием уровня инсулина в крови в ответ на прием пищи.

На фоне предшествующего истощения внутриклеточных запасов ионов калия, фосфора, магния наблюдается высокий градиент их концентрации между внеклеточным и внутриклеточным секторами. Под влиянием возросшего с началом питания уровня инсулина происходит стимуляция Na^+/K^+ -АТФ-азы клеточной стенки и быстрое перемещение этих ионов и воды внутрь клеток. Для поддержания осмотической нейтральности (осмотического равновесия между внеклеточным и внутриклеточным пространствами) начинают задерживаться натрий и вода [10].

Измененный во время голодания метаболизм глюкозы и жиров не способен быстро адаптироваться к возросшей нагрузке глюкозой, в результате чего при возобновлении питания развиваются метаболический ацидоз, кетоз и гиперосмолярный синдром. У пациентов с РС отмечается снижение толерантности к нагрузке жидкостью, снижение экскреции воды и натрия, особенно заметное при нагрузке белком, что может привести к декомпенсации сердечной деятельности, преренальной почечной недостаточности и даже к внезапной смерти. Реактивация углеводозависимых метаболических путей повышает потребность в тиамине, являющемся кофактором многих внутриклеточных энзиматических реакций. Внутриклеточный запас микронутриентов и витаминов к моменту возобновления питания уже практически исчерпан и быстро истощается вследствие внезапного переключения обменных процессов в сторону анаболизма.

Глубокий дефицит кофакторов, участвующих во многих метаболических каскадах, приводит к лейкоцитарной дисфункции, что сопровождается

повышенной восприимчивостью к инфекции. Дефицит тиамина, являющегося кофактором транскетолазы, при РС может проявиться клинической симптоматикой энцефалопатии Гайе — Вернике или корсаковским психозом вследствие увеличенного потребления витамина В₁, причем для превращения тиамин в активную форму требуется нормальное содержание магния в сыворотке крови [11].

В результате выраженного дефицита электролитов при РС развиваются тяжелые расстройства функции сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, скелетной мускулатуры, способные привести к смерти (табл. 1).

Кардиальные осложнения РС описаны у пациентов со значительной потерей веса (менее 70% от исходного). Длительное голодание приводит к снижению массы левого желудочка сердца, конечного диастолического объема и сердечного выброса [12]. После возобновления питания и развития РС объем наполнения желудочков возвращается к норме, тогда как масса левого желудочка остается сниженной. Это может привести к застойной сердечной недостаточности. Кроме того, дефицит фосфора обуславливает снижение контрактильности sarcomeres и повреждение миокарда [13, 14].

Неустранимая гипофосфатемия приводит к истощению эндогенных запасов фосфорилированных соединений (АТФ, глицероальдегид-3-фосфатдегидрогеназы, 2,3-дифосфоглицерата), крайне важных для всех энергозависимых процессов в организме. Например, дефицит 2,3-дифосфоглицерата нарушает экстракцию кислорода из крови в периферические ткани, в результате чего даже при нормальном газообмене в легких доставка кислорода в клетки может быть ограничена. Прогностическим фактором гипофосфатемии является снижение концентрации альбумина в сыворотке крови [15]. Риск развития гипофосфатемии возрастает на 6% на каждый 1% отклонения массы тела от средних значений [4].

Следует отметить, что клинические проявления указанных расстройств варьируют по времени: например, проявления сердечной недостаточности или аритмии могут возникнуть в течение нескольких часов от начала питания, а неврологические нарушения могут развиваться на протяжении нескольких последующих дней или недель. Особенно тяжелые нарушения сердечной функции наблюдаются у пациентов после длительного голодания, поскольку у них отмечается выраженное сокращение сердечной массы наряду с массивной потерей массы других мышц (рабдомиолиз).

Таблица 1

Осложнения, обусловленные дефицитом электролитов при РС [15]

Эффекты	Гипофосфатемия	Гипокалиемия	Гипомагниемия
Кардиоваскулярные	Застойная сердечная недостаточность, аритмии, внезапная смерть, снижение сократимости миокарда, артериальная гипотензия	Аритмии, остановка сердца, брадикардия или тахикардия, артериальная гипотензия	Пароксизмальные предсердные или желудочковые аритмии, нарушения реполяризации
Неврологические	Острый вялый паралич, кома или летаргия, параличи черепных нервов, парестезии, судороги, диффузное снижение чувствительности, атаксия, рабдомиолиз	Летаргия, делирий или другие нарушения ментального статуса, снижение мышечной силы, снижение сухожильных рефлексов, тетания, фасцикуляции, рабдомиолиз	Повышение глубоких сухожильных рефлексов, миофибрилляции, симптомы Труссо и Хвостека, слабость, атаксия, судороги, головокружение, парестезии
Респираторные	Острая дыхательная недостаточность, зависимость от вентилятора	Гиповентиляция, дыхательная недостаточность	—
Гематологические	Нарушение функции эритроцитов и лейкоцитов, гемолитическая анемия, кровотечения, тромбоцитопения	—	Анемия
Гастроинтестинальные	Паретический илеус, запоры	—	Анорексия, боль в животе, диарея, запоры
Метаболические	—	—	Гипокалиемия, гипокальциемия

Дефицит калия, фосфора, магния и тиамина у разных пациентов имеет разную степень выраженности и, соответственно, характеризуется различием клинических симптомов. Это объясняет, почему РС не имеет четкого набора клинических признаков, проявляется широким спектром биохимических нарушений и клинических последствий и произвольно трактуется разными авторами.

Калорическая поддержка пациентов с РС до сих пор остается нерешенной проблемой. Нет единого мнения относительно стартового уровня калоража, который должен получать пациент с высоким риском РС, однако единодушно признается необходимость его постепенного наращивания, особенно у критических пациентов, с обязательным учетом всех дополнительных источников энергии (например, пропофол).

Начальный калораж должен составлять 20—75% от расчетной потребности в энергии или от 5 до 20 ккал/кг/сут, в зависимости от исходной тяжести белково-энергетической недостаточности (табл. 2).

При возобновлении питания важным является соблюдение процентного соотношения белков, жиров и углеводов. При высоком риске развития РС предлагается в общий объем питания включать 50—60% углеводов, 15—25% белков и 20—30% жиров [17].

Потребление калорий повышается медленно, после стабилизации уровня электролитов, на 10—25% в сутки в течение 3—7 сут. Особое

внимание нужно уделять пациентам, получающим парентеральное питание, поскольку полное восстановление энергетического обеспечения у них может произойти гораздо быстрее и риск развития РС у них будет выше. Для минимизации риска объемной перегрузки необходимо использовать частое кормление небольшими порциями (энергетическая плотность пищи должна составлять 1 ккал/мл) [4]. Крайне важно при коррекции электролитных нарушений учитывать степень дефицита фосфора и магния и тщательно подбирать корректирующую дозу в зависимости от их исходного уровня в сыворотке крови (табл. 3).

При появлении симптомов РС после возобновления питания рекомендуется уменьшить его объема либо отменить совсем. После ликвидации симптоматики пищевая нагрузка возобновляется в объеме 50% или менее от прежнего объема, который спровоцировал развитие симптомов РС.

Профилактика РС заключается в первую очередь в выявлении факторов риска его развития. В связи с наличием большого числа этих факторов Европейское общество по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN) рекомендует проводить скрининг нутритивного статуса всех пациентов, поступающих в стационар. Важен строгий контроль витальных функций, водного баланса и уровней электролитов в плазме, особенно фосфора и магния, у пациентов с высоким риском развития РС. Перед

Таблица 2

Примерный режим питания у пациентов с риском развития РС [3]

Сутки	Калорическая нагрузка (любой путь кормления)	Дополнения
1-е	5 ккал/кг/сут; в экстремальных случаях (ИМТ < 14 кг/м ² , голодание более 15 сут) — 10 ккал/кг/сут. В общем объеме питания: 50—60% углеводов, 15—25% белков, 20—30% жиров	В/венно тиамин (50—250 мг) + комплекс витаминов В за 30 мин до начала кормления; фосфор — 0,5—0,8 ммоль/кг/сут; калий — 1—3 ммоль/кг/сут; магний — 0,3—0,4 ммоль/кг/сут; натрий — менее 1 ммоль/кг/сут; ограничение объема в/венных инфузий («нулевой» водный баланс)
2—4-е	Увеличение калоража на 5 ккал/кг/сут. При непереносимости или ухудшении состояния оставить минимальный объем питания	Контроль биохимических показателей и коррекция выявленных нарушений. Тиамин + комплекс витаминов В в/венно или энтерально в течение 3 сут
5—7-е	20—30 ккал/кг/сут	Контроль электролитного состава сыворотки крови, почечной и печеночной функции. «Нулевой» водный баланс. Рассмотрение вопроса о дотации препаратов железа с 7-х суток
8—10-е	30 ккал/кг/сут или повысить до суточной нормы	Мониторинг биохимических показателей, массы тела, ЭКГ, гемодинамики

Таблица 3

Коррекция дефицита фосфора и магния при РС [18]

Условия	Доза
Фосфор	
Поддерживающая	0,3—0,6 ммоль/кг/сут per os
При легкой гипофосфатемии (0,6—0,85 ммоль/л)	0,3—0,6 ммоль/кг/сут per os
Умеренной гипофосфатемии (0,3—0,6 ммоль/л)	9 ммоль в/венно за 12 ч
Тяжелой гипофосфатемии (<0,3 ммоль/л)	18 ммоль в/венно за 12 ч
Магний	
Поддерживающая	0,2 ммоль/кг/сут в/венно или 0,4 ммоль/кг/сут per os
Легкой и умеренной гипомагниемии (0,5—0,7 ммоль/л)	Начальная доза — 0,5 ммоль/кг/сут, в/венно за 24 ч, затем по 0,25 ммоль/кг/сут в/венно в течение 5 дней
Тяжелой гипомагниемии (<0,5 ммоль/л)	24 ммоль в/венно за 6 ч, затем по 0,25 ммоль/кг/сут, в/венно на протяжении 5 сут

возобновлением питания у таких пациентов сначала нужно скорректировать выявленные нарушения электролитного баланса.

Таким образом, РС является плохо распознаваемым и «грозным» осложнением, которое может возникнуть при возобновлении питания у пациентов с соответствующими факторами риска. Необходима определенная настороженность медицинского персонала в отношении вероятности развития этого осложнения, а также крайне важно своевременное выявление факторов риска РС и принятие необходимых мер по его профилактике.

Контактная информация:

Мионов Леонид Леонидович — к. м. н., доцент, доцент кафедры детской анестезиологии и реаниматологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 290-98-38.

Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Braegger C., Decsi T., Dias J. A., et al. Practical approach to paediatric enteral nutrition: A comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51(1): 110—22.
2. Crook M. A., Hally V., Panteli J. V. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition.* 2001; 17(7-8): 632—7.
3. Stanga Z., Brunner A., Leuenberger M., et al. Nutrition in clinical practice — the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008; 62(6): 687—94.
4. Maginot T. R., Kumar M. M., Shiels J., et al. Outcomes of an inpatient refeeding protocol in youth with anorexia nervosa. *Rady Children's Hospital San Diego. J. Eat. Disord.* 2017; 5: 1.
5. Boland K., Solanki D., O'Hanlon C. On behalf of IrSPEN's Standards and Guidelines Committee. Prevention and treatment of refeeding syndrome in the acute care setting. 2013. Available at: https://www.irspen.ie/wp-content/uploads/2014/10/IrSPEN_Guideline_Document_No1.pdf.
6. Johansson U., Rasmussen H. H., Mowe M., Staun M. Clinical nutrition in medical gastroenterology: Room for improvement. *Clin. Nutr.* 2009; 28(2): 129—33.
7. Lindorff-Larsen K., Rasmussen H. H., Kondrup J., et al. Management and perception of hospital undernutrition—a positive change among Danish doctors and nurses. *Clin. Nutr.* 2007; 26(3): 371—8.
8. Pulcini C. D., Zettle S., Srinath A. Refeeding syndrome. *Pediatr. Rev.* 2016; 37(12): 516—23.
9. Tresley J., Sheean P.M. Refeeding syndrome: recognition is the key to prevention and management. *J. Am. Diet. Assoc.* 2008; 108(12): 2105—8.
10. Byrnes M. C., Stangenes J. Refeeding in the ICU: an adult and pediatric problem. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011; 14(2): 186—92.
11. McCray S., Walker S., Parrish C.R. Much ado about refeeding. *Pract. Gastroenterol.* 2005; 29(1): 26—44.
12. Heymsfield S. B., Bethel R. A., Ansley J. D., et al. Enteral hyperalimentation: an alternative to central venous hyperalimentation. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90(1): 63—71.
13. O'Connor L. R., Wheeler W. S., Bethune J. E. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297(17): 901—3.
14. Weinsier R. L., Krumdieck C. L. Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34(3): 393—9.
15. Refeeding syndrome: prevention and management — SCH practice guideline. Available at: http://www.schn.health.nsw.gov.au/_policies/pdf/2013-7036.pdf.
16. Marik P. E., Bedigian M. K. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch. Surg.* 1996; 131(10): 1043—7.
17. Booteng A. A., Sriram K., Meduid M. M., et al. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition.* 2010; 26(2): 156—67.
18. Mehanna H. M., Moledina J., Travis J. Refeeding syndrome: What it is, and how to prevent and treat it. *BMJ.* 2008; 336(7659): 1495—8.

Поступила 14.04.18.

Т. В. АЛЕЙНИКОВА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СУММАРНОГО ЧИСЛА ИНСУЛЬТОВ, ИНФАРКТОВ МИОКАРДА И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Цель исследования. Разработать метод среднесрочного прогнозирования суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией II степени (риск 2—3) с учетом оценки показателей вариабельности и турбулентности сердечного ритма, параметров левого предсердия, левого желудочка.

Материал и методы. В исследование вошли 214 пациентов с артериальной гипертензией II степени в возрасте от 35 до 70 лет: 121 (56,5%) женщина и 93 (43,5%) мужчины. Для оценки показателей вариабельности и турбулентности сердечного ритма всем пациентам было проведено холтеровское мониторирование. Параметры левого предсердия и левого желудочка оценивали при проведении электро- и эхокардиографии. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10.0 и IBM SPSS STATISTICS 23.

Заключение. Разработанный метод среднесрочного прогноза суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов может быть использован для индивидуализации оценки риска, что поможет усовершенствовать лечебно-профилактические мероприятия и улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма, турбулентность сердечного ритма, фракция выброса, индекс массы миокарда левого желудочка, неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Objective. To develop a method for medium-term forecasting of the total number of strokes, myocardial infarctions, and fatal outcomes in patients with arterial hypertension, grade II (risk 2-3) taking into account the assessment of the heart rate variability and turbulence, the left atrial, and the left ventricular parameters.

Materials and methods. The study included 214 patients with arterial hypertension of grade II degree aged 35 to 70 years including 121 women (56.5%) and 93 men (43.5%). Holter monitoring was conducted in all patients to assess the heart rate variability and turbulence. The left atrium and the left ventricle parameters were evaluated during electrocardiography and echocardiography. The statistical analysis of the results has been made using the STATISTICA 10.0 and IBM SPSS STATISTICS 23 analytical packages.

Conclusion. The method developed for medium-term prognosis of the total number of myocardial infarctions, strokes, deaths can be used to individualize the risk assessment helping to improve the treatment and preventive actions and make better the treatment outcomes.

Key words: arterial hypertension, heart rate variability, heart rate turbulence, ejection fraction, left ventricular mass index, adverse cardiovascular events.

HEALTHCARE. 2018; 9: 24—28.

FORECASTING TOTAL NUMBER OF STROKES, HEART ATTACKS AND LETHAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

T. V. Aleynikova

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний, ассоциированных с развитием инфарктов миокарда, мозговых инсультов, летальных исходов [1, 2]. Вероятность развития инфарктов миокарда или мозговых инсультов находится в прямой зависимости от уровня артериального давления (АД), большое значение имеют сопутствующие заболевания и патологические состояния, наличие в анамнезе эпизодов нарушения ритма, нестабильной стенокардии, гипертонических кризов, перенесенных ранее инфарктов миокарда, инсультов.

Прогнозирование даст возможность выделить группу пациентов, имеющих высокий риск

развития неблагоприятных исходов, выявить нуждаемость в коррекции лечебно-профилактических мероприятий [3, 4]. Существующих методов прогноза явно недостаточно. Необходимость их совершенствования, а также создания новых обосновывается появлением как все более точных методов обследования, так и новых лекарственных средств и схем их применения. В настоящее время для пациентов с АГ более детально разработаны методы прогноза на ближайшие 10 лет. Однако более актуальны среднесрочные прогнозы на ближайшие 1—3 года, которые позволяют выделить группу пациентов с наиболее ранним развитием неблагоприятных событий, но

имеющих достаточно времени для модификации и повышения эффективности лечения.

Для совершенствования прогнозов рационально использовать метод холтеровского мониторирования (ХМ), включающий диагностику вегетативного дисбаланса путем анализа вариабельности (BCP) и турбулентности сердечного ритма (ТСР).

У лиц, страдающих АГ, оценка изменений BCP позволяет выявить как повышение симпатического, так и снижение парасимпатического тонуса, что рассматривается в качестве одного из важных механизмов развития АГ [5, 6]. Низкие показатели BCP ассоциированы с повышенным риском и являются маркером многих патологических состояний, в том числе прогностическим показателем, увеличивающим риск смерти [7, 8].

ТСР позволяет оценить риск возникновения внезапной смерти у пациентов с желудочковыми аритмиями. Очевидна существующая сильная корреляция между параметрами ТСР и другими показателями автономной нервной системы. Патологические изменения параметров ТСР являются наиболее сильным фактором риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти у пациентов с АГ [12—14].

Цель исследования — разработать метод среднесрочного прогнозирования суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов у пациентов с АГ II степени (риск 2—3) с учетом оценки показателей BCP и ТСР, параметров левого предсердия, левого желудочка.

Материал и методы

В проспективное исследование, включающее ретроспективный сбор данных, вошли 214 пациентов с АГ II степени ГУЗ «Гомельская городская поликлиника № 1», «Гомельская городская больница № 3». Из них 121 (56,5%) женщина и 93 (43,5%) мужчины в возрасте 35—70 ($57,7 \pm 7,6$) лет. У 173 (80,8%), по данным ХМ, были зарегистрированы желудочковые нарушения ритма, позволяющие рассчитать и оценить параметры ТСР. Диагноз АГ установлен на основании клинического обследования, а также исключения симптоматической АГ. Высокий риск отмечался у 166 (77,6%) пациентов, средний — у 29 (13,5%). У 19 (8,9%) пациентов в возрасте 60—70 лет на момент исследования имела место стабильная стенокардия напряжения II функционального класса.

Критерии включения пациента в исследование: наличие АГ II степени и обязательная регистрация синусового ритма на ЭКГ.

Критерии исключения из исследования: АГ I и III степени; симптоматические АГ; постоянная форма фибрилляции предсердий; нестабильная стенокардия или стабильная стенокардия напряжения III—IV функционального класса; хроническая сердечная недостаточность III—IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); сахарный диабет, патология щитовидной железы, патология желудочно-кишечного тракта (хроническая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит), органические и функциональные заболевания центральной нервной системы; заболевания дыхательной системы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), острые инфекционные и обострения хронических заболеваний.

Клиническое обследование состояло из сбора жалоб, анамнеза, данных объективного обследования, оценки антропометрических данных, лабораторных методов исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, включающий определение уровня общего холестерина, липидного спектра, общего белка, общего билирубина, мочевины и креатинина крови).

Инструментальные методы исследования включали ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографию (эхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

ХМ выполняли для уточнения характера предполагаемых аритмических событий на фоне приема пациентами гипотензивной терапии. Полученные данные использовали для анализа BCP и ТСР. Анализировали следующие временные (time domain) параметры BCP: SDNN (мс) — стандартное отклонение всех анализируемых RR-интервалов; SDNNi (мс) — среднее значение стандартных отклонений за 5-минутные периоды; SDANNi (мс) — стандартное отклонение усредненных за 5 мин значений RR-интервалов; RMSSD (мс) — квадратный корень суммы разностей последовательных RR-интервалов; pNN50 (%) — процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс.

Одной из важных технологий в оценке BCP является анализ ТСР после желудочковых

экстрасистол. Метод основан на оценке способности систем автономной регуляции ритма (в первую очередь барорефлекторной) к быстрой компенсации внутрисердечных гемодинамических изменений, вызванных желудочковыми нарушениями ритма сердца. Выделяют два независимых друг от друга параметра TCP: onset (TO) — начало турбулентности — отражает период тахикардии; slope (TS) — наклон турбулентности — отражает период брадикардии. Значения $TO < 0\%$ и $TS > 2,5$ мс/RR являются нормальными, а $TO > 0\%$ и $TS < 2,5$ мс/RR — патологическими [9—11]. Таким образом, физиологическим ответом на желудочковую экстрасистолу считается учащение синусового ритма, следующее за его кратковременным урежением.

Турбулентность рассчитывали с помощью автоматизированного программного метода, основанного на определении различий в продолжительности RR-интервала, следующего после желудочковой экстрасистолы.

Гипертрофию левого желудочка уточняли при проведении ЭКГ и эхоКГ.

Пациенты получали лечение в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии (2010).

Из 214 пациентов 128 получали лизиноприл в дозе 10—20 мг/сут; 44 — эналаприл в дозе 10—40 мг/сут; 7 — лозартан в дозе 50 мг/сут; 80 — амлодипин 5—10 мг/сут; 5 — верапамил 40 мг/сут; 82 — метопролол 25—50 мг/сут или бисопролол 2,5—10,0 мг/сут; 14 — карведилол 6,25—25,00 мг/сут; 135 — гидрохлортиадид 25—50 мг/сут или индапамид 2,5 мг/сут. Один препарат получали 13,1% пациентов; комбинированную антигипертензивную терапию двумя препаратами проходили 44,4%; тремя — 38,8%; четверть — 3,7%.

Длительность наблюдения составила $2,6 \pm 1,3$ года. В конце наблюдения на основании анализа историй болезни, амбулаторных карт, результатов патологоанатомических вскрытий оценивали суммарное число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10.0; ROC-анализ — с использованием IBM SPSS STATISTICS 23. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ($M \pm \sigma$).

Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Математическое моделирование проводили с использованием логит-регрессионного анализа. Качество модели прогноза развития неблагоприятных исходов оценивали при проведении ROC-анализа, рассчитывали значения AUC (Area Under Curve — площадь под ROC-кривой).

Результаты и обсуждение

На основании анализа суммарного числа сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ II степени в течение всего периода наблюдения (медиана 2,5 года) (табл. 1) проведена оценка суммарного числа неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у таких пациентов.

На следующем этапе выделены факторы, ассоциированные с суммарным числом неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (табл. 2).

Выявлены достоверные значимые корреляции между развитием неблагоприятных исходов и наличием в анамнезе эпизодов нестабильной стенокардии ($\gamma = 0,613$; $p < 0,0001$), числом гипертонических кризов ($\gamma = 0,78$; $p < 0,0001$).

С помощью логит-регрессионного анализа ($\chi^2 = 44,8$; $p = 0,00002$) сформулирована модель

Таблица 1

Суммарное число сердечно-сосудистых событий у лиц с АГ II степени

Событие	Количество случаев
Обращение в поликлинику	472
Госпитализация	256
Инфаркт миокарда + инсульт	27
Пароксизма ФГ	9
Нестабильная стенокардия	20
Гипертонический криз	129
Летальный исход от сердечно-сосудистого заболевания	4
Суммарное число инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов	31

Таблица 2

Факторы, ассоциированные с суммарным числом неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ II степени

Показатель	M±σ	γ-корреляция	p
ТО, %	-0,798±3,500	0,273 746	0,0088
TS, мс/RR	7,82±7,03	-0,243 930	0,002
Максимальная ЧСС, мин	121,7±20,4	-0,2407	0,0128
Циркадный индекс	1,21±0,10	-0,2052	0,036
Диаметр аорты, мм	30,7±4,6	0,2055	0,0399
Левое предсердие, мм	4,09±0,40	0,2942	0,0032
Конечный диастолический размер	4,96±0,64	0,2914	0,0029
Конечный систолический размер	3,16±0,62	0,3447	0,0004
Фракция выброса, %	66,40±10,16	-0,399 449	0,000 038
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	3,16±0,62	0,226 055	0,019
Масса миокарда левого желудочка, г	251,40±105,99	0,263 401	0,006

прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов для пациентов с АГ II степени:

$$Y = 6,1 + 0,16 \cdot X_{ТО} - 0,05 \cdot X_{TS} - 1,58 \cdot X_{ЦИ} - 0,04 \cdot X_{Макс.ЧСС} - 0,04 \cdot X_{ДА} + 0,09 \cdot X_{ЛП} + 0,13 \cdot X_{КДР} - 0,1 \cdot X_{КСР} - 0,1 \cdot X_{ФВ} - 0,02 \cdot X_{ММЛЖ} + 0,01 \cdot X_{иММЛЖ} + 1,07 \cdot X_{НС} + 1,96 \cdot X_{ГК},$$

где Y — вероятность развития события; X_{ТО} — значение параметра ТО, %, полученное при анализе результатов ХМ; X_{TS} — значение параметра TS (мс/RR); X_{ЦИ} — значение циркадного индекса по данным ХМ (отношение средней дневной к средней ночной ЧСС, у.е.); X_{Макс.ЧСС} — значение максимальной частоты сердечных сокращений по данным ХМ (мин); X_{ДА} — диаметр аорты по данным эхоКГ (мм); X_{ЛП} — размеры полости левого предсердия (мм); X_{КДР} — размер левого желудочка в состоянии покоя (мм); X_{КСР} — размер левого желудочка во время сокращения (мм); X_{ФВ} — значение фракции выброса левого желудочка (%); X_{ММЛЖ} — значение массы миокарда левого желудочка (г); X_{иММЛЖ} — индекс массы миокарда левого желудочка (г/м²); X_{НС} — наличие или отсутствие в анамнезе эпизодов нестабильной стенокардии; X_{ГК} — наличие или отсутствие в анамнезе перенесенных гипертонических кризов.

Доля правильно классифицированных случаев составила 89,02%. Чувствительность метода — 66,7%, специфичность — 96,6%.

Риск развития неблагоприятного события (инфаркт миокарда + мозговой инсульт) определяли по формуле

$$p = e^Y / (1 + e^Y),$$

где e = 2,72.

Низкий риск развития событий отмечали при p ≤ 0,25, средний — при p = 0,26–0,75 и высокий — при p ≥ 0,76 (обычно до 0,5; 0,5–0,75; более 0,75).

Для оценки прогностической ценности показателей в сформированной модели прогноза рассчитаны значения AUC (табл. 3).

С учетом полученных значений AUC прогностическая ценность сформированной модели прогнозирования суммарного числа неблагоприятных исходов у пациентов с АГ II степени может быть оценена как средняя.

По результатам проведенного исследования пациентов с АГ II степени разделили на 3 группы: с низким среднесрочным риском развития суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов —

Таблица 3

Оценка модели прогнозирования суммарного числа неблагоприятных исходов по значению AUC

Показатель	Интервал AUC	Качество модели
ТО, %	0,64	Среднее
TS, мс/RR	0,62	Среднее
Максимальная ЧСС, мин	0,62	Среднее
Циркадный индекс	0,60	Среднее
Диаметр аорты, мм	0,60	Среднее
Левое предсердие, мм	0,64	Среднее
Конечный диастолический размер	0,64	Среднее
Конечный систолический размер	0,67	Среднее
Фракция выброса, %	0,69	Среднее
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	0,61	Среднее
Масса миокарда левого желудочка, г	0,63	Среднее
Нестабильная стенокардия	0,62	Среднее
Гипертонический криз	0,72	Хорошее

169 (79%) пациентов; со средним риском — 31 (14,5%) пациент; с высоким — 14 (6,5%).

Выводы

1. Выявлены достоверные корреляции между фактом развития у пациентов с АГ II степени в ближайшие $2,6 \pm 1,3$ года суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов и величиной учащения синусового ритма после желудочковой экстрасистолы, интенсивностью замедления синусового ритма, следующей за учащением, циркадным индексом, максимальной ЧСС, зарегистрированной при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ.

2. Определено, что суммарное число летальных исходов, инсультов и инфарктов миокарда достоверно коррелирует с размерами левого предсердия, левого желудочка, массой миокарда левого желудочка и его фракций выброса. Имеет место ассоциация между развитием неблагоприятных исходов и наличием в анамнезе эпизодов нестабильной стенокардии, гипертонических кризов.

3. Разработан метод выделения групп пациентов с АГ II степени с высоким (6,5%), средним (14,5%), низким (79%) риском развития суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов, показана достаточная чувствительность и специфичность.

4. Выделение групп пациентов с АГ, имеющих различный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в ближайшие 3—4 года, позволит обосновать необходимость индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

Контактная информация:

Алейникова Татьяна Васильевна — ст. преподаватель кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии. Гомельский государственный медицинский университет. Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель. Сл. тел. +375 232 39-38-52.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Bounhoure J.-P. Arterial hypertension and coronary artery disease. *J. Hypertens. Res.* 2017; 3(4): 115—20.
2. Albert C. M. Prediction of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: the challenge ahead. *Circ. Cardiovasc. Imag.* 2008; 1: 175—7.
3. Ardashev V. N., Fursov A. N., Konev A. V., et al. Predicting myocardial infarction outcome in arterial hypertension patients. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2004; 2(46): 11—5. (In Russian)
4. Kozlovskiy V. I., Kovtun O. M., Dusova T. N., et al. Opportunities of predicting adverse outcomes in patients with arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015; 4: 80—4. (in Russian)
5. Aleynikova T. V. Heart rate variability (literature review). *Problemy zdorovia i ekologii.* 2012; 1(31): 17—23. (in Russian)
6. Alieva A. M., Kopelev A. M., Kasatova T. B. Assessment of heart rate variability in arterial hypertension. *Lechebnoe delo.* 2004; 1: 53—9. (in Russian)
7. Billman G. E., Huikuri H. V., Sacha J., Trimmel K. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front. Physiol.* 2015; 6: 55.
8. Huikuri H. V., Stein P. K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Progress Cardiovasc. Dis.* 2013; 6(2): 153—9.
9. Watanabe M. A. Heart rate turbulence. *Ind. Pacing Electrophysiol. J.* 2003; 3: 10—22.
10. Shliakhto E. V., Berngardt, E. R., Parmon E. V., Tsvetnikova A. A. Heart rate turbulence in risk assessment of sudden cardiac death. *Vestnik aritmologii.* 2004; 38: 49—55. (in Russian)
11. Bauer A., Malik M., Schmidt G., et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(17): 1353—65.
12. Bauer A., Zum C. S., Schmidt G. Heart rate turbulence to guide treatment for prevention of sudden death. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 55(6): 531—8.
13. Stein P. K., Barzilay J. I. Abnormal heart rate turbulence predicts cardiac mortality in low; intermediate and high risk older adults. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011; 22(2): 122—7.
14. Oleynikov V. E., Lukianova M. V., Dushina E. V. Sudden death predictors in patients after myocardial infarction by Holter ECG monitoring. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2015; 3(119): 108—16. (in Russian)

Поступила 02.04.18.

¹А. Э. МУРЗИЧ, ¹А. В. БЕЛЕЦКИЙ, ¹О. Л. ЭЙСМОНТ, ²А. Н. АСТАШОНОК, ²Л. В. РУБАНИК, ²Н. Н. ПОЛЕЩУК

НЕКРОЗ ГОЛОВКИ БЕДРА: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОРГАНОСОХРАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ

¹РНПЦ травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь,
²РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Выявить спектр возможных возбудителей и антител к ним в биологических жидкостях и структурах тазобедренного сустава при остеонекрозе головки бедра у взрослых.

Материал и методы. Проведено лабораторное обследование 90 пациентов с остеонекрозом головки бедра. Исследованы сыворотка крови, синовиальная жидкость, синовиальная оболочка, суставной хрящ головки бедра с помощью иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции, электронной микроскопии.

Результаты. В биологических субстратах у 26 (28,9%) из 90 обследованных пациентов с нетравматическим некрозом головки бедренной кости обнаружены бактериально-вирусные антигены и антитела к ним. Выявлены маркеры герпесвирусной (22,2%) и хламидийной (14,4%) инфекций. Разработанный алгоритм позволяет провести раннюю диагностику остеонекроза головки бедра, а также дифференциацию заболевания с другой патологией тазобедренного сустава.

Заключение. Молекулярно-биологическая идентификация таких возбудителей, как *C. trachomatis*, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр, в ткани тазобедренного сустава в совокупности с выработкой специфического локального иммунного ответа может свидетельствовать о возможной диссеминации патогенов из первичных очагов инфекции и их роли в патологическом процессе.

Ключевые слова: остеонекроз головки бедра, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, электронная микроскопия, алгоритм диагностики.

Objective. To identify the spectrum of possible pathogens and antibodies to them in the biological fluids and hip joint structures of adult patients with osteonecrosis of the femoral head.

Materials and methods. Laboratory examinations of 90 patients with osteonecrosis of the femoral head were carried out. The blood serum, synovial fluid, synovial membrane, articular cartilage of the femoral head were studied using enzyme-linked immunoassay, polymerase chain reaction, electron microscopy.

Results. Of 90 cases with non-traumatic femoral head necrosis, in 26 (28.9%) adults bacterial-viral antigens and antibodies to them were detected. Markers of herpesvirus (22.2%) and chlamydia (14.4%) infections were identified. The formulated algorithm allowed diagnosing femoral head osteonecrosis early as well as differentiate with the other hip joint pathologies.

Conclusion. The molecular-biological identification of pathogens such as *C. trachomatis*, herpes simplex virus type 1 and 2, cytomegalovirus, Epstein-Bar virus in hip joints in conjunction with the development of a specific local immune response may indicate at a possible pathogens dissemination from the primary infection foci and their role in the pathological process.

Key words: osteonecrosis of the femoral head, enzyme-linked immunoassay, polymerase chain reaction, electron microscopy, diagnostic algorithm.

HEALTHCARE. 2018; 9: 29—37.

FEMORAL HEAD NECROSIS: MOLECULAR-IMMUNOLOGICAL RESEARCH METHODS FOR EFFECTIVE HIP PRESERVING TREATMENT AND HIP ARTHROPLASTY

A. E. Murzich, A. V. Beletski, O. L. Eysmont, A. N. Astashonok, L. V. Rubanik, N. N. Poleshchuk

Некроз головки бедренной кости (НГБК) — полиэтиологическое заболевание, характеризующееся деструкцией клеток костного мозга головки бедра и приводящее к постепенному коллапсу нагружаемой части головки, развитию дегенеративных изменений и нарушению функции тазобедренного сустава. Наиболее часто НГБК встречается у пациентов в возрасте 35—45 лет, причем мужчины страдают им в 3—4 раза чаще, чем женщины [1]. В 50—75% случаев отмечается двухсторонний характер патологического процесса, что является причи-

ной выраженного нарушения функции нижних конечностей и инвалидизации.

Патофизиология НГБК окончательно не изучена [2]. В настоящее время изучается роль различных микроорганизмов как триггеров, обуславливающих локальное и системное повреждение соединительной ткани и клеток иммунной системы. В качестве доминирующих возбудителей рассматриваются: различные геновары *C. trachomatis*, *Ch. pneumoniae* в сочетании с микоплазмами, *B. burgdorferi*, вирусами простого герпеса (ВПГ) 1, 2 и 6-го типов, парвовирусом

В19, цитомегаловирусом (ЦМВ) и др. [3, 4]. На фоне этого выделяют и другие факторы риска: чрезмерный прием алкоголя, кортикостероидная терапия, дислипидемия и т. д. [5, 6].

Таким образом, ряд фактов свидетельствуют о том, что одной из причин развития некроза головки бедра в молодом возрасте является локальный хронический воспалительный процесс, обусловленный инфекционными агентами, которые приводят к развитию синовита, повышению внутрисуставного давления в полости тазобедренного сустава, нарушению питания головки бедра и, как следствие, к ее некрозу. Подобные исследования проведены преимущественно при изучении поражения коленных суставов (ревматоидный и реактивный артрит) [7, 8]. Работы по изучению влияния *S. trachomatis* и других патогенов на развитие локального воспаления тазобедренного сустава, ведущего к некрозу головки бедра, менее многочисленные.

На сегодняшний день в Республике Беларусь проблема ранней диагностики и лечения НГБК является весьма актуальной. При обращении пациентов на амбулаторном уровне часто допускаются диагностические неточности, заболевание принимается за проявление других патологических процессов. Учитывая рост заболеваемости остеонекрозом среди молодых пациентов, поиск этиологических факторов развития НГБК и разработка тактики этиопатогенетической терапии на ранних стадиях болезни с возможным последующим хирургическим вмешательством являются востребованными и перспективными направлениями исследования.

Цель работы — выявить возбудители и антитела к ним в биологических жидкостях и пораженных структурах тазобедренного сустава.

Материал и методы

Проведено комплексное лабораторное обследование 90 пациентов с НГБК, находящихся на стационарном лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии» г. Минска. Возраст пациентов — от 18 до 57 (41 ± 11) лет, соотношение мужчин и женщин — 4:1. Объекты исследования: сыворотка крови, синовиальная жидкость, синовиальная оболочка, суставной хрящ головки бедра.

Взятие синовиальной жидкости осуществляли по показаниям путем выполнения пункции

тазобедренного сустава. Образцы биоптатов синовиальной оболочки, суставного хряща забирали при проведении плановой операции эндопротезирования тазобедренного сустава. Всего исследовано 85 сывороток крови, 59 образцов синовиальной жидкости, 51 образец синовиальной оболочки и 53 образца суставного хряща.

Для выявления противохламидийных антител IgM, IgA и IgG использовали ИФА тест-системы: «ХламиБест С. trachomatis-IgM», «ХламиБест С. trachomatis-IgA» и «ХламиБест С. trachomatis-IgG». IgG к белку теплового шока (сHSP60) хламидий определяли с помощью набора «ХламиБест сHSP60-IgG». Для выявления IgG к главному белку наружной мембраны (МOMP) и плазмидному белку pgp3 *Ch. trachomatis* использовали набор «ХламиБест МOMP+pgp3-IgG».

Специфические антитела к вирусам семейства *Herpesviridae* выявляли с помощью следующих наборов: «ВектоВПГ-IgG», «ВектоВПГ-IgM», «ВектоЦМВ-IgG», «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоВЭБ-VCA-IgM», «ВектоВЭБ-EA-IgG». Все тест-системы производства АО «Вектор-Бест» (Россия).

Выделение нуклеиновой кислоты из синовиальной ткани и жидкости осуществляли с применением комплекта реагентов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) согласно инструкции производителя. ДНК хламидий выявляли с помощью ПЦР-набора «АмплиСенс Chlamydia trachomatis-Eph». Наличие ДНК герпесвирусов определяли с использованием ПЦР-наборов «АмплиСенс HSV1, II-EPh», «АмплиСенс CMV-EPh» и «АмплиСенс EBV-EPh». Для обнаружения ДНК микоплазм использовали ПЦР-наборы «АмплиСенс Mycoplasma genitalium-FL», «АмплиСенс Mycoplasma hominis-FL», «АмплиСенс Ureaplasma urealyticum/Ureaplasma parvum-FL». Детекцию ДНК парвовируса В19 проводили с помощью ПЦР-набора «АмплиСенс Parvovirus B19-FL». Все наборы производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия).

Образцы исследуемого материала (синовиальная оболочка, суставной хрящ) нарезают кусочками на серию из 20—40 фрагментов небольшого размера (до 1 мм³) и далее фиксировали в 2,5% глutarовом альдегиде, приготовленном на 0,1 М какодилатном буфере (рН 7,4). После трехкратного промывания в буфере

последующую фиксацию проводили в 1% растворе OsO_4 . Затем образцы промывали в том же буфере, обезжировали этанолом возрастающей концентрации (30, 50, 70, 96 и 100%), после чего дополнительно обрабатывали ацетоном и заливали смесью смолы марки Spurr (EM0300, Sigma). Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Ultracut E (Reichert, Австрия) и исследовали на микроскопе JEM-1011 (Jeol, Япония) при увеличении 10 000—100 000.

Среди инструментальных методов диагностики НГБК использовали рентгенографию тазобедренных суставов в прямой проекции и по Lauenstein, магнитно-резонансную томографию (МРТ), рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ).

В работе применяли классификацию некроза головки бедра Ассоциации исследования метаболизма костной ткани (Association Reserch Classification Osseous, ARCO), в которой выделяют 5 стадий заболевания: 0 — доклиническую, I — рентгенегативную, II — рентгенпозитивную, III — стадию коллапса, IV — стадию остеоартрита [9].

Клиническую оценку состояния пациентов осуществляли на основании балльной системы Harris [10]. В ней учитываются выраженность болевого синдрома, степень снижения функции конечности и активности пациента, наличие деформации и ограничение объема движений в тазобедренном суставе.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США, номер лицензии: BXXR207F383502FA-D) с использованием непараметрических методов. Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принимался менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Клинический анализ показал, что около 60% ($p \leq 0,01$) впервые обратившихся в РНПЦ травматологии и ортопедии пациентов имели первично установленную III стадию заболевания, 30% — II стадию и лишь 10% — начальную, I стадию по классификации ARCO. Как правило, в начале болезни болевой синдром носил невыраженный эпизодический характер, затем приобретал пульсирующий, глубокий, интермиттирующий характер. Боль irradiровала в ягодицу, переднемедиальную часть бедра, коленный сустав. На III стадии заболевания наруша-

лась функция тазобедренного сустава: появлялись хромота, ограничение движений в суставе, в первую очередь внутренней ротации, сгибания и отведения. Прогрессирование патологического процесса характеризовалось положительным симптомом Тренделенбурга, щелчками в суставе при ротации бедра, укорочением конечности и мышечной атрофией.

Результаты ПЦР-исследования 59 образцов синовиальной жидкости тазобедренного сустава обследуемых пациентов показали наличие ДНК вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) в 15,3%, ДНК ВПГ 1-го и 2-го типов в 5,1%, ДНК ЦМВ в 3,4%, ДНК *S. trachomatis* в 5,1% образцов. В 3,4% образцов обнаружена ДНК *Mycoplasma hominis*. Специфические фрагменты ДНК *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* обнаружены не были.

В синовиальной оболочке у 1 (2,0%) из 51 пациента обнаружена ДНК ЦМВ и у 1 (2,0%) — наличие фрагмента ДНК плазмиды *S. trachomatis*. ДНК ВЭБ обнаружена в 9 (17,7%) образцах. В 2,0% случаев выявлены ДНК *M. genitalium* и *U. urealyticum/parvum*. Другие патогены (ВПГ 1-го и 2-го типов, *M. hominis*) в биоптатах синовиальной оболочки не обнаружены.

В хрящевой ткани тазобедренного сустава в 2 (3,8%) из 53 случаев детектирована ДНК *S. trachomatis*. В 1 (1,9%) случае обнаружена ДНК ВПГ 1-го и 2-го типов, в 4 (7,6%) — ДНК ВЭБ. В 1 (1,9%) случае обнаружена ДНК *Ureaplasma urealyticum/parvum*. Других бактериальных и вирусных агентов методом ПЦР выявлено не было.

При анализе синовиальных жидкостей методом ИФА у 8,5% пациентов отмечали IgG и у 3,4% в диагностически значимых титрах IgA к *S. trachomatis*. Видоспецифические IgG к МOMP и плазмидному белку pgp3 возбудителя обнаружены в 13,6% проб. Иммуноглобулины IgM и IgG к белку теплового шока (cHSP60) хламидий выявлены по 1,7% исследуемых образцов.

Антитела IgG к ВПГ 1-го и 2-го типов определены у всех обследованных (100%). Серопозитивными по IgG к ЦМВ были 94,9% образцов синовиальной жидкости. В 5,1% образцов IgG к ЦМВ не обнаружили, как и IgM к ВПГ 1-го и 2-го типов и ЦМВ. Ни в одной из исследованных проб не детектированы IgM к капсидному антигену ВЭБ. В то же время в 8,5% случаев выявлены IgG к раннему антигену ВЭБ. IgG и IgA

к *T. vaginalis* были выявлены в 3,4 и 1,7% проб соответственно.

ИФА сывороток крови 85 пациентов показал следующие результаты: IgM к *C. trachomatis* отмечены в 3,5%, IgA — в 8,2%, IgG — в 18,8% образцов; IgG к МOMP и плазмидному белку pgp3 *C. trachomatis* выявлены в 23,5% сывороток; IgG к белку теплового шока (сHSP60) хламидий детектированы в 7,1%.

При электронно-микроскопическом исследовании установлено, что во всех исследованных биоптатах тазобедренного сустава отмечаются признаки нарушения клеточно-матриксной архитектоники (рис. 1). В хондроцитах I и II типов чаще отмечались как собственно дистрофические изменения, так и репаративно-восстановительные процессы. Ультраструктура клеток с грубыми дистрофическими проявлениями характеризовалась компактизацией ядрышка с потерей гранулярного компонента и исчезновением примембранного хроматина. В некоторых случаях наблюдалась полная сегрегация гранулярного и фибриллярного компонентов ядрышка. Внутриядерный хроматин представлен плотными глыбками с перераспределением вдоль внутренней ядерной мембраны. Ядерные поры не просматривались. В цитоплазме обращали на себя внимание грубые изменения гранулярного эндоплазматического ретикулума с потерей рибосом и разбуханием цистерн. Выявленные изменения указывали на частичное или даже полное блокирование белкового синтеза и гибели клеток по типу гидропической дистрофии.

Несколько другой тип изменений, который отмечался в 15% случаев, выявлен в хондроцитах, примыкающих к зонам деградации коллагенсодержащего матрикса. Цитоплазма этих хондроцитов характеризовалась повышенным содержанием вторичных лизосом и фаголизосом, заполняющих до 1/3 ее площади на фоне накопления микрофиламентов, образующих плотные тяжи. Выявленные изменения указывали, с одной стороны, на активацию макрофагальной функции хондроцитов, с другой — на снижение их секреторной и, возможно, коллагенообразующей функций.

Значительно реже (около 10%) отмечались хондроциты, в цитоплазме которых происходило накопление одиночных или множественных «липидсодержащих» включений. Последнее может быть связано с аккумуляцией кальция

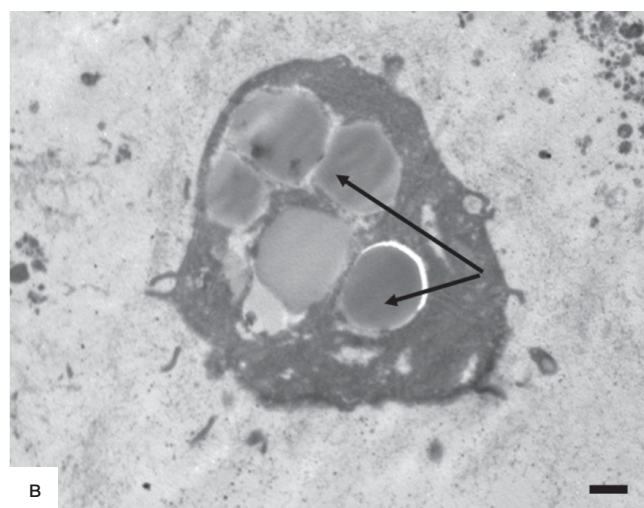
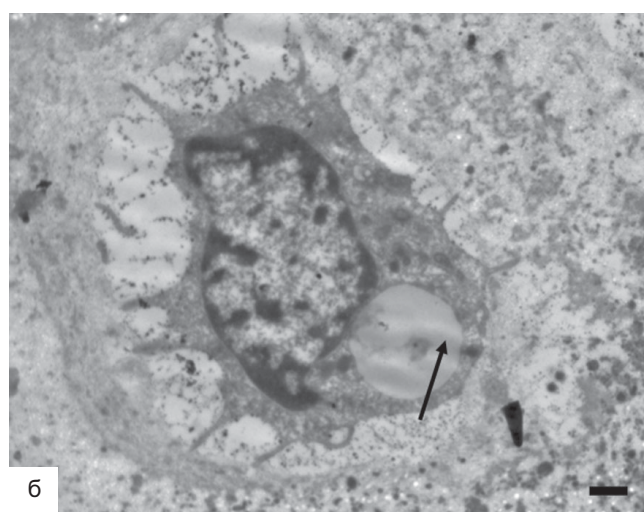
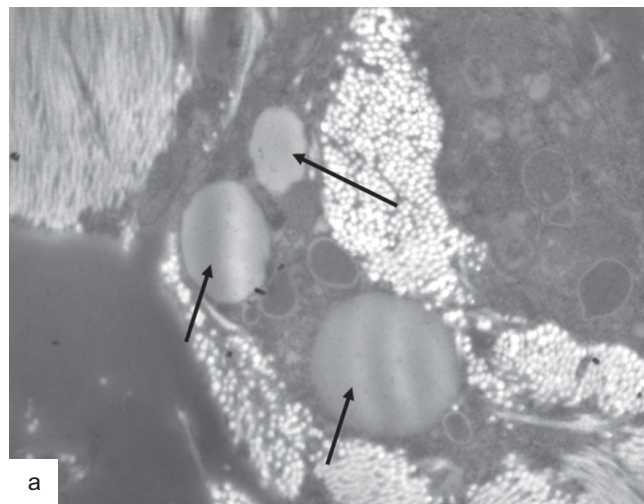


Рис. 1. Ультратонкие срезы хондроцитов суставного хряща у пациентов с некрозом головки бедра III стадии: а — коллагенизация матрикса хондроцита с накоплением в цитоплазме множественных крупных вакуолей у пациента Т.; б — разрыхление коллаген-эластического матрикса (в цитоплазме хондроцита одиночная крупная вакуоль) у пациента Т.; в — дистрофически измененный хондроцит (явление кариорексиса) у пациента Б.

и нарушением его клеточного обмена. Известно, что митохондрии хондроцитов принимают участие в активном транспорте кальция и минерализации внеклеточного матрикса. Выявленные изменения, на наш взгляд, отражают процесс нарушения выхода кальция из клетки, что приводит в дальнейшем к ее минерализации.

При исследовании биоптатов синовиальной оболочки обнаруживали очаги деструкции синовиальных клеток (рис. 2). Отмечены структурные признаки нарушения целостности капилляров (явление стаза), дислипидемия, изменения белкового и энергетического аппарата синовиоцитов: расширение цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи, набухание митохон-

дрий в фибробластоподобных (В-клетки) синовиоцитах.

Кроме того, визуализировались макрофагальные синовиоциты (А-клетки), содержащие значительное количество вакуолей и пиноцитозных везикул. На срезах также отмечали локальные участки, содержащие фрагменты клеточного материала, образующиеся, вероятно, в результате клазматоза.

В капиллярах и стенках сосудов синовиальной оболочки выявлены ультраструктурные нарушения, отражающие воспалительный процесс экссудативно-пролиферативного характера (рис. 3). Отмечались гемодинамические нарушения: явление стаза, коагуляционный тромбоз, разволокненность, отечность, гомогенность стенок сосудов. В отдельных случаях визуализировались периваскулярные

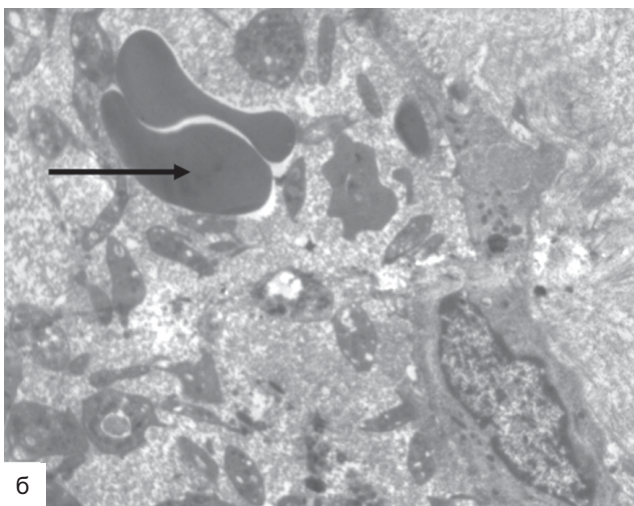
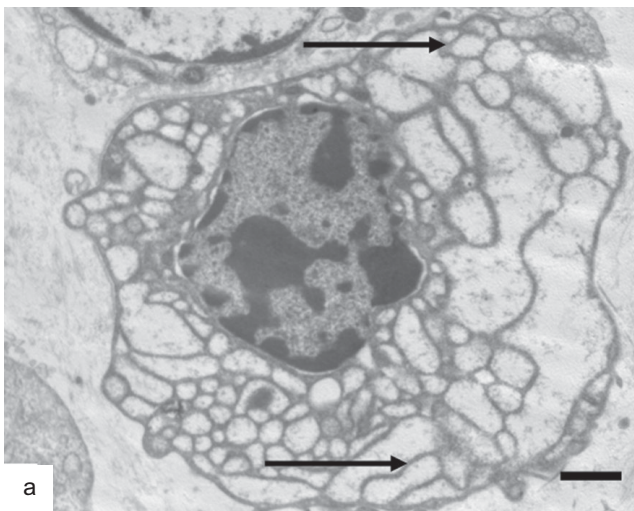


Рис. 2. Ультратонкие срезы клеток синовиальной оболочки тазобедренного сустава у пациентов с некрозом головки бедра III стадии: а — вакуолизация и гиперплазия мембран эндоплазматического ретикулума в цитоплазме синовиоцита у пациента Б.; б — стаз эритроцитов в просвете капилляра у пациента Щ.

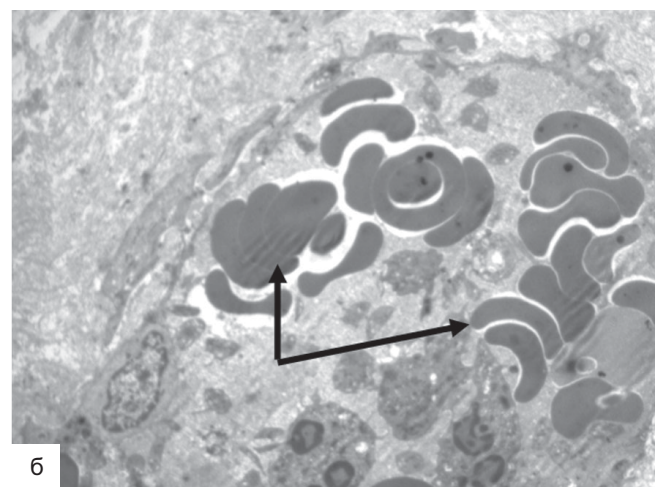
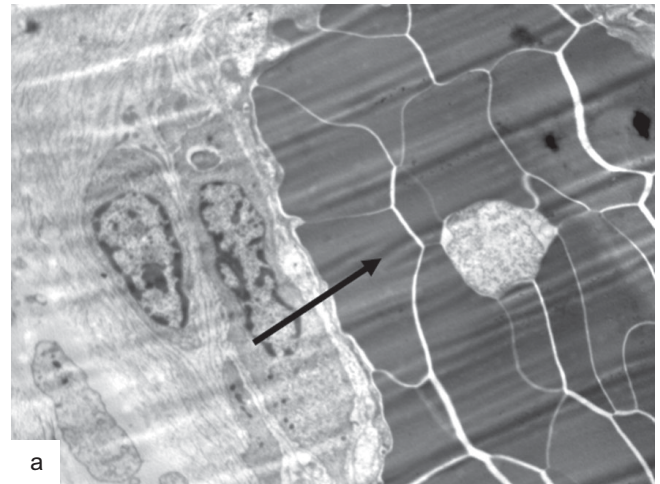


Рис. 3. Кровеносные капилляры синовиальной оболочки тазобедренного сустава, с некрозом головки бедра III стадии у пациента Щ.: а, б — изменения с явлением капиллярного стаза (накопление эритроцитов в просвете капилляра)

инфильтраты из лимфоидных клеток, эритроцитов, плазматических клеток и перидцитов. Цитоплазма эндотелиальных клеток или была уплотнена с накоплением осьmioфильных мелкозернистых структур, или, напротив, сохраняла отечность и более рыхлую структуру. В цитоплазме выявлялись множественные электронно-прозрачные вакуоли и скопления осьmioфильных гранул. Базальная мембрана (50—60 нм) была отечной, в отдельных участках не имела выраженной ультраструктурной организации.

Эти нарушения свидетельствовали о нарушении регионарной гемодинамики в синовиальной ткани и ее микроциркуляции с последующим присоединением элементов тканевой гипоксии.

Ультраструктурное исследование биоптатов позволило в 5 случаях верифицировать наличие бактериальных (*C. trachomatis*, *Mycoplasma sp.* и др.) и вирусных (вирусы семейства *Herpesviridae*) агентов. В 1 случае выявлены специфические маркеры, характерные для микоплазменной инфекции. В цитоплазме синовиоцитов (преимущественно А-клетки) визуализировались многочисленные не сливающиеся друг с другом везикулы в виде пузырей. В подобных образованиях обнаруживались частицы плеоморфной (100—200 нм), округлой (200—250 нм), овальной (200—300 нм), палочковидной (250—400 нм) форм. Среди них различались также тельца, ограниченные унитарной мембраной и имеющие плотный внутренний матрикс, заполненный гранулярным материалом. По описанным признакам возбудитель отнесен к представителям семейства *Mycoplasmataceae*.

В 4 других случаях в биоптате синовиальной оболочки отмечались морфологические изменения, характерные для альфа-герпетической инфекции. Эти признаки не соответствовали типичной цитопатологической картине, связанной с образованием внутриклеточных телец *Cowdry* типа А или ядер в виде «совиного глаза», но характеризовались сложным морфологическим симптомокомплексом. Отмечено очаговое нарушение целостности ядерной мембраны. В центральной части ядра визуализировались просветления, хроматин, как правило, располагался вдоль внутреннего слоя ядерной мембраны. У внутренней поверхности ядерной мембраны, а также в цитоплазме клеток прослеживались

скопления мелко- или крупнозернистого материала и обнаруживались электронно-плотные включения в виде «тутовой ягоды» с гранулярным материалом внутри. На срезах также визуализировались клетки с сильно увеличенным ядром и наличием в цитоплазме миелиноподобных структур в виде петель или узелков. Отмечено формирование отдельных частиц вируса герпеса в виде оболочечных и безоболочечных нуклеокапсидов размером 100—120 нм в цитоплазме синовиоцитов (рис. 4).

Клинические примеры. Пациент Я., 30 лет. Боли в суставах появились в мае 2014 г. Эффект консервативного лечения отсутствовал. Болевой синдром — 6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), клинический статус — 70 баллов по шкале Harris. В феврале 2015 г. выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) справа. Интраоперационно: коллапс головки бедра, выраженный синовит (рис. 4).

В исследованных образцах синовиальной оболочки и синовиальной жидкости в 2 случаях удалось выявить частицы, которые по своим ультраструктурным особенностям соответствовали внутриклеточным ретикулярным и внеклеточным элементарным частицам хламидий. Особенностью репродукции возбудителя является приобретение ядром характерной полулунной формы с формированием в цитоплазме репликативного комплекса с везикулярно-вакуолярными структурами.

Внутри некоторых клеток визуализировались отдельные преэлементарные электронно-плотные тельца диаметром 250—300 нм, ограниченные клеточной стенкой. Внутри протопласта таких частиц сохранялся мелкозернистый матрикс, в котором визуализировался компактный осьmioфильный нуклеоид.

Пациентка Г., 35 лет. Боли в суставах беспокоили с 2012 г. Диагноз остеонекроза головки и мышечка бедер установлен в 2013 г. Выполнялась серологическая диагностика крови и синовиальной жидкости. Выявлена хламидийная инфекция. Проведено противомикробное лечение. Клинически: болевой синдром — 6 баллов по ВАШ, клинический статус — 58 баллов по шкале Harris. После проведения противомикробной терапии выполнено ТЭТС справа и коленного сустава слева. Интраоперационно: коллапс суставной поверхности головки бедра и мышечка бедра,

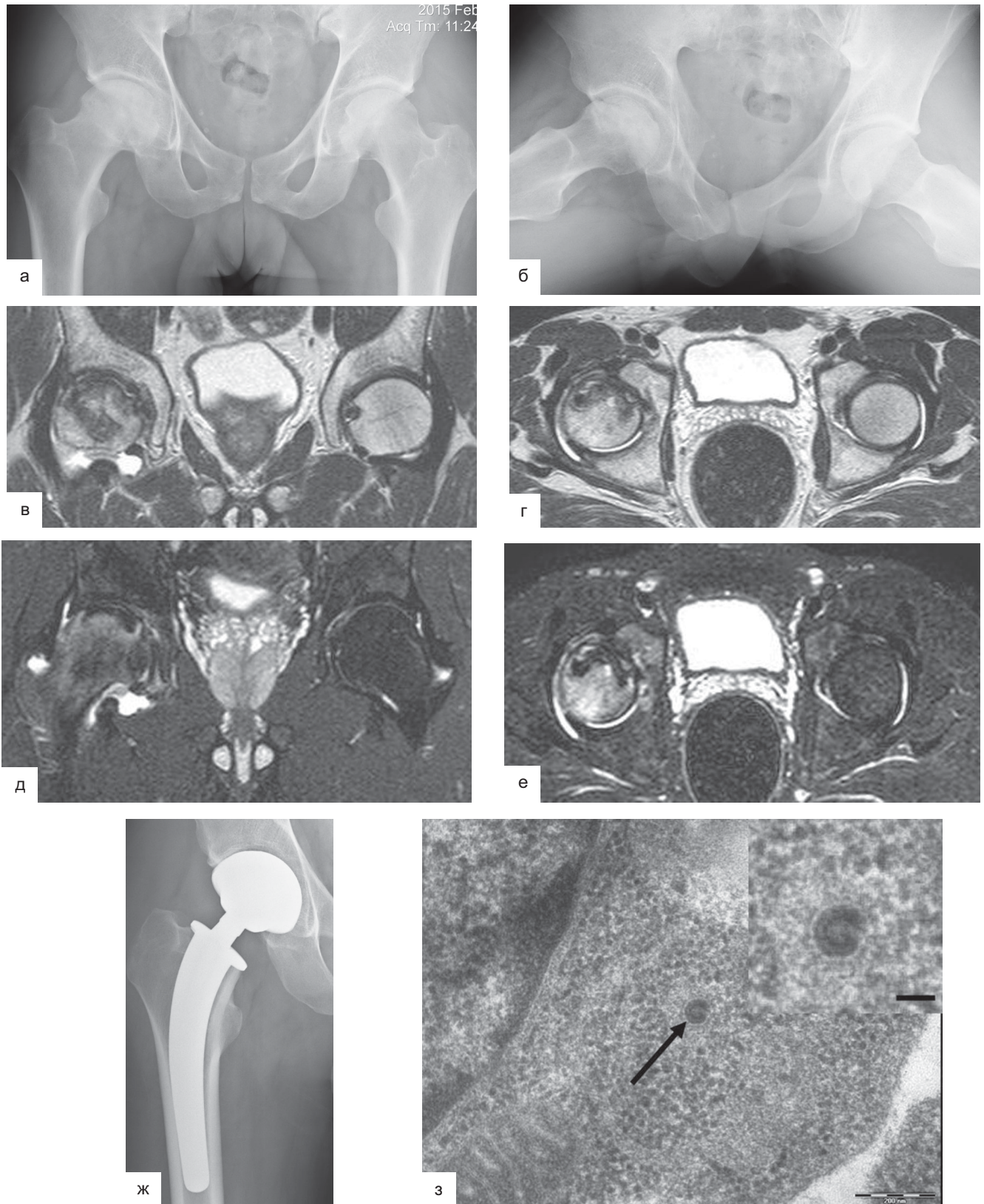


Рис. 4. Данные инструментального обследования пациента Я. с остеонекрозом головки бедра III стадии справа: а, б — рентгенография: признаки коллапса передневерхнего полюса головки бедра справа; в, г — МРТ T2-режим: деструкция хряща и субхондральной кости, синовит справа; д, е — МРТ STIR-режим: диффузный отек костного мозга головки справа, синовит; ж — рентгенография: ТЭТС справа; з — ультратонкий срез фибробластоподобного синовиоцита: маргинация и скручивание хроматина клеточного ядра, локализация частиц вируса герпеса в виде оболочечных нуклеокапсидов в цитоплазме синовиоцита. Масштабная шкала — 100 нм

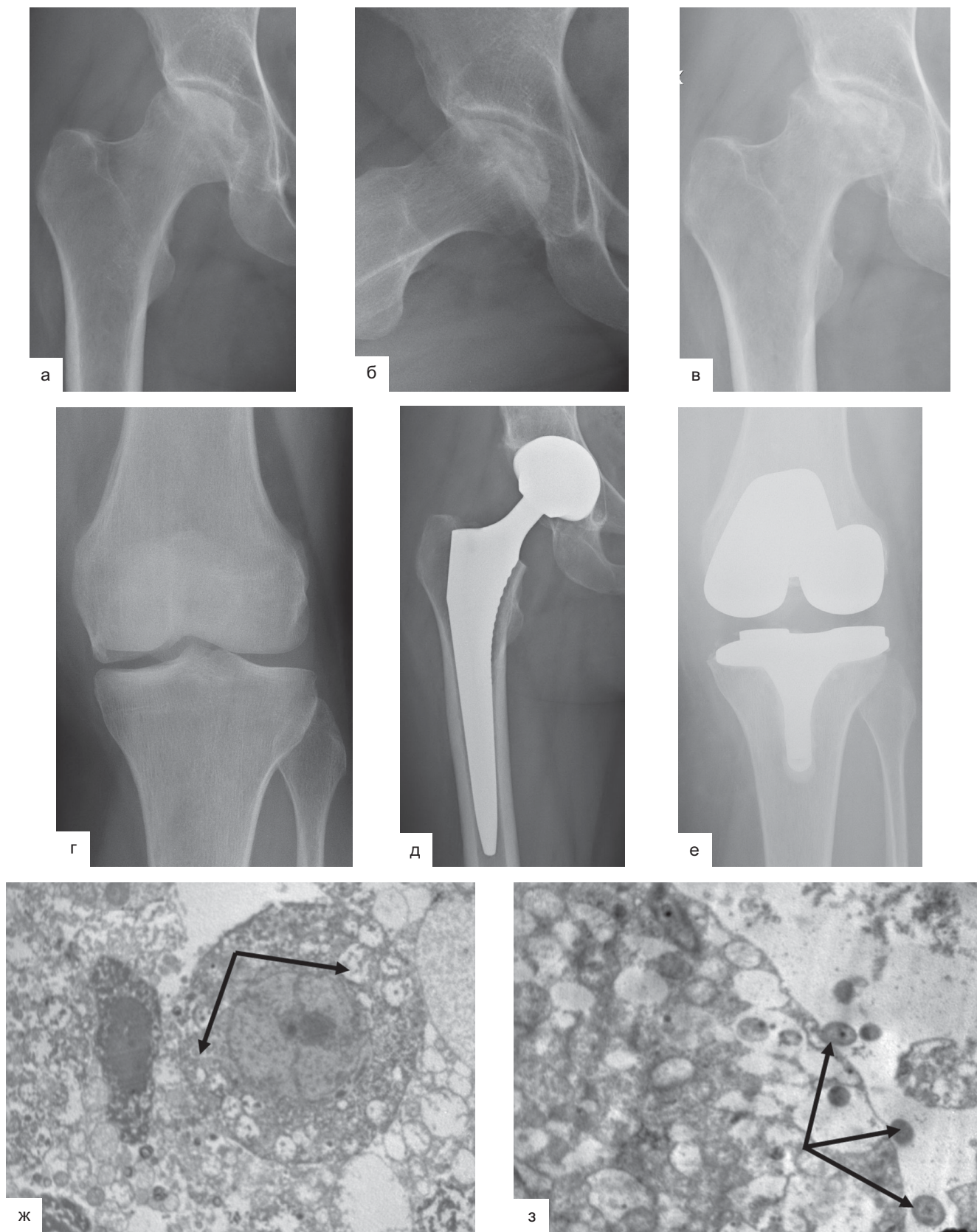


Рис. 5. Данные инструментального исследования пациентки Г. с остеонекрозом головки и мыщелка бедер (хламидиеиндуцированный): а, б, в, г — рентгенография: остеонекроз головки бедра справа в динамике и внутреннего мыщелка бедра слева: уплощение головки, секвестрация, перелом субхондральной кости пораженных участков; д, е — ТЭТС, ТЭКС; ж — формирование внутрицитоплазматических хламидийных включений в цитоплазме синовиоцита; з — выход в межклеточное пространство элементарных частиц *Ch. trachomatis*

выраженный синовит, дегенеративные изменения в тазобедренном и коленном суставах. Своевременное проведение противомикробного лечения позволило предупредить развитие инфекционных осложнений эндопротезирования в отдаленном периоде (рис. 5).

В ы в о д ы

1. Комплексный микробиологический анализ биологических субстратов (синовиальная жидкость, синовиальная оболочка и хрящевая ткань) у 26 (28,9%) из 90 обследованных лиц с аваскулярным некрозом головки бедренной кости нетравматического генеза выявил локальный асептический воспалительный процесс и наличие бактериально-вирусных антигенов и антител к ним.

2. Наиболее часто выявлялись маркеры герпесвирусной и хламидийной инфекций (у 22,2 и 14,4% обследованных соответственно). Молекулярно-биологическая идентификация возбудителя(ей), в частности *S. trachomatis*, ВПГ 1-го и 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ, в ткани тазобедренного сустава в совокупности с выработкой специфического локального иммунного ответа может свидетельствовать о диссеминации патогенов из первичных очагов инфекции.

3. Изменения хондроцитов и синовиоцитов отражают как процессы собственно дистрофии, так и внутриклеточные восстановительно-репаративные реакции в сохранившихся клетках, не вовлеченных в патологический процесс. Нарушения в синтезе коллагеновых волокон коррелируют с изменениями в ультраструктурной организации хондроцитов. Описаны патогномичные звенья, ведущие, вероятно, к нарушению хондроцитами продукции коллагенового матрикса, что позволяет охарактеризовать параметры развития дисбаланса в костно-хрящевой системе.

4. На основании проведенных исследований представлены доказательства того, что в локальных клеточных элементах костно-хрящевой ткани тазобедренного сустава в ряде случаев происходит развитие местного инфекционного процесса с активной репродукцией морфологически полноценных структурно-диффе-

ренцированных бактериально-вирусных патогенов. Эти данные указывают на необходимость использования этиотропной терапии для блокирования местного воспалительного процесса, что позволит получать более эффективные результаты при проведении органосохранного лечения остеонекроза головки бедра и позволит снизить риск расшатывания и перипротезной инфекции после эндопротезирования у пациентов с остеонекрозом головки бедра.

Контактная информация:

Мурзич Александр Эдуардович — к. м. н., зав. лабораторией патологии суставов и спортивной травмы. РНПЦ травматологии и ортопедии. Ул. Кижеватого, 60, корп. 4, 220024, г. Минск. Сл. тел. +375 17 212-32-88.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Э. М., Н. Н. П., А. В. Б. Сбор информации и обработка материала: А. Э. М., А. Н. А., Л. В. Р.

Статистическая обработка данных: А. Э. М., А. Н. А.

Написание текста: А. Э. М., А. Н. А.

Редактирование текста: А. В. Б., Н. Н. П., О. Л. Э.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Mont M. A. Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1995; 77(3): 459—74.
2. Shah K. N., Jones L. S., Rocine J., Aaron R. K. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2015; 8: 201—9.
3. Joshi A., Gomez-Mont Landerreche J. G. Nontraumatic causes of bilateral avascular necrosis of the femoral head: link between hepatitis C and pegylated interferon. *Acta Ortop. Mex.* 2015; 29(3): 172—5.
4. Blacksins M. F., Kloser P. C., Simon J. Avascular necrosis of bone in human immunodeficiency virus infected patients. *Clin. Imaging.* 1999; 23(5): 314—8.
5. Choi H. R., Steinberg M. E., Cheng Y. E. Osteonecrosis of the femoral head: diagnosis and classification systems. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2015; 39(8): 210—20.
6. Arbab D., Konig D. P. Atraumatic femoral head necrosis in adults. *Dtsch. Arz-tebl. Int.* 2016; 113: 31—8.
7. Valckenare C. Seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens in early rheumatoid arthritis: a case — control study. *Br. J. Rheumatol.* 1997; 36: 945—9.
8. Soroka N. F. Rheumatoid arthritis and *Chlamydia trachomatis*. *Clinitsist.* 2010; 1: 83—9. (in Russian)
9. ARCO (Association Research Circulation Osseous): committee on terminology and classification. *ARCO News.* 1992; 4: 41—6.
10. Harris W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1969; 5(4): 737—55.

Поступила 08.05.18.

Е. П. НАУМЕНКО

ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Цель исследования. Провести сравнительную оценку результатов ультразвуковых методов и определить их значимость в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материал и методы. В исследование включены 150 пациентов, находившихся под наблюдением в РНПЦ радиационной медицины и экологии человека с верифицированным диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» в стадии компенсации и декомпенсации и верифицированным диагнозом «ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения II—III функционального класса», составивших основную группу исследования. В контрольную группу вошли 30 здоровых пациентов.

Результаты. Установлено, что наличие СД 2-го типа у пациентов с ИБС приводит к более значительным изменениям структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, которые проявляются в уменьшении коронарного резерва, снижении деформации миокарда ($p < 0,001$), утолщении комплекса «интима — медиа» общих сонных артерий ($p < 0,001$) и дерегуляции эндотелийзависимой вазодилатации сосудов ($p < 0,001$).

Определено, что при диагностике ИБС у пациентов с СД 2-го типа хорошую диагностическую точность, высокую чувствительность и информативность имеет спекл-трекинг эхокардиография.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, ультразвуковые методы диагностики.

Objective. To carry out a comparative evaluation of the ultrasound diagnosis results and to assess their value in diagnosing coronary heart disease (CHD) in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. The study included 150 patients who were under care of Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology SI with a verified diagnosis of compensated or decompensated non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and verified diagnosis of coronary heart disease: stable angina on exertion of functional class II—III. Those persons formed the main study group. The control group consisted of 30 healthy patients.

Results. Presence of type 2 diabetes in patients with ischemic heart disease was found to lead to more significant changes in the cardiovascular system structural-and-functional state manifested in decreasing of the coronary reserve, reducing of myocardial deformation ($p < 0.001$), thickening of the intima-media complex of the common carotid arteries ($p < 0.001$) and dysregulating of the blood vessels endothelial-dependent vasodilation ($p < 0.001$). Speckle-tracking echocardiography was determined to be diagnostically accurate, highly sensitive, and informative for diagnosing CHD in diabetic persons.

Key words: coronary heart disease, type 2 diabetes, ultrasonic diagnostic methods.

HEALTHCARE. 2018; 9: 38—46.

DIAGNOSIS OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

E. Naumenko

Известно, что у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), существуют объективные трудности диагностики поражения сердечно-сосудистой системы. Это связано с мало-выраженной клинической симптоматикой стенокардии, которая проявляется безболевым ишемией миокарда или неспецифическими симптомами, такими как слабость, приступы удушья, аритмия [1, 2]. В результате классические признаки стенокардии у пациентов с СД наблюдаются уже при наличии выраженного поражения коронарной системы. В связи с этим актуальным представляется поиск неинвазивных инструментальных показателей, наиболее

точно отражающих наличие и степень выраженности изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД.

В проведенном ранее исследовании показателей углеводного, липидного обмена, функции эндотелия сосудов [3, 4] было установлено, что изменения лабораторных показателей у пациентов с ИБС на фоне СД носят более выраженный характер в сравнении с пациентами без СД.

Целью исследования являлась сравнительная оценка результатов ультразвуковых методов и определение их значимости в диагностике ИБС у пациентов с СД 2-го типа.

Материалы и методы

В одномоментное пассивное проспективное исследование включены 150 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет, находившихся в РНПЦ радиационной медицины и экологии человека. С учетом цели исследования пациентов распределители по группам следующим образом:

1-я группа — 50 (27,8%) пациентов с ИБС: стабильная стенокардия напряжения (СН) функционального класса (ФК) II—III;

2-я группа — 50 (27,8%) пациентов с ИБС: СН II—III ФК в сочетании с СД 2-го типа;

3-я группа — 50 (27,8%) пациентов с СД 2-го типа;

4-я группа (контроль) — 30 (16,6%) практически здоровых пациентов без ИБС и СД 2-го типа.

Диагноз ИБС верифицировали согласно критериям МКБ-10, рекомендациям Европейского научного общества кардиологов (2013), на основании данных анамнеза, коронароангиографии (КАГ), электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (эхоКГ), стресс-эхоКГ, лабораторных данных.

Диагноз СД 2-го типа верифицировали в соответствии с критериями МКБ-10, использовали классификацию СД, рекомендованную экспертами ВОЗ (1999—2013) на основании анамнеза, клинической картины, анализа амбулаторных карт пациентов, лабораторных данных. Стадию компенсации СД определяли по уровню гликированного гемоглобина в сыворотке крови, за нормальное значение принимали 4—6%.

Всем пациентам проводили клиническое и инструментальные исследования.

ЭхоКГ выполняли на аппарате VIVID 9 (General Electric, США). Структурные и гемодинамические показатели сердца оценивали в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском. Показатель «фракция выброса левого желудочка» (ФВ ЛЖ) рассчитывали по формуле Teichgolz:

$$\text{ФВ ЛЖ} = \frac{(\text{конечнодиастолический объем} - \text{конечносистолический объем})/\text{КДО}}$$

Методом спекл-трекинг эхоКГ (СТ-эхоКГ) изучали продольную сегментарную систолическую деформацию миокарда ЛЖ (ПССДМ ЛЖ) и продольную глобальную систолическую деформацию миокарда (ПГСДМ ЛЖ).

Определение толщины комплекса «интима — медиа» (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА)

проводили по задней относительно поверхности датчика стенке сосуда на 1,0—1,5 см проксимальнее бифуркации методом цветного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий на ультразвуковом аппарате VIVID 9.

Оценку функции эндотелия сосудов выполняли с помощью ультразвукового аппарата VIVID 9. Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии рассчитывали по общепринятой методике [4].

Для статистического анализа выполненных исследований создана база данных в среде EXCEL-2007, их дальнейшую статистическую обработку осуществляли с использованием STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Гипотезу о нормальности распределения изучаемых признаков проверяли при помощи W-теста Шапиро — Уилка. Использовали непараметрические методы статистической обработки. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проводили с помощью U-критерия Манна — Уитни, для множественных сравнений применяли H-тест Краскела — Уоллиса. Сравнение независимых групп по качественным признакам выполняли путем построения таблиц сопряженности и использовали критерий максимального правдоподобия χ^2 и точный двусторонний критерий Фишера.

Количественные значения изучаемых признаков представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Качественные показатели — в виде абсолютного числа наблюдений и доли (%) от общего числа пациентов по выборке в целом или в соответствующей группе. Расчет доверительных интервалов пороговых значений (95% ДИ) и сравнение параметров диагностической ценности разных показателей сердечно-сосудистой системы проводили с использованием ROC-анализа, реализованного в программе MedCalc v. 12.6.1.0. Для оценки клинической информативности показателей применяли метод логистической регрессии с использованием пакета SPSS версии 17.0.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [5—7].

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту ($p = 0,263$), полу ($p = 0,123$), длительности заболевания ИБС и СД 2-го типа ($p = 0,081$; $p = 0,479$ соответственно).

У пациентов с ИБС на фоне СД отмечалось более тяжелое течение стабильной стенокардии

по сравнению с пациентами без СД 2-го типа. У этих пациентов ССН ФК III встречалась значительно чаще ($p=0,005$).

По стадии компенсации СД 2-го типа в группе с сочетанной патологией пациентов в стадии декомпенсации было больше, чем в группе с СД 2-го типа ($p=0,001$).

По результатам КАГ определено, что у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии (ПМЖВЛКА) и правая коронарная артерия (ПКА) поражены в равной степени ($p=0,109$; $p=0,469$). Выявлены значимые различия по степени стенозирования огибающей ветви левой коронарной артерии (ОВЛКА) ($p=0,030$).

Поражение одной коронарной артерии в 1-й группе отмечалось у 20 (40%) пациентов, во 2-й — у 7 (14%) пациентов ($p=0,042$). Зарегистрировано поражение двух и более коронарных артерий в 1-й группе — у 30 пациентов (60%), во 2-й — у 43 (86%) ($p=0,042$).

Определено, что у пациентов при наличии СД 2-го типа чаще встречался дистальный тип поражения коронарного русла ($p=0,030$).

По данным стресс-эхоКГ, у пациентов с сочетанной патологией положительный результат пробы зарегистрирован в 33 (66%) случаях, что сопоставимо с пациентами 1-й группы — 25 (50%) ($p=0,108$). В 3-й и 4-й группах положительных результатов не зарегистрировано.

У пациентов с СД 2-го типа отрицательный результат пробы был у 30 (60%) пациентов, неинформативный — у 20 (40%).

По результатам ХМ ЭКГ определено, что группы значимо различались по продолжитель-

ности болевой (БИМ) и безболевой ишемии миокарда (ББИМ). В 1-й группе средняя продолжительность БИМ больше, чем во 2-й ($p>0,001$). У пациентов с ИБС и СД, наоборот, средняя продолжительность ББИМ выше, чем в 1-й группе ($p=0,019$). По суммарной продолжительности ишемии значимых межгрупповых различий не выявлено ($p=0,843$). Количество пациентов с БИМ в 1-й и 2-й группе значимо не различалось ($\chi^2=2,953$, $p=0,06$), у пациентов 3-й группы эпизодов БИМ и ББИМ не зарегистрировано.

Результаты и обсуждение

Результаты инструментальных методов исследования. Сравнительный анализ данных эхокардиографии. ЭхоКГ на данный момент является наиболее распространенным методом неинвазивной оценки функции миокарда ЛЖ.

По данным эхоКГ пациенты с ИБС на фоне СД и без диабета по линейно-объемным параметрам ЛЖ (рис. 1) — конечнодиастолическому размеру (КДР), конечносистолическому размеру (КСР), конечнодиастолическому объему (КДО), конечносистолическому объему (КСО) — были сопоставимы ($p>0,005$), но эти показатели были выше аналогичных по сравнению с контролем ($p<0,001$). Выявлено также увеличение КДО, КСР, КСО в 3-й группе по сравнению с 4-й ($p=0,026$; $p=0,003$; $p=0,026$).

При изучении массы миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) (рис. 2), индекса массы миокарда (ИММ ЛЖ) и относительной толщины стенок (ОТС) установлено, что во всех основных группах показатели

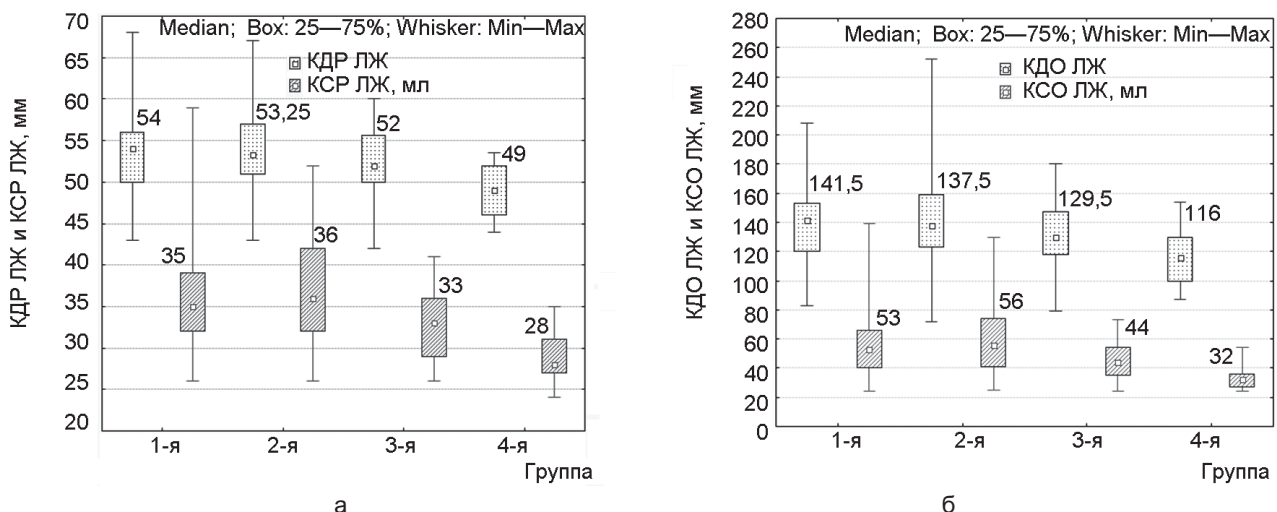


Рис. 1. Линейно-объемные параметры ЛЖ у пациентов по данным эхоКГ: а — КДР и КСР ЛЖ; б — КДО и КСО ЛЖ

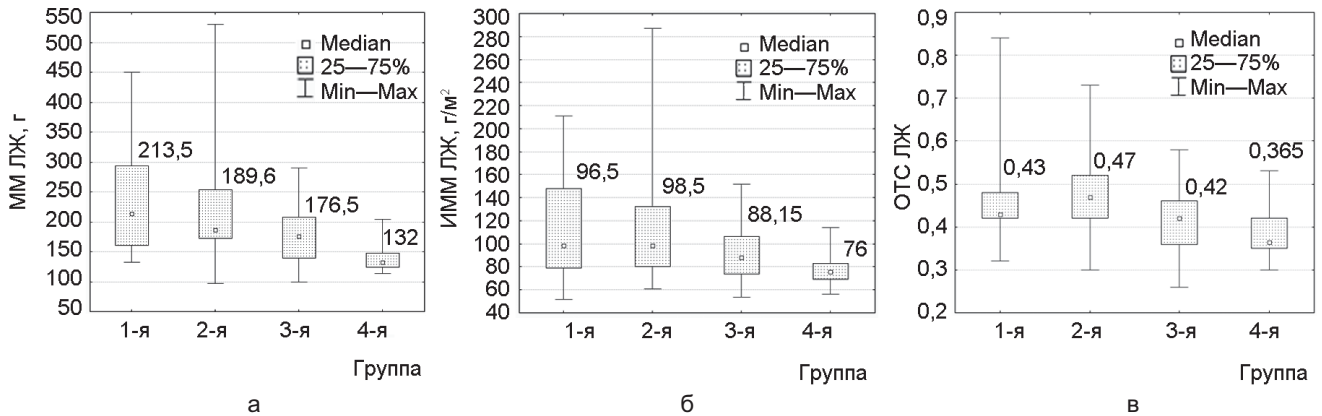


Рис. 2. Ультразвуковые показатели ремоделирования ЛЖ у пациентов: а — ММ ЛЖ; б — ИММ ЛЖ; в — ОТС ЛЖ

ММ ЛЖ и ИММ ЛЖ значительно больше по сравнению с контролем ($p < 0,001$). При этом они значительно выше в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й ($p < 0,001$, $p = 0,004$).

При анализе показателей, характеризующих систолическую функцию миокарда ЛЖ (рис. 3), выявлено, что ФВ у пациентов всех основных групп исследования значительно ниже по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Вместе с тем при сравнении основных групп было отмечено, что в 1-й и 2-й данный показатель ниже по сравнению с пациентами из 3-й группы ($p < 0,001$). Аналогичная закономерность получена для фракции систолического укорочения (ФУ). Индекс локальной сократимости миокарда (ИЛСМ) превышал нормальные значения в 1-й и 2-й группах обследуемых пациентов и был выше, чем в 3-й ($p < 0,001$, $p = 0,04$ соответственно). Это указывает на значимое снижение сократительной функции миокарда ЛЖ у пациентов, включенных в 1-ю и 2-ю группы наблюдения.

Основным показателем систолической функции ЛЖ является ФВ, однако присутствие двумерной эхоКГ технические ограничения обус-

ловливают большие внутрिलाбораторные и межлабораторные различия в оценке этого показателя [8].

В последние годы появилась возможность получения целостного представления о механике сокращения и расслабления различных зон миокарда при помощи методов оценки деформации миокарда [9]. Известно, что продольное укорочение ЛЖ в систолу происходит в основном за счет сокращения субэндокардиальных волокон миокарда, испытывающих наибольшее систолическое сжатие и имеющих худшее кровоснабжение, поэтому наиболее ранние доклинические изменения происходят именно в продольном, а не в радиальном или циркулярном направлении смещения миокарда. В подтверждение этого T. Biering-Sorensen и соавт. [10] в своем исследовании отметили, что систолическая продольная деформация миокарда ЛЖ осуществляется за счет субэндокардиальных слоев миокарда, поэтому при нарушении кровоснабжения определенной зоны продольная деформация ЛЖ является высокочувствительной в ранней диагностике ишемии миокарда.

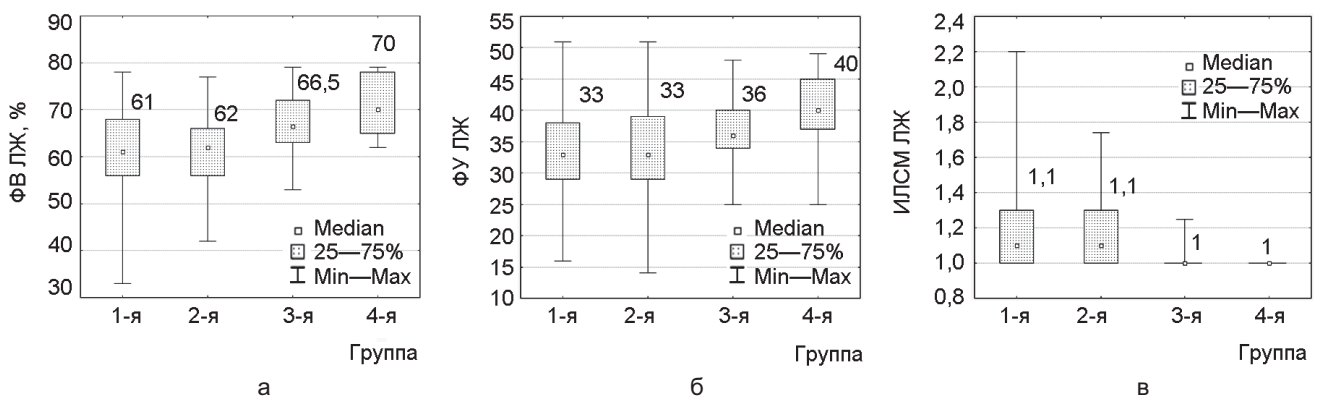


Рис. 3. Основные показатели систолической функции ЛЖ у пациентов по данным эхоКГ: а — ФВ ЛЖ; б — ФУ ЛЖ; в — ИЛСМ ЛЖ

В ряде клинических исследований [11—14] установлена прямая корреляционная связь между глобальной продольной систолической деформацией ЛЖ и гемодинамически значимым стенозированием коронарных артерий. Более того, T. Bierin-Sorensen и соавт. показали, что у пациентов со стабильной стенокардией глобальная систолическая продольная деформация миокарда является независимым предиктором ИБС [10].

Сравнительный анализ деформации миокарда. По результатам оценки деформации миокарда ПССДМ ЛЖ у пациентов 1-й и 2-й групп значимо ниже в сравнении с контролем ($p < 0,001$). В то же время данный показатель в группе с сочетанной патологией меньше, чем у пациентов с ИБС на уровне верхушечного сегмента перегородки ($p = 0,014$), верхушечного сегмента боковой стенки ($p = 0,038$), среднего и верхушечного сегментов задней стенки ($p = 0,043$, $p = 0,010$ соответственно), базального, среднего и верхушечного сегментов нижней стенки ($p = 0,003$, $p = 0,006$, $p = 0,022$ соответственно). У пациентов 3-й группы показатель ПССДМ ЛЖ значимо снижен на уровне 12 сегментов относительно контрольной группы ($p < 0,001$), а на уровне среднего и верхушечного сегментов боковой стенки ($p = 0,116$, $p = 0,126$ соответственно), базального сегмента задней стенки ($p = 0,053$), среднего сегмента передней стенки ($p = 0,130$) сопоставим с контролем.

При проведении сравнительного анализа ПССДМ ЛЖ (рис. 4) выявлено достоверное снижение этого показателя у пациентов основных групп наблюдения относительно контрольной

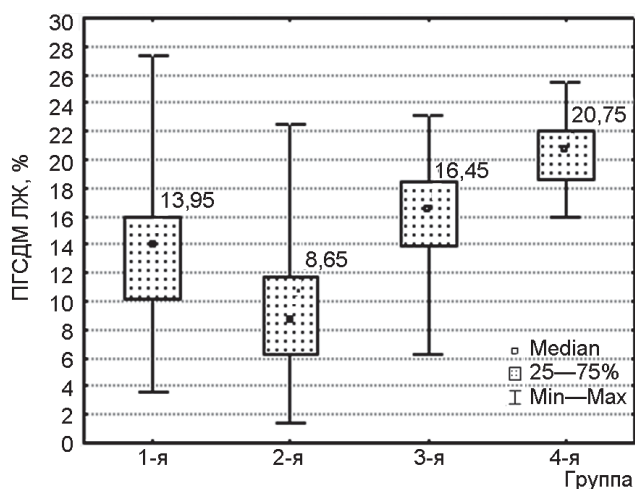


Рис. 4. Степень продольной глобальной систолической деформации миокарда

($p < 0,001$), однако значимо ниже данный показатель у пациентов 2-й группы относительно всех остальных групп ($p < 0,001$).

Установленный нами факт снижения продольной деформации у пациентов с СД заслуживает особого внимания, так как, по данным литературы [16], он описывается в качестве раннего маркера нарушения систолической функции миокарда.

У пациентов, страдающих диабетом на протяжении многих лет, развитие атеросклероза происходит бессимптомно [17, 18]. В связи с этим все большее значение придается выявлению атеросклеротического поражения на доклинической стадии. Одним из методов, позволяющих это сделать, является УЗИ ОСА с оценкой ТКИМ.

Сравнительный анализ оценки ТКИМ. Данные измерения ТКИМ ОСА (рис. 5) указывают, что наличие ИБС и СД приводит к увеличению ТКИМ ОСА по сравнению с пациентами, страдающими только одним из этих заболеваний, и контролем ($p < 0,001$). При этом наибольшая ТКИМ ОСА наблюдается у пациентов с сочетанной патологией (1,2 [1,0; 1,2] против 1,1 [0,9; 1,1] и 0,9 [0,76; 1,0]). Менее выраженное значимое увеличение ТКИМ выявлено у пациентов 2-й группы по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Аналогичным образом распределяется и частота встречаемости увеличения данного показателя в группах. Установлено, что у 42% пациентов с сочетанной патологией определено увеличение ТКИМ ОСА, что выше по сравнению с группами без сочетанной патологии ($p = 0,020$, $p = 0,003$ соответственно).

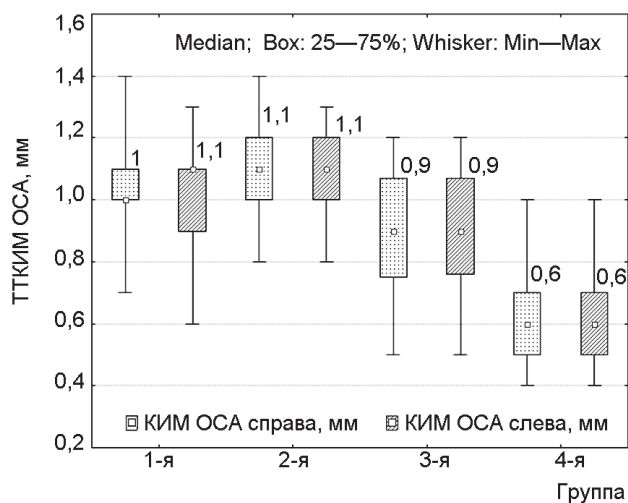


Рис. 5. Толщина комплекса «интима — медиа» общей сонной артерии у обследованных пациентов

В экспериментальных и клинических исследованиях получены многочисленные свидетельства о наличии эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с СД 2-го типа, которая является ключевым моментом в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20]. Учитывая мультифокальный характер поражения сосудов при СД, можно предположить, что у пациентов с ИБС и СД 2-го типа ЭД может быть полезна в оценке распространенности и степени поражения коронарных артерий.

В ряде исследований выявлено, что дисфункция эндотелия (ДЭ) — самый ранний этап в патогенетической цепи неблагоприятных событий от действия специфических факторов риска до развития клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД [18—23].

По мнению А. С. Аметова и соавт. [24], нарушение равновесия в системе образования вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов с одной стороны и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов с другой стороны может играть важную роль в снижении коронарного резерва у больных с ангиографически неповрежденными коронарными артериями. Однако ЭД имеет большое значение и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут привести к спазму, развитию бляшки и последующему разрыву ее поверхности [11]. В то же время связь между СД и патологией сосудов остается до конца неясной. Несмотря на это, считается, что потеря регуляторной способности эндотелия может лежать в основе развития всех макрососудистых осложнений СД [19].

Результаты пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии. Анализ результатов пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии (рис. 6) выявил, что показатель ЭЗВД достоверно ниже во всех основных группах относительно контрольной ($p < 0,001$). При этом наиболее низкий уровень ЭЗВД зарегистрирован у пациентов 1-й группы ($p < 0,001$), что свидетельствует о выраженном нарушении вазодилатации.

ЭЗВД плечевой артерии предоставляет данные косвенного характера и не дает возможности получить информацию о локальных разли-

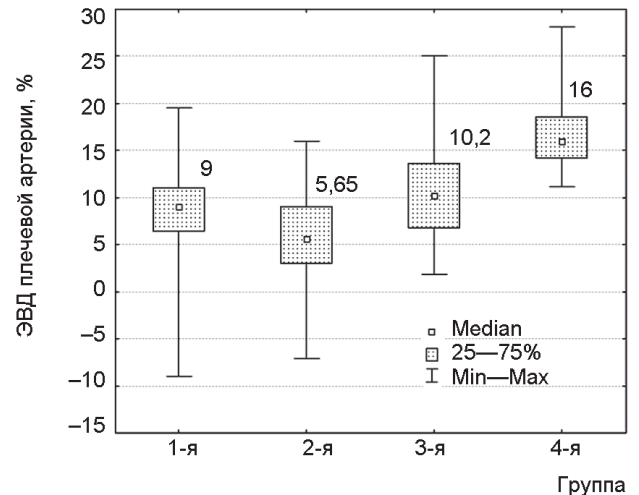


Рис. 6. Уровень эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у обследованных пациентов

чиях эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса в разных сосудистых регионах. В то же время наличие изменений в плечевой артерии, которая реже других подвергается атеросклеротическим изменениям, свидетельствует о том, что повреждение эндотелия носит системный характер.

По результатам ультразвуковых методов диагностики в каждом методе были выделены значимые показатели для определения наличия ИБС у пациентов с СД 2-го типа, и оценена диагностическая значимость методов. После установления пороговых значений показателей с помощью регрессионного анализа подсчитан балл путем умножения абсолютного значения соответствующего коэффициента регрессионного уравнения (β) на 100 и округления до целого числа. Полученные баллы использованы для создания итоговой шкалы. Оптимальный порог отсечения суммы баллов позволил определить диагностическую значимость методов, их чувствительность и специфичность. Диагностическая ценность ультразвуковых методов у пациентов с СД 2-го типа представлена в табл. 1.

В условиях достаточно высокой априорной распространенности ИБС (55,6%) большое значение имеют такие характеристики диагностического метода, как чувствительность, точность, ОППР, ОПОР, поскольку их высокие значения (низкие для ОПОР) соответствуют высокому проценту истинно положительных результатов, низкому проценту ложноотрицательных результатов и, соответственно, низкой вероятности «пропустить» заболевание.

Таблица 1

Диагностическая ценность ультразвуковых методов в диагностике ИБС у пациентов с СД 2-го типа

Диагностический критерий	ЭхоКГ (95% ДИ)	СТ-эхоКГ (95% ДИ)	ЭЗВД (95% ДИ)	ТКИМ (95% ДИ)
Чувствительность, %	71,0 (61,1—79,6)	91,0 (83,6—95,8)	76,0 (66,4—84,0)	80,0 (70,8—87,3)
Специфичность, %	71,0 (60,0—80,8)	68,7 (57,4—78,7)	68,6 (57,4—78,7)	71,2 (60,0—80,8)
Точность, %	83,9 (77,7—88,9)	90,0 (84,6—93,9)	77,6 (70,8—83,5)	76,7 (69,9—82,7)
ОППР	2,47 (1,7—3,6)	2,9 (2,1—4,1)	2,43 (1,7—3,4)	2,78 (1,9—4,0)
ОПОР	0,41 (0,3—0,6)	0,13 (0,07—0,20)	0,35 (0,2—0,5)	0,28 (0,2—0,4)
ППЦ, %	75,5 (65,6—83,8)	78,4 (70,0—85,7)	75,2 (65,7—83,8)	77,7 (68,4—85,3)
ОПЦ, %	66,3 (55,3—76,1)	85,9 (74,9—93,4)	69,6 (58,2—79,5)	74,0 (62,7—83,4)

На фоне высокой чувствительности (91,0%) СТ-эхоКГ обладает хорошей прогностической ценностью в диагностике ИБС и статистически значимо превосходит эхоКГ, ЭЗВД и КИМ ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно) (рис. 7).

ППЦ (78,4%) позволяет с высокой степенью вероятности подтвердить наличие ИБС у пациента с действительным его присутствием, в то время как ОПЦ (85,9%) способствует с высокой степенью вероятности исключению

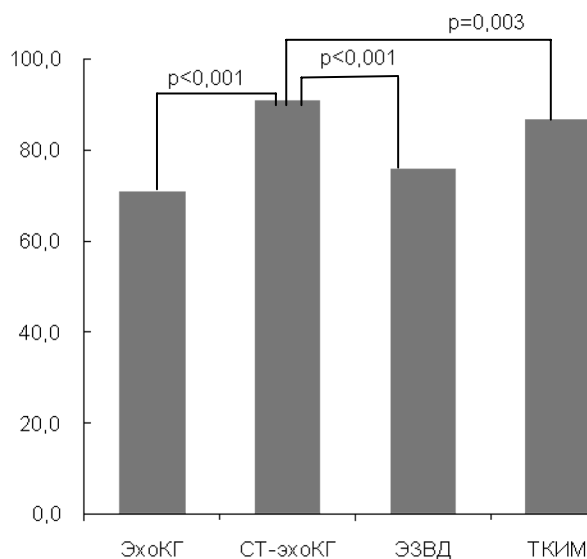


Рис. 7. Чувствительность ультразвуковых методов при выявлении ИБС у пациентов с СД 2-го типа

данного заболевания. Существенна также точность (90,0%) СТ-эхоКГ в выявлении ИБС.

Дополнительно точность диагностического метода оценивали через отношение правдоподобия. Отношение правдоподобия положительного результата — отношение вероятности получения положительного результата теста у пациента с заболеванием к вероятности такого же результата у пациента без заболевания. Отношение правдоподобия отрицательного результата — отношение вероятности получения отрицательного результата теста у пациента с заболеванием к вероятности такого же результата у пациента без заболевания.

Результаты сравнительного анализа диагностической ценности различных ультразвуковых методов в диагностике ИБС у пациентов с СД 2-го типа подтверждают и результаты ROC-анализа.

На рис. 8 приведено сравнение характеристических кривых эхоКГ, СТ-эхоКГ, ЭЗВД и ТКИМ.

Проведенный ROC-анализ показал отличные прогностические качества СТ-эхоКГ в диагностике ИБС (AUROC — 0,900).

Сравнительный анализ площадей под характеристической кривой показал, что прогностическая ценность СТ-эхоКГ в диагностике ИБС статистически значимо превосходит эхоКГ, ЭЗВД и ТКИМ ($p = 0,048$, $p = 0,002$ и $p = 0,006$ соответственно).

Таблица 2

Сравнительный анализ AUROC ультразвуковых методов диагностики ИБС у пациентов с СД 2-го типа

Метод	AUROC	95% ДИ	Z	p
ЭхоКГ	83,9	(77,7—89,0)	1,970	0,048
СТ-эхоКГ	90,0	(84,6—93,9)		
ЭЗВД	77,6	(70,8—83,5)	3,066	0,002
СТ-эхоКГ	90,0	(84,6—93,9)		
ТКИМ	76,7	(69,9—82,7)	3,422	0,006
СТ-эхоКГ	90,0	(84,6—93,9)		

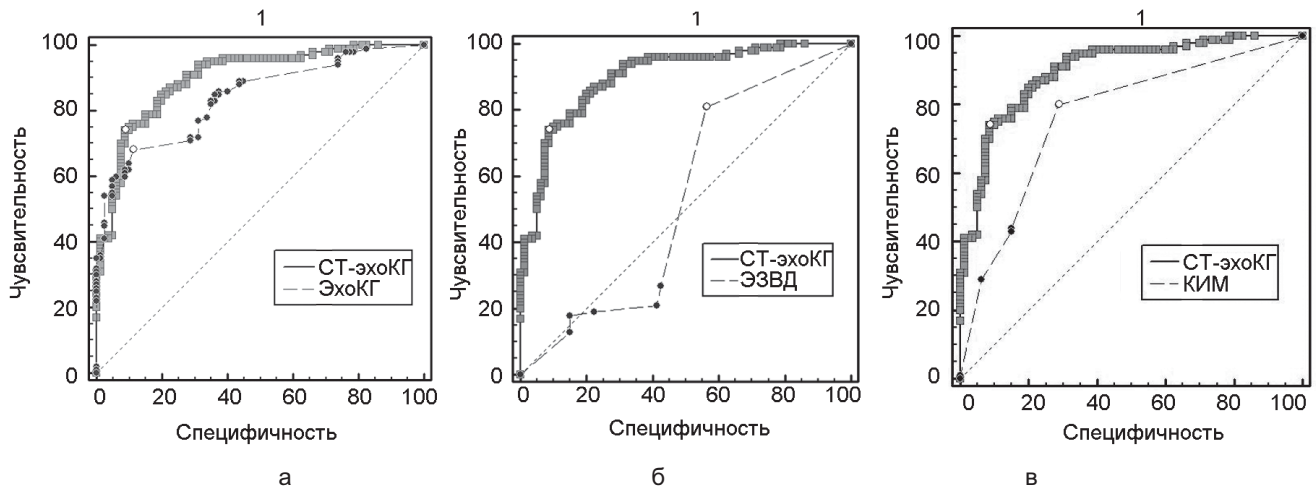


Рис. 8. Сравнительный анализ характеристических кривых эхоКГ и СТ-эхоКГ (а), ЭЗВД и СТ-эхоКГ (б), ТКИМ и СТ-эхоКГ (в)

Таким образом, СТ-эхоКГ более информативна при диагностике ИБС у пациентов с СД 2-го типа.

Выводы

1. Наличие СД 2-го типа у пациентов с ИБС способствует значительным изменениям структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, которые проявляются в уменьшении коронарного резерва, снижении деформации миокарда ($p < 0,001$), утолщении комплекса «интима — медиа» общих сонных артерий ($p < 0,001$) и дисрегуляции эндотелийзависимой вазодилатации сосудов ($p < 0,001$).

2. Спекл-трекинг эхокардиография более информативна при диагностике ИБС у пациентов с СД 2-го типа, имеет хорошую диагностическую точность, высокочувствительна.

Контактная информация:

Науменко Елена Петровна — отделение функциональной диагностики.
Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека.
ул. Ильича, 290, 246040, г. Гомель.
Сл. тел. +375 232 38-96-42.

Конфликт интересов отсутствует

REFERENCES

1. Pyorala K., Laakso M., Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabet. Metab. Rev.* 1987; 3. 2: 463—524.
2. Betteridge D. J. Epidemiology of the cardiac complications of type 2 diabetes mellitus. *Medicographia.* 2001; 23: 95—9.
3. Naumenko E. P., Korotayev A. V., Adzerikho I. E., et al. Importance of laboratory indicators in diagnosis of coronary heart disease at patients with diabetes 2 types: Materials

scientific and practical conference with international participation "The 11th School of the Practical Cardiologist". Minsk; 2016: 891. (in Russian)

4. Naumenko E. P., Adzerikho I. E. Comparative analysis of indicators of carbohydrate exchange, functioning of vascular endothelium, lipidic range at patients with coronary heart disease combined with diabetes 2 types. *Healthcare.* 2018; 2: 5—12. (in Russian)

5. Corretti M. C., Anderson T. J., Benjamin E. J., et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 257—65.

6. Glyants S. *Medico-Biological Statistics.* Moscow: Practice; 1999: 459 s. (in Russian)

7. Petri A., Sebin K. *Evident Statistics in Medicine.* Moscow: GEOTAR-MED; 2003. (in Russian)

8. Halafyan A. A. *STATISTICA 6. Statistical analysis of data.* Moscow: LLC Bingom-Press; 2007. (in Russian)

9. Alyokhin M. N. Ultrasonic techniques of assessment of myocardium deformation and their clinical value. Two-dimensional tracking of gray scale spots on the myocardium ultrasonic image in assessing deformation and twisting (lecture 2). *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika.* 2011; 3: 107—20. (in Russian)

10. Biering-Sorensen T., Hoffmann S., Mogelvang R., et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ. Cardiovasc. Imag.* 2014; 7(1): 58—65.

11. Anwar A. M. Accuracy of two-dimensional speckle tracking echocardiography for the detection of significant coronary stenosis. *J. Cardiovasc. Ultrasound.* 2013; 21(4): 77—182.

12. Bax J. J., van der Wall E. E. Assessment of coronary artery disease in patients with (a) symptomatic diabetes. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 631—2.

13. Hare J. L., Brown J. K., Leano R. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am. Heart. J.* 2009; 158. 2: 294—301.

14. Dluhy R. G., McMahon G. T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(24): 2630—3.
15. Sokolov E. I. *Diabetic Heart*. Moscow: Meditsina; 2002. 416 s. (in Russian)
16. Golubyatnikova G. A. IHD at diabetes. *Endokrinologicheskiye problemy*. 2008; 4: 48—69. (in Russian)
17. Sun J. P., Niu J., Chou D., et al. Alterations of regional myocardial function in a swine model of myocardial infarction assessed by echocardiographic 2-dimensional strain imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2007; 20(5): 498—504.
18. Buvaltsev V. I. Endothelium dysfunction as new concept of IHD prevention and treatment. *Mezhdunarodny meditsinsky zhurnal*. 2001; 3: 202—8. (in Russian)
19. Tatarchenko N. V., Pozdnyakova N. V., Dudukina E. A., Morozova O. I. Complex assessment of episodes of ischemia and vasomotor function of vascular endothelium at patients with diabetes type 2. *Kardiologiya*. 2007; 4: 28—31. (in Russian)
20. Shestakova M. V. Endothelium dysfunction — the cause or the complication of the metabolic syndrome? *Russky meditsinsky zhurnal*. 2001; 9: 22—6. (in Russian)
21. Jambrik Z., Venneri L., Varga A., et al. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2004; 148(4): 684—9.
22. Kotb N. A., Gaber R., Salah W., et al. Relations among glycemic control, circulating endothelial cells, nitric oxide, and flow mediated dilation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* 2012; 120(8): 460—5.
23. Lang R., Bierig M., Devereux R., et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr.* 2006; 7: 79—108.
24. Ametov A. S., Kurochkin I. O., Zubkov A. A. Diabetes and cardiovascular diseases. *Russky meditsinsky zhurnal. Endokrinologiya*. 2014; 13: 943—58. (in Russian)

Поступила 29.05.18.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Аминодова И. П. Рецидивирующая дисплазия шейки матки: факторы риска, коррекция лечебной тактики, реабилитация / И. П. Аминодова, Л. В. Посисеева // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*.— 2017.— Т. 17, № 6.— С. 67—72.

Андреева Н. Л. Планирование, ведение беременности и родоразрешение пациенток с онкологическими заболеваниями: учеб.-метод. пособие / Н. Л. Андреева; Белорус. мед. акад. последиплом. образования.— Минск: БелМАПО, 2016.— 35 с.

Бежанова Е. Г. Возможности хирургического стадирования рака шейки матки / Е. Г. Бежанова, И. В. Берлев // *Опухоли женской репродуктивной системы*.— 2017.— № 1.— С. 34—40.— Библиогр.: 41 назв.

Буланов М. Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций: в 2 ч. Ч. 2 / М. Н. Буланов.— 4-е изд.— М.: Видар-М., 2017.— 509 с.

Винокурова С. В. Опухоли человека, ассоциированные с вирусами папиллом / С. В. Винокурова, М. М. Давыдов // *Онкогинекология*.— 2017.— № 2.— С. 12—20.

Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике гистологического типа рака шейки матки на дооперационном этапе / Е. В. Тарачкова [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы*.— 2016.— № 2.— С. 60—69.— Библиогр.: 15 назв.

Вторичная профилактика рака шейки матки / С. И. Роговская [и др.] // *Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности*.— 2016.— № 1.— С. 70—76.

Выявление сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки / А. Л. Чернышова [и др.] // *Сибир. онкол. журн.*— 2018.— № 1.— С. 82—91.

Дозоинтенсивная неоадьювантная химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки: опыт и перспективы / И. В. Берлев [и др.] // *Вопр. онкологии*.— 2017.— Т. 63, № 4.— С. 614—621.— Библиогр.: 18 назв.

Дубровина С. О. Первичная и вторичная профилактика рака шейки матки (по материалам рекомендаций американского общества клинической онкологии, март 2017) / С. О. Дубровина // *Consilium Medicum*.— 2017.— Т. 19, № 6.— С. 66—71.

Жук Е. Г. Критерии метастатического поражения лимфатических узлов при раке шейки матки по данным магнитно-резонансной томографии / Е. Г. Жук, И. А. Косенко // *Сибир. онкол. журн.*— 2017.— № 1.— С. 14—22.— Библиогр.: 16 назв.

Заболевания шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека у женщин с аутоиммунными заболеваниями. Вакцинопрофилактика / В. Н. Прилепская [и др.] // *Акушерство и гинекология*.— 2016.— № 5.— С. 44—48.— Библиогр.: 40 назв.



РАК ШЕЙКИ МАТКИ: ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ РЕШЕНИЯ

С. А. Красный, заместитель директора по науке РНПЦ им. Н. Н. Александрова, член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор:

— Четыре года назад в редакции журнала «Здравоохранение» уже проходил круглый стол, посвященный раку шейки матки. За это время произошли некоторые изменения. Проблема онкологических заболеваний в республике стоит достаточно остро, как и в большинстве развитых стран мира. В 30 странах онкологические заболевания в структуре смертности вышли на первое место, обогнав сердечно-сосудистые. В первую очередь это связано с успехами кардиологии. В Беларуси в структуре смертности пока лидируют сердечно-сосудистые заболевания, но тенденция такова, что уровень смертности от онкологических заболеваний будет нарастать. В нашей стране выявляется в среднем 50—51 тысяча новых случаев злокачественных опухолей в год, но с каждым годом эта цифра увеличивается на тысячу. Рак шейки матки не входит в число лидеров среди злокачественных опухолей как по заболеваемости, так и по смертности, но в то же время это довольно серьезная проблема.

Ольга Павловна, пожалуйста, расскажите об эпидемиологии рака шейки матки в Беларуси.

О. П. Матылевич, ведущий научный сотрудник лаборатории онкогинекологии хирургического отдела РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, кандидат медицинских наук:

— Представлю сведения Белорусского канцер-регистра об основных тенденциях заболеваемости раком шейки матки за период 2008—2017 гг. В структуре заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями (исключая базально-клеточный рак кожи) рак шейки матки занимает 7-е ранговое место после рака молочной железы, колоректальной зоны, тела матки, желудка, щитовидной железы и яичников. За рассматриваемый период число вновь выявляемых случаев рака шейки матки оставалось стабильным и в среднем составляло около 1000 новых случаев в год: 956 случаев в 2008 г. и 967 — в 2017-м. К тому же в 2 раза увеличилось число вновь выявляемых случаев преинвазивного рака шейки матки (карциномы *in situ*): с 843 случаев в 2008 г. до 1700 — в 2017-м. Среди белорусок, находящихся в трудоспособном возрасте, рак шейки матки диагностируется в 55% случаев, карцинома *in situ* — в 84%. В республике пик заболеваемости раком шейки матки при сравнении двух пятилетних периодов 2008—2012 и 2013—2017 гг. сместился с возрастной группы 50—54 года в более молодую — 45—49 лет. В целом, заболеваемость раком шейки матки за последние 10 лет остается стабильной, стандартизованный показатель в 2017 г. составил 13,0 на 100 000 женского населения. Стандартизованный показатель смертности снизился с 4,9 на 100 000 женского населения в 2008 г. до 3,9 в 2017 г., а отношение смертности к заболеваемости в 2017 г. составило 30,0% (в сравнении с 37,4% в 2008 г.), что свидетельствует о по-

вышении эффективности противоопухолевой терапии. Однако при сравнении частоты диагностики местнораспространенного рака шейки матки (III—IV стадии) в двух указанных пятилетних периодах наблюдается увеличение этого показателя с 24,6 до 33,0%, что свидетельствует об острой необходимости совершенствования скрининга данного заболевания.

С. А. Красный:

— Мы видим, что за последние 10 лет заболеваемость не снижается, увеличилось число запущенных случаев, несмотря на то, что удалось немного снизить уровень смертности от рака шейки матки. Поэтому целесообразно поговорить об этиологии заболевания и причинах, по которым сохраняется относительно неблагоприятная эпидемиологическая ситуация.

С. А. Мавричев, зав. лабораторией онкогинекологии РНПЦ им. Н. Н. Александрова, кандидат медицинских наук:

— Рак шейки матки — одна из немногих опухолей, о которой мы знаем практически все: причины возникновения и процесс развития, формы протекания, достаточно длительный предраковый период. В мире есть две тенденции эффективной профилактики этого заболевания. Одна из них — скрининг рака шейки матки, который был внедрен в 60-е годы прошлого века в Скандинавских странах. Но время не стоит на месте. В 2008 г. Харольд цур Хаузен за открытие связи вируса папилломы человека (ВПЧ) 16-го типа с заболеваемостью раком шейки матки получил Нобелевскую премию. После этого открытия начались масштабные исследования по созданию вакцины против ВПЧ, которыми занимались три академических института в США и один в Австралии. Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин ВОЗ, проанализировав все случаи нежелательных реакций, пришел к выводу, что вакцина совершенно безопасна и частота осложнений не превышает количество случаев при использовании плацебо. Несмотря на это, в мире быстро появились противники вакцинации, которые через социальные сети растиражировали информацию об отдельных случаях осложнений, сформировав тем самым негативное отношение к данной процедуре. Это привело к тому, что в Дании и Японии официальная программа по вакцинации была приостановлена. В настоящее время известны две старые вакцины — бивалентная и квадριвалентная. Совсем недавно была создана девятивалентная вакцина (9vHPV, «Гардасил 9»). Она одобрена FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США) и ЕМО. Надеюсь, девятивалентная вакцина скоро появится и в Беларуси.

С. А. Красный:

— Бивалентная и квадριвалентная вакцины не перекрывают 5 доминирующих типов вирусов, распространенных в Беларуси. Способна ли на это девятивалентная вакцина?

Д. В. Бурьяк, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Считается, что девятивалентная вакцина обладает профилактическим эффектом в отношении 7 онкогенных, в том числе наиболее распространенных в Беларуси, и 2 неонкогенных типов ВПЧ. Кроме того, в нашей стране изменилось и количество доз вакцинации. Раннее считалось, что необходимы три дозы, но проведенные исследования доказали, что достаточно двух. Именно такую дозировку рекомендует ВОЗ, и теперь эта рекомендация внесена в официальную инструкцию к вакцине, что делает ее дешевле. В настоящее время в США ведется исследование, которое инициировал директор института общественного здоровья Национального института рака, по повышению эффективности однократного вакцинирования. Набрано уже более 20 000 женщин. Это исследование поддерживает фонд Билла Гейтса. В 2017 г. была опубликована статья индийских авторов, в которой приводятся результаты первого опыта вакцинации одной дозой: напряженность иммунитета ниже, чем при двукратной и трехкратной вакцинации, но соответствует пороговому уровню, который необходим, чтобы предотвратить инфицирование.

С. А. Красный:

— Вакцинирование двумя или тремя дозами пока что недоступно для Беларуси из-за высокой стоимости, но если будет доказана эффективность вакцинации одной дозой, тогда назреет необходимость вернуться к этому вопросу. Сегодня появляются исследования, доказывающие, что есть смысл вакцинировать и мальчиков, так как ВПЧ, помимо рака шейки матки, вызывает еще целый ряд злокачественных опухолей — полости рта, гортани. Какова распространенность инфицирования ВПЧ? Достаточно ли для возникновения рака шейки матки однократного инфицирования?

Д. В. Бурьяк:

— Среди женщин репродуктивного возраста (19—29 лет) в Беларуси и соседних странах распространенность ВПЧ составляет 30—35% от общего количества населения. Учитывая то, что раком шейки матки болеют 13 женщин на 100 000, а распространенность вируса в 3 раза больше, то, вероятно, одного вируса недостаточно, чтобы вызвать рак. Тканевую трансформацию вызывает только продуктивная ВПЧ-инфекция. Если вирус проник в ядро клетки и запустились его онкогены E6 и E7 на транскрипцию, продуцируется белок E6, который блокирует белок внутриклеточной противоопухолевой защиты p53. Соответственно, E7 блокирует белок ретинобластомы (Rb), за счет чего начинают синтезироваться другие белки — циклины, которые подталкивают клетку к пролиферации. При этом клетка, инфицированная ВПЧ, теряет способность к апоптозу и приобретает способность к неограниченному делению, из-за чего возникает мутация и увеличиваются шансы на клонирование опухолевых клеток.

Для диагностики и лечения очень важны скрининговые инструменты, которые позволили бы показать, что данная пациентка является только носителем вируса, а у другой уже идет процесс опухолевой трансформации. Встречаемость ВПЧ-инфекции составляет 35% — это достаточно большая цифра, в то же время очень хоте-

лось бы сократить группу риска развития предопухолевых заболеваний шейки матки.

С. А. Красный:

— С какого возраста необходимо осматривать женщин? Какие методы позволяют выявлять предопухолевые состояния?

П. С. Русакевич, профессор кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО, доктор медицинских наук:

— Занимаюсь диагностикой и лечением предопухолевых заболеваний шейки матки доброкачественного и предракового характера с 1991 г. Казалось бы, такие состояния и заболевания органа достаточно изучены, зона поражения на эктоцервиксе почти всегда доступна для визуальной оценки, современные методы диагностики и лечения доступны для применения, а количество пациенток с запущенным раком шейки матки из года в год не уменьшается. Я прихожу к выводу, что вся моя работа по обучению врачей правильному диагностическому и лечебному менеджменту, проводимая на протяжении почти 30 лет, не дала своих результатов — ни в снижении частоты самого рака шейки матки, ни ее запущенных форм.

Здесь нужны другие подходы и стратегия, а не оптимизация лечебно-диагностического процесса. Поэтому в Республике Беларусь остро стоят вопросы, касающиеся проведения как первичной (ВПЧ-вакцинация), так и вторичной (скрининг, диагностика, выявление и своевременное лечение предрака шейки матки) профилактики рака шейки матки. Это связано со многими факторами (широкое распространение ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), 80%-я вероятность заражения женщины вирусами в период ее сексуальной жизни, отсутствие виремии, низкий уровень естественной защиты организма от ВПЧ и необходимость обеспечения защиты от него всю жизнь, распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний при сниженной иммунной защите).

Перед организацией и проведением скрининга рака шейки матки необходимо сделать особый акцент на женщинах, которые не посещают гинеколога вообще или посещают крайне редко, и у них впоследствии он развивается. Во вторичной профилактике цервикального рака перед скринингом целесообразно провести аудит всех женщин с запущенными формами рака шейки матки. Это позволит, с одной стороны, сформировать группу риска, а с другой — выявить ошибки врачей акушеров-гинекологов, допускаемые при ведении пациенток с измененной шейкой матки доброкачественного и предракового характера. Соответственно будут внесены коррективы и в последипломное обучение врачей на курсах повышения квалификации (лекции, семинары, практические занятия, телемедицина и т. д.).

Теперь в отношении организации скрининга рака шейки матки. Общеизвестно, что скрининг будет более эффективным, если разумно подойти к выбору стратегии и первичного скринингового инструмента (например, это может быть Папаниколау-тест — обычный или на жидкостной основе, ВПЧ-тестирование, ко-тестирование либо другое). В США скрининг рака шейки матки с 2012 г. проводится по узаконенной системе — руководству ряда американских обществ (ACS/ASCCP/ASCP). В Европейском союзе с 2015 г. начали проводить популяционный скрининг предрака и рака шейки

матки, инициальным тестом которого является ВПЧ-тестирование. Нам есть, что взять в пример, главное — выбрать наиболее рациональное и приемлемое для нашей страны с учетом экономических реалий. Вместе с тем нужно помнить, и об этом было сказано на ежегодном конгрессе EUROGIN по ВПЧ-инфекции в Праге в 2012 г., что не существует метода, который дал бы стопроцентную гарантию выявления патологического процесса при скрининге или гинекологическом осмотре. Кроме того, не существует метода, который точно предсказал бы поведение ВПЧ в организме и вероятность развития неоплазии.

В новых условиях методы рутинной онкологической диагностики предрака и рака шейки матки остались прежними, хотя и немного улучшились. В сложных дифференциально-диагностических случаях появилась возможность использовать ряд новых методов, таких как оценка биомаркеров: инкопорированные белки (p16, p53), маркеры пролиферации (Ki-67). Они позволяют определить тактику ведения пациенток. Вышеуказанный иммуноцитохимический, а при необходимости и иммуногистохимический, анализ сложных случаев поражения шейки матки в диагностическом и лечебном аспекте в Республике Беларусь уже доступен и выполняется в медицинских центрах (например, «Синэво» и др.).

Опираясь на новые доступные методики детекции (обнаружение) ВПЧ ВКР, было доказано, что белорусские женщины являются носителями в гениталиях ДНК не одного генотипа ВПЧ ВКР (например, 16-го и 18-го типов), а в среднем 2—3 и в ряде случаев даже 4 генотипов с разной вирусной нагрузкой. Вместе с высокой распространенностью ВПЧ-инфекции, о которой говорил доцент Д. В. Бурьяк, в республике назрела необходимость проведения скрининга рака шейки матки не по традиционной (или жидкостной) цитологии (Папаниколау-тест, или Пап-тест), а по применению в качестве инициального теста скрининга — обнаружения ДНК ВПЧ ВКР (ВПЧ-тест) или даже ко-тестирования (комбинация ВПЧ-теста и цитологии). Это, конечно, дороже, но более эффективно, о чем свидетельствуют мировые данные. Ведь не зря Европейский союз уже с 2015 г. в большинстве своих стран рекомендует проведение такого скрининга.

Бивалентная и квадριвалентная ВПЧ-вакцины общеизвестны, и их эффективность уже доказана в мире. Они позволяют выработать стойкий иммунитет к ВПЧ-инфекции и ассоциированным заболеваниям в 70—95% случаев, независимо от вида вакцины. Вместе с тем не следует забывать о появившихся новых современных веяниях в отношении профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений путем ВПЧ-вакцинации новой девятивалентной вакциной (9vHPV).

Так, известно, что 10 декабря 2014 г. FDA (США) утвердило (лицензировало) к применению девятивалентную ВПЧ-вакцину (9vHPV) у женщин в возрасте от 9 до 26 лет и у мужчин в возрасте от 9 до 15 лет. А уже в феврале 2015 г. американский Консультативный комитет по практике проведения иммунизации (Advisory Committee on immunization practice, ACIP) принял документ, в котором рекомендовал использование лицензированной девятивалентной вакцины («Гардасил-9», компании Merck and Co.) против ВПЧ в качестве одной из трех вакцин, которые могут использоваться при ведении плановой иммунизации.

В марте 2015 г. комитет издал конкретные рекомендации по ВПЧ-вакцинации, включившие в себя всего 10 положений. В принципе они касались трех ключевых проблем: 1) установление возраста, с которого следует начинать ВПЧ-вакцинацию; 2) необходимость вакцинации мужчин наряду с женщинами и 3) возможное использование девятивалентной (9vHPV) вакцины от ВПЧ, что было новым пунктом в рекомендациях. Представленный документ базировался на обзоре проведенных клинических испытаний.

При этом ACIP Центра профилактики заболеваний США (CDC) подтвердил, что новая вакцина оказалась более эффективной по своим затратам на применение и имеет 97%-ю эффективность по сравнению с квадριвалентной ВПЧ-вакциной. В связи с дополнением квадριвалентной (4vHPV) вакцины 5 видами новой защиты от ВПЧ (штаммы 31, 33, 45, 52 и 58) новая вакцина способна предотвращать более 14% ВПЧ-ассоциированных раковых образований у женщин и 5% — у мужчин. В этом и состоит ее преимущество.

Именно поэтому уже в 2016 г. появилось первое в мире руководство по ВПЧ-вакцинации для профилактики рака шейки матки (First global guidance for HPV vaccination for cervical cancer prevention). При этом акцент был сделан на необходимость создания коллективного мужского и женского иммунитета. Так, в возрасте с 9 до 15 лет (до сексуального дебюта) должен осуществиться полный охват двукратной ВПЧ-вакцинацией девочек и мальчиков, а до достижения 26 лет всем мужчинам и женщинам должна быть сделана прививка в полном объеме (чаще трехкратная). Результаты ранее проведенного масштабного китайского исследования подтверждают, что можно вакцинировать население и до достижения возраста 45 лет, но иммунный ответ в таком возрасте значительно слабее.

Актуальным остается и вопрос выбора дозировок при ВПЧ-вакцинации. Доказано, что у девочек вакцинальный иммунитет выше, чем у мальчиков. До 15 лет, согласно данным за 2016 г., достаточно только двух доз ВПЧ-вакцины. Если начало вакцинации приходится на более старший возраст, необходима уже трехдозовая вакцина (полный курс). Согласно сведениям вышеупомянутой мировой организации CDC, самый низкий рейтинг популярности (в плане не эффективности, а прививаемого контингента) оказался у бивалентной (2vHPV) вакцины. Она в новых условиях (наличие трех ВПЧ-вакцин) приемлема только для всех неинфицированных девочек и женщин, инфицированных 16-м и 18-м генотипом ВПЧ (профилактика рака шейки матки), и не используется у мальчиков и мужчин (разная социальная значимость ВПЧ в отношении возможности вызывать рак гениталий). Сегодня для мальчиков и девочек самой эффективной (97%) является нановалентная (9vHPV) вакцина, которой пользуются в США и странах Евросоюза, хотя не отрицается возможность применения и двух других вакцин. Дозировка данной ВПЧ-вакцины (9vHPV) зависит от возраста и вакцинируемого контингента. Вместе с тем из фармакологических источников известно, что в 2018 г. поставки ее в Республику Беларусь производящей фармкомпанией не запланированы. Отчасти это связано с конкурентной борьбой фирм и неполной реализацией и применением ранее выпущенных вакцин — квадριвалентной (более дорогой) и бивалентной (менее дорогой по стоимости).

С. А. Красный:

— Если прививка производится после начала половой жизни, нужно ли проверять инфицированность человека вирусом папилломы?

П. С. Русакевич:

— Компания «ГлаксосмитКлайн» (Нидерланды), один из производителей вакцины «Церварикс», обладает обширным банком данных о ее побочных эффектах. В Республике Беларусь такие эффекты данной вакцины изучал Д. В. Бурьяк. Двувалентная ВПЧ-вакцина, кроме основных контингентов, рекомендуется для применения также женщинам и после излечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний (предраковые изменения) в случае сохранения инфицированности (положительный ВПЧ-тест), но только со «спокойной» цитологией (Папаниколау-тест).

Известно, что от общего числа заболеваний раком шейки матки 70% приходится на долю ВПЧ (16-й и 18-й генотип). Именно поэтому в Европе с сентября 2015 г. в популяционном скрининге рака шейки матки перешли на новый скрининговый инструмент — использование в качестве инициального теста ВПЧ-тестирования. При этом по-разному ведут инфицированных ВПЧ и неинфицированных женщин. Учитывая, что типов ВПЧ много, нам нужны недорогие тестовые системы, но способные выявлять ДНК ВПЧ ВКР (а это не менее 10—14 генотипов).

Обращаясь к вопросам диагностики, хотел бы акцентировать внимание на проблеме, больше касающейся наших коллег. В Беларуси не все патоморфологи (в Европе их называют гинекологическими патологами) пользуются новой классификацией ВОЗ поражений шейки матки и по-прежнему продолжают выставлять при формировании диагноза термин «псевдоэрозия», который во всем мире упразднен. Согласно новой классификации ВОЗ, наиболее приемлемы для клинического применения следующие термины:

1) «сквамозное (плоскоклеточное) интраэпителиальное поражение», или Squamous Intraepithelial Lesion (SIL), соответственно низкой (Low-grade) и высокой (High-grade) степени тяжести с указанием имеющихся изменений в соответствии с рубриками классификации CIN (это очень нужно клиницистам для лечебного менеджмента, особенно у нерожавших пациенток);

2) «эндоцервикоз» — он в новой классификации перемещен в раздел glandулярного эпителия с оставлением прежней формулировки. Это будет оптимизировать сам менеджмент.

С. А. Красный:

— Подготовлены новые стандарты диагностики и лечения злокачественных новообразований, которые уже прошли все согласования и в ближайшее время будут утверждены. В них представлена новая классификация.

Ю. В. Савочкина, главный специалист отдела медицинской помощи матерям и детям Главного управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Беларусь, кандидат медицинских наук:

— В некоторых западных публикациях предлагается для дифференциальной диагностики CIN II и III использовать именно маркеры канцерогенеза. Однако для Беларуси это довольно дорого. Если маркеры пролиферации повышены, тогда CIN II следует лечить уже более агрессивным способом.

П. С. Русакевич:

— Есть ВПЧ-инфекция, которую можно легко выявить с помощью ПЦР-анализа, а рутинными методами онкологической диагностики ее обнаруживают очень редко («койлоцитоз»), и ВПЧ-ассоциированные заболевания (их диагностируют рутинными методами онкодиагностики). Известно, что у 80% женщин разных возрастов в шейке матки отмечается цервикальная эктопия, которая имеет большую склонность к заживлению. В итоге образуется новое гистоморфологическое и функциональное состояние, называемое зоной трансформации («молодая ткань»). Ее-то и «любит» поражать ВПЧ ВКР. Зона трансформации и эктопия шейки матки крайне редко бывают неосложненными, чаще присутствуют разные осложнения, в том числе инфицирование ВПЧ и его последствия (койлоцитоз, предрак шейки матки). Соответственно, неосложненные состояния в шейке матки подлежат наблюдению, а осложненные («заболевания») — определенному стандартам лечению в соответствии со степенью тяжести. Всегда необходим дифференцированный подход. Здесь может быть кроме доказательной деструкции (аблятивно-эксцизионное лечение) и консервативное лечение с применением иммунных средств (например, интерфероны и др.). Но следует помнить, что в мире использование интерферонов при «чистой» ВПЧ-инфекции гениталий было оставлено уже на во второй фазе клинических испытаний, ввиду отсутствия эффекта, третья фаза исследования соответственно не проводилась. Вместе с тем при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки (эктопия, зона трансформации с разными осложнениями, чаще воспалительного характера) вполне допускается использование интерферонов до и после прижигания.

С. А. Маеричев:

— Позвольте с Вами не согласиться. При ВПЧ-инфекции интерфероны не применяются. В белорусских гинекологических стандартах, над которыми мы работали 2 года, к сожалению, появились две группы рекомендованных препаратов. Это иммуноглобулины, эффективность которых не доказана, и препараты прямого противовирусного действия, которые используются при лечении вируса герпеса. Как это связано?

П. С. Русакевич:

— Напоминаю, что в мире не существует специфических средств лечения ВПЧ-инфекции. Касаясь иммунной терапии вирусных инфекций генитального тракта (альтернативное влияние), необходимо отдельно обсудить разные иммунные воздействия при ВПЧ-инфекции и ассоциированных заболеваниях (предрак), которые вызывают разночтения у разных специалистов (применять, не применять). Почему такое происходит? Это связано с тем, что применение большинства иммуномодуляторов не подтверждается результатами клинических исследований с точки зрения доказательной медицины. Поэтому приходится прибегать к другим альтернативным вариантам в стратегии лечения вирусных инфекций.

Вместе с тем всегда имеется мотивация к назначению иммунной терапии при ВПЧ-инфекции и ассоциированных заболеваниях. Но следует помнить, что для достижения полной элиминации ВПЧ ВКР иммунотерапия в чистом варианте является не основной, а носит всего лишь вспомогательный (к аблятивно-эксцизионным воздействиям) характер. Необходимость проведения иммунотерапии

как дополнительного варианта терапии подтверждается различными данными. Например, такими как длительное сохранение ВПЧ в эпителиальных клетках шейки матки и других отделах генитального тракта, неудовлетворительные результаты лечения после выполнения аблятивно-эксцизионных воздействий (доказательный компонент) при вирусной персистенции — резидуальные (остаточные) изменения в метапластическом (молодом заживающем, переходного типа) эпителии или рецидивы плоскоклеточного интраэпителиального (SIL) поражения в течение ближайших 2 лет.

Перед назначением иммунопрепаратов при ВПЧ-инфекции целесообразно знать состояние иммунного статуса пациентки (иммунограмма) — это отличный, но дорогостоящий, не всегда приемлемый вариант. При гистологической (койлоцитоз, дискератоз, акантоз) ВПЧ-инфекции гениталий иммунная коррекция должна выполняться по определенным правилам.

Так, при доказанной (ПЦР-анализ) на более ранних стадиях ВПЧ-инфекции и имеющейся (по крови) иммунологической недостаточности иммунотерапию выполняют только после расшифровки иммунограммы. При наличии ВПЧ-инфекции генитального тракта в виде латенции или персистенции (ПЦР-анализ), когда нет возможности исследовать иммунограмму пациентки, иммунную терапию часто проводят только при наличии доказанного цитопатического влияния ВПЧ на шейку матки, начиная с LSIL (ВПЧ-продуктивная инфекция или ВПЧ-ассоциированная CIN I), то есть следует руководствоваться данными цитологии.

Иммуноглобулины из белорусских протоколов, против которых выступают онкологи, при вирусных инфекциях способны улучшать гуморальный иммунитет. Их применяют чаще эмпирически и без доказательной базы (определение в крови иммуноглобулинов классов А, М, G как показателей функции В-звена иммунной системы). Это группа при ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваниях вообще не применяется. А если воздействие на В-звену иммунной системы и используется, то только для профилактики реинфекции ВПЧ-инфекции.

В то же время ускорения элиминации ВПЧ-вирусов из гениталий можно добиться путем целенаправленного воздействия иммунотропными препаратами, влияющими на Т-звену иммунной системы. Таким препаратом является «Инозин пранобекс» или «Изопринозин».

«Инозин пранобекс» («Изопринозин») — это международное непатентованное название препарата. Он выпускается израильской фирмой Teva и наиболее известен под торговыми названиями «Гроприносин®» и «Имунобекс». Зарегистрирован в 62 странах мира для лечения вирусных и иммунодефицитных заболеваний по 24 показаниям. Он включен в раздел 5.3.2.1 «инфекционные заболевания — противовирусные средства» Британского национального фармакологического справочника.

Основными показаниями к назначению служит герпетическая (все семейство герпес-вирусов) инфекция и заболевания, вызванные ВПЧ, особенно в сочетании с иммунодефицитом. Они изложены в инструкции по применению.

Основанием для такого утверждения послужили имеющиеся сведения о механизме действия препарата. Его эффективность связана с наличием в нем первого ком-

понента инозина, а второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов. В 2010 г. было доказано, что это единственный препарат, который действует на РНК вируса. Его прямое противовирусное действие заключается в том, что он нарушает синтез вирусной РНК на стадии транскрипции, путем связывания с рибосомой клетки подавляет репликацию полноценных ДНК и РНК соответствующих типов вирусов и изменяет их стереохимическое строение. В итоге тормозится размножение вирусов.

Кроме того, препарат способствует укреплению специфического и неспецифического противовирусного иммунитета, что в условиях вторичного иммунодефицита весьма необходимо. Характер иммуномодулирующего действия инозина пранобекса при этом многообразен: увеличивается суммарное число Т- и В-лимфоцитов, выработка ими интерлейкина-2, повышается количество нормальных Т-клеток-киллеров и Т-хелперов с улучшением соотношения хелпер/супрессор (индекс супрессии); стимулируется хемотаксическая и фагоцитарная активность моноцитов, макрофагов (синтез в них интерлейкина-1) и полиморфноядерных клеток (борьба с прочей инфекцией), усиливается синтез РНК и рибосомального белка, продукция интерферонов и синтез противовирусных антител.

По данным мета-анализа (2010), оценивающего эффективность инозин пранобекса и его аналогов, ее оценивают в разных ракурсах: по влиянию на стартовые изменения в иммунном статусе, верифицированном иммунограммами, по локальному изменению характера патологического процесса на цервиксе, по частоте элиминации ВПЧ ВКР и клиническим данным — частота улучшения клинико-лабораторных параметров, выздоровление, отсутствие эффекта, частота рецидивов, характер и частота побочных эффектов.

В 2010 г. мы также изучали его эффективность на этапах системного патогенетического подхода к лечению ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Был получен высокий (90%) в сравнении с обычной терапией (28%) эффект направленной иммуномодуляции, подтвержденный иммунограммой. Регресс (уменьшение размеров) очага поражения на шейке матки получен в 82,6±3,5% случаев, а полная эпителизация очага не превышала 14,9±3,2% случаев. Применение гроприносина на разных этапах вышеуказанного подхода (до и после деструкции) способствовало оптимизации аблятивно-эксцизионного лечения и эрадикации вирусов.

С. А. Красный:

— Как происходит переход от старой методики Опенгейма к новой жидкостной цитологии, к Пап-тестам?

В. Н. Беляковский, профессор кафедры онкологии ГоГМУ, доктор медицинских наук:

— Я хотел бы озвучить результаты двух пилотных проектов, которые мы провели в гомельском регионе. С помощью теста на ВПЧ и цитологическим методом были обследованы 6500 человек. ВПЧ-тест вместе с цитологическим методом позволил диагностировать рак шейки матки и CIN I, II, III в 18 раз эффективнее, чем только цитологический скрининг. В 2011 г. впервые в Европе ВПЧ-тест был рекомендован как дополнение к цитологическому обследованию в Гомельской области. В 2014 г. эксперты ВОЗ признали экономическую целесообразность этого теста. Использование цитологического и ВПЧ-тестов

гарантирует на 100% точную диагностику рака шейки матки или его отсутствие. Это позволяет в скрининге видеть определенную периодичность, благодаря чему экономить деньги. Организаторы здравоохранения не в полном объеме представляют назначение ВПЧ-теста. Его функции включают в себя еще мотивационную и воспитательную. Тест на ВПЧ нужно назначать с началом сексуальной жизни, потому что в школах нет специальных курсов обучения, как в Европе и США. В США 250 млн долларов США в год тратится на обучение здоровому образу жизни, профилактику инфицирования и т. д. Используя тест на ВПЧ, мы сможем воспитать правильное отношение к профилактике рака шейки матки, превратить оппортунистический скрининг в организованный и снизить заболеваемость. Сегодня тест на ВПЧ мы используем в целях формирования группы риска. Существует соотношение, согласно которому на один инвазивный рак приходится 2000 инфицированных. Ситуация в Гомельской области полностью соответствует этому соотношению: 18 на 100 000 человек и 36% инфицированных (36 000 из 100 000) от общего количества населения. В Финляндии инфицированность составляет 7,5%, а заболеваемость — 3 человека на 100 000 населения. Таким образом, всегда можно спрогнозировать заболеваемость в республике, зная количество инфицированных. В гомельском регионе у женщин до 24 лет инфицированность составляет 60%. Это в 2,5 раза выше, чем в Африке. К слову, в Румынии инфицированность также составила 60%. Еще одна особенность ситуации в области, которую мы узнали благодаря исследованию: 16-й генотип вируса преобладает в 30% случаев. Из европейских государств по этому показателю к нам приближается только Греция (24%). Среди инфицированных женщин до 30 лет 50% имеют высокую вирусную нагрузку, соответствующую CIN II, III. Далее я озвучу цифры, которые не всем знакомы. Репродуктивный период у 80% женщин укладывается в возрастные рамки от 14,5 до 27 лет, то есть в период максимального инфицирования ВПЧ. Когда мы рассматриваем инфицированность и диагностику дисплазии, оказалось, что пик заболеваемости дисплазией II—III степени регистрируется в возрасте 24 года, на пике инфицированности. В 1996 г. пик дисплазии попадал на возраст 36 лет. Таким образом, за последние 15—20 лет пик заболеваемости CIN I—III сместился на 12 лет в сторону более молодого возраста.

Необходимо четко понимать, что тест на ВПЧ наиболее этиопатогенетически обоснован и учитывает все этапы канцерогенеза. Используя только цитологический метод, мы вторгаемся в цепи канцерогенеза лишь в период диагностики атипических изменений уже запущенного процесса трансформации клетки, теряя время, когда можно профилировать патологию шейки матки до инфицирования и снизить вероятность персистенции ВПЧ. При выборе неправильной ориентации в скрининге мы получили рост инвазивного рака шейки матки у женщин молодого возраста. Что же способствует персистенции папилломавирусов? В проведенном исследовании мы изучили взаимоотношения ВПЧ, эктопии цилиндрического эпителия и зон трансформации. Оказалось, что на здоровой шейке матки инфицированность составляет 24% от общего количества, а на пораженной эктопией — 82% (при инфицированности 36,5% в регионе). У молодых женщин экто-

пия и зона трансформации, обусловленная ею, являются ловушкой для вирусов. Закладка зон трансформации происходит в репродуктивном возрасте до и после родов. CIN I—III развивается у женщин в молодом возрасте именно в зоне трансформации (более чем в 80% случаев). Таким образом, знание этих особенностей позволит провести адекватную медицинскую (вторичную) профилактику заболеваемости рака шейки матки. Для этого необходимо лишь неукоснительное исполнение регламентирующих документов.

Осложненная эктопия характеризуется хроническим цервицитом, образованием ретенционных (наботовых) кист, наличием позитивного теста на ВПЧ или морфологических маркеров, таких как койлоциты и дискоциты, и подлежит устранению с использованием предпочтительно радиоволновых аппаратов. Нормализация стыковой зоны в области наружного зева создает условия для получения материала и проведения адекватного цитологического исследования. К великому сожалению, в возрасте до 30 лет лишь 40% пациенток с эктопией подвергаются деструктивным методам лечения, остальные 60% лечатся после 30 лет, что приводит к персистенции ВПЧ, создавая условия для развития рака шейки матки к 35—40 годам (и это при условии, что 80% женщин заканчивают репродуктивную деятельность к 27—28 годам). Если медицинское сообщество не сможет снизить количество эктопий, то пик заболевания будет приходиться на более ранний возраст. Под профилактикой рака шейки матки должны подразумеваться последовательные комплексные мероприятия с учетом вирусного канцерогенеза и факторов, способствующих его реализации: вакцинация при возможности, использование ко-теста (теста на ВПЧ и цитологического), устранение эктопий цилиндрического эпителия (выполнение требований регламентирующих документов). Работа в данном направлении в гомельском регионе привела к позитивным результатам: соотношение CIN III и инвазивного рака шейки матки растет начиная с 2007 г. и в первом полугодии 2018 г. достигло 4.

С. А. Красный:

— *Какие методы определения ВПЧ используются в настоящее время в Беларуси и насколько они доступны?*

Е. В. Гапеенко, зав. онкологическим отделением вирусологии РНПЦ им. Н. Н. Александрова, кандидат биологических наук:

— Наша лаборатория успешно прошла валидацию в Королевском институте Швеции по определению 14 генотипов ВПЧ ВКР. Валидацию прошли все методы, используемые в лаборатории. При прохождении тестирования применяли наборы реагентов «АмплиСенс» (Россия) и Abbott (США).

О. В. Коротких, главный внештатный акушер-гинеколог комитета по здравоохранению Мингорисполкома:

— Для государственного ВПЧ-тестирования важно наличие дешевого, простого и чувствительного теста. На одной из конференций было озвучено, что вирусная нагрузка — суррогатный и даже вредный показатель. В момент определения вирусной нагрузки вирус выделяется во внешнюю среду. Определяются его белки и оболочки, Л1, Л2 и т. д. А нам интересен и важен именно тот вирус, который проник внутрь клетки, сбросил с себя

оболочки Л1, Л2, которые уже не определяются, и синтезирует опухолевые белки. Поэтому показатель вирусной нагрузки совершенно не нужен, он не указывает на процесс персистенции.

С. А. Красный

— Виталий Вячеславович, как изменилось оборудование за последнее время?

В. В. Ошарин, *руководитель группы скрининга РНПЦ им. Н. Н. Александрова, кандидат медицинских наук:*

— Благодаря техническому развитию оборудования для диагностики ВПЧ стало возможно внести изменения в пункт 49 мероприятий подпрограммы 1 «Семья и детство» Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016—2020 гг. Ранее этот пункт, в соответствии с задачей по снижению смертности от неинфекционных заболеваний, звучал как «Проведение скрининга шейки матки». Теперь он называется «Проведение скрининга рака шейки матки путем внедрения метода автоматизированной жидкостной цитологии в работу цитологических лабораторий организаций здравоохранения». Сейчас закупка расходных материалов и реагентов для жидкостной цитологии ложится на местные бюджеты.

С. А. Красный:

— Во всех ли регионах есть возможность выполнять жидкостную цитологию?

В. В. Ошарин:

— Да, за исключением Минской области везде имеются аппараты для жидкостной цитологии. В Брестской области ждут реагенты. Плюс ВПЧ-теста в том, что он проще в исполнении, не такой операторозависимый.

О. А. Ерохина, *зав. отделом цитологии цитологической лаборатории РНПЦ им. Н. Н. Александрова, кандидат медицинских наук:*

— Метод жидкостной цитологии заключается в сборе биоматериала и передаче его в лабораторию в виде раствора, из которого по стандартизированной методике изготавливают микропрепараты улучшенного качества. Дальнейший диагностический процесс на микроскопическом уровне также отличается от используемого сегодня в Беларуси метода окраски. Пока наши специалисты-цитологи не владеют в достаточной мере навыками интерпретации окраски по Папаниколу, и мы делаем двойное тестирование. Со щеточки, которой берут материал для жидкостной цитологии, наносят на стекло мазок и высушивают его на воздухе для окраски по Паппенгейму (традиционно для Беларуси и стран постсоветского пространства), а щеточку с оставшимся биоматериалом опускают во флакон с транспортной средой, из которой впоследствии в лаборатории с использованием соответствующей аппаратуры будет приготовлен второй мазок и окрашен по Папаниколу. Так изготавливается параллельный материал, который и является основным, поскольку, повторяю, ведущую скрипку в диагностике пока играет традиционный способ окраски. На данном этапе мы набираем материал для жидкостной цитологии, цитологи по мере сил и возможностей осваивают особенности интерпретации полученных результатов. В прошлом году проводились лекции, семинары специалистов из Франции и России, которые обучали особенностям классификации по системе Бетесда (рекомендуется ВОЗ для заключений при скрининге рака шейки матки) и интерпретации результатов окраски мазков по Папаниколу.

В этом году на базе РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова для цитологов Беларуси проведены две школы, преподавателем была цитопатолог из Парижа доктор Айсемик Арутюнян. Пока диагностику осуществляли при использовании старой рутинной окраски. Первыми методика жидкостной цитологии внедрили цитологи РНПЦ экологии человека и радиационной медицины (Гомель), затем Минского областного клинического онкологического диспансера. С мая 2018 г. мы начали набирать материал для жидкостной цитологии, используем реагенты и аппаратуру NovaCyt. Для обучения методике окраски были приглашены цитотехнологи из Японии, имеющие международную лицензию. В настоящее время набор материала осуществляется также в цитологических лабораториях онкологических диспансеров Могилева, Гродно и Гомеля.

О. В. Коротких:

— С мая 2017 г. 4 поликлиники Минска из 36 участвуют в пилотном проекте по проведению Пап-тестов. Согласно нашему нормативному документу, он берется бесплатно у женщин в возрасте 25—60 лет, зарегистрированных на территории обслуживания поликлиники (3, 25, 32 и 37-я поликлиники Минска), один раз в 3 года. С мая 2017 г. по апрель 2018 г. было проведено 14 216 Пап-тестов. Из них 2,2% указывали на наличие патологии, пациентки имели дисплазию, которая только в 40,5% случаев была подтверждена гистологически. Остальные диагнозы гистологически подтверждены не были. Эти женщины находятся под наблюдением на диспансерном учете. В 3 случаях был выявлен рак, диагноз подтвердился гистологически.

В. Н. Беляковский:

— Женщинам с положительным результатом Пап-теста необходимо обеспечить доступ к кольпоскопии с прицельной биопсией.

О. В. Коротких:

— Во всех женских консультациях (за исключением трех поликлиник) Минска открыты и работают кабинеты патологии шейки матки. Такие кабинеты оснащены кольпоскопами, радионожом, петлями. В данных кабинетах женщины с патологией по результатам цитологии, гистологии или кольпоскопии состоят на диспансерном учете с проведением контрольных осмотров, им проводится соответствующее обследование и лечение.

Ю. В. Гуляева, *заместитель директора по медицинским вопросам «Синэво», кандидат биологических наук:*

— Стоит отметить, что существует минимум две причины, которые являются маркерными для выделения рака шейки матки среди других видов онкозаболеваний у женщин: 1) практически в 100% случаев женщина может избежать диагноз «рак шейки матки» благодаря регулярным обследованиям и ранней диагностике предопухолевых заболеваний; 2) как было отмечено ранее коллегами, рак шейки матки «молодеет», уровень заболеваемости увеличивается, в том числе в запущенных стадиях, а это значительно снижает продолжительность и качество жизни пациенток.

Регулярные обследования и ранняя диагностика позволяют выявить патологию на ранних стадиях, так как рак шейки матки развивается медленно. С момента появления первичных признаков поражения шейки матки до развития рака проходит в среднем 10—15 лет. Таким образом, существует шанс выявить эти изменения, провести лечение и предотвратить рак.

Кроме того, уверенность в возможности предотвратить развитие рака шейки матки обусловлена тем, что достаточно хорошо известна одна из основных причин возникновения данного заболевания — ВПЧ, который в 99% случаев является возбудителем болезни. Наличие данного вируса и клеточные изменения, вызванные им, необходимо определять у женщин со времени начала половой жизни. Важно отметить и тот факт, что на сегодняшний день существуют эффективные методы первичной и вторичной профилактики рака шейки матки.

В настоящее время с уверенностью можно говорить, что Пап-тест на основе жидкостной цитологии — это шаг вперед в обеспечении высокого качества цитологического мазка и, соответственно, в получении достоверного результата цитологического исследования.

Основная цель Пап-теста — это выявление измененных клеток шейки матки, которые обычно предшествуют развитию предопухолевых заболеваний и рака. Методы осуществления Пап-теста в разных лабораториях в Республике Беларусь различаются. Например, в независимой лаборатории «Синэво» используется технология BD Surepath™, которая является единственной технологией, одобренной FDA в США с 1999 г. и официально одобренной NICE в Англии и Уэльсе с 2004 г. Использование данной технологии повышает качество цитологического препарата за счет обеспечения поступления всех клеток в лабораторию, технологии обогащения клеточного материала, автоматизации процесса нанесения на стекло и последующей окраски по Папаниколау. Самым важным преимуществом является возможность одновременного выполнения Пап-теста, скрининга ВПЧ (ПЦР), иммуноцитохимического исследования (маркеры пролиферации p16/Ki-67) из одного забора материала. Все это в совокупности повышает качество диагностики предопухолевых заболеваний на 64,4%. Кроме того, наличие ВПЧ-инфекции является показанием к повторному проведению кольпоскопии и, при необходимости, дополнительной диагностики.

В заключение хотелось бы отметить, в данном случае хорошо работает правило: «Информирован — значит вооружен, вооружен — значит защищен!»

С. А. Красный:

— В заключение хотелось бы предоставить слово Татьяне Семеновне.

Т. С. Дивакова, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров Витебского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор:

— На сегодняшний день можно констатировать, что профилактика и ранняя диагностика рака шейки матки в Республике Беларусь начала сдвигаться в позитивную сторону за счет внедрения элементов современных технологий, а именно ВПЧ-тестирование, вакцинация против онкогенных типов вируса и создание компьютерной базы данных женского населения в ряде регионов. Нам бы очень хотелось, чтобы ВПЧ-тест был бесплатным для всех учащихся высших и средних учреждений образования. Но пока такой возможности нет. Поэтому для профилактики рака шейки матки должны быть максимально задействованы средства массовой информации, врачи общей практики, мотивационные беседы для молодых пациенток, особенно с наличием факторов риска.

Так, наши данные показали, что при хирургическом лечении пролапса тазовых органов у женщин в 98—99% случаев, по данным гистологического исследования, иссеченные ткани (часть шейки матки, стенки влагалища) имели признаки поражения ВПЧ. Необходимо отметить увеличение частоты дисплазий шейки матки у пациенток в возрасте 24—28 лет. Причиной стало раннее начало половой жизни и изменение активности вирусов. Каждую беременную пациентку с дисплазией шейки матки госпитализируем в стационар и решаем вопрос, брать ли биопсию тканей и чем осуществлять санацию, так как эти мероприятия могут привести к прерыванию желанной беременности. Разнообразие онкогенных типов вирусов будет увеличиваться, и мы не сможем обойтись бивалентной и квадριвалентной вакцинами. Встанет вопрос о внедрении профилактики ВПЧ-инфицирования нановалентной вакциной. Я думаю, что за 10 лет будут открыты новые аспекты прогрессирования рака шейки матки, что также предопределил необходимость применения новых методов диагностики высокого пролиферативного потенциала клеток зоны трансформации шейки матки. Не все случаи заболевания рака шейки матки укладываются в классические схемы развития патологии. Такие исключения необходимо обсуждать на республиканских конференциях. Кардинальные результаты по профилактике рака шейки матки, ранней диагностике и эффективному лечению этого заболевания, значимое снижение летальности среди женского населения при раке шейки матки мы получим только через несколько лет, если высокие темпы внедрения новых технологий будут сохраняться.

О. В. Коротких:

— Наверно, нужно начинать с общеобразовательных тем для населения, распространения информации о раке шейки матки через СМИ, как раньше рассказывали о ВИЧ. Была реклама, которая учила: «Бойтесь ВИЧ — пользуйтесь презервативом!» Точно также будет актуально утверждение: «Бойтесь рака шейки матки — используйте вакцинацию!» Для женщин, уже имеющих дисплазию шейки матки, необходима информация о вакцинации ее детей. Человек, который сам столкнулся с этой проблемой, быстрее проведет профилактику своим детям. Но гинекологи старшего поколения сами против вакцинации, так как это новые методы, за которыми они часто не успевают и поэтому работают «по старинке». Такую проблему может решить социальная реклама.

Ю. В. Савочкина:

— В процессе снижения смертности от рака шейки матки чрезвычайно важна мотивация населения. Необходимо заставить женщин ходить к гинекологу. Часто последний визит женщины к гинекологу бывает после родов, а потом 10 лет она не посещает никаких специалистов. Формировать потребность женщины посещать гинеколога может врач общей практики.

С. А. Красный:

— Сегодня рак шейки матки — очень серьезная проблема, хотя мы о нем и много знаем. Существуют способы профилактики, разработано несколько программ скрининга, все это нужно использовать. Необходимо снизить как уровень заболеваемости, так и смертности. Поэтому призываю всех сконцентрировать свои силы для достижения этих целей.

Подготовила М. Елистратова.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Заболевания шейки матки и генитальные инфекции / В. Н. Прилепская [и др.]; под ред. В. Н. Прилепской.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.— 371 с.

Зароченцева Н. В. Международные и отечественные результаты вакцинопрофилактики рака шейки матки и ВПЧ-ассоциированных заболеваний / Н. В. Зароченцева, Ю. М. Белая, Л. К. Джиджихия // Доктор.Ру.— 2018.— № 2.— С. 52—58.

Клиническая онкогинекология / Е. М. Аксель [и др.]; под ред. В. П. Козаченко.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: БИНОМ, 2016.— 421 с.

Камышов С. В. Влияние уровня экспрессии опухолевых маркеров на результаты лечения пациентов с раком шейки матки, получавших сопроводительную иммунотерапию / С. В. Камышов [и др.] // Евраз. онкол. журн. нал.— 2017.— № 1.— С. 68—76.— Библиогр.: 12 назв.

Короленкова Л. И. Беременность при преинвазивном и микроинвазивном раке шейки матки — возможности донашивания, особенности диагностики, течения заболевания, исходы и прогноз / Л. И. Короленкова // Акушерство и гинекология.— 2015.— № 6.— С. 53—58.— Библиогр.: 19 назв.

Кряжева В. С. Современные методики оценки эффективности лучевой терапии при раке шейки матки / В. С. Кряжева, М. А. Чекалова, В. В. Кузнецов // Рос. биотерапевт. журн.— 2018.— Т. 17, № 1.— С. 47—52.

Левшин В. Ф. Факторы риска и профилактика рака шейки матки / В. Ф. Левшин, А. Я. Завельская // Вопр. онкологии.— 2017.— Т. 63, № 3.— С. 506—516.— Библиогр.: 77 назв.

Липидомика: новые перспективы поиска маркеров неоплазий / М. Е. Некрасова [и др.] // Акушерство и гинекология.— 2017.— № 3.— С. 34—40.

Логинова О. П. Современные методы ранней диагностики рака шейки матки / О. П. Логинова, В. В. Клименок // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности.— 2016.— № 1.— С. 62—69.— Библиогр.: 26 назв.

Матылевич О. П. Факторы прогноза выживаемости пациенток с осложненным раком шейки матки после рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий малого таза / О. П. Матылевич // Онкология.— 2018.— Т. 7, № 1.— С. 20—27.— Библиогр.: 19 с.

Менопаузальная гормональная терапия и рак шейки матки: современный взгляд на проблему / О. В. Якушевская [и др.] // Акушерство и гинекология.— 2017.— № 11.— С. 148—153.

Непосредственные результаты неoadьювантной дозоинтенсивной химиотерапии доксорубицином и цисплатином в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки / О. А. Смирнова [и др.] // Доктор.Ру.— 2018.— № 2.— С. 69—74.

Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: рук. для врачей / Н. В. Данилова [и др.]; под ред.: Ю. Ю. Андреевой, Г. А. Франка.— М.: Практ. медицина, 2015.— 302 с.

Опыт ультразвукового исследования с контрастным усилением при диагностике рака шейки матки / М. А. Чекалова [и др.] // Сибир. онкол. журн.— 2017.— № 3.— С. 57—64.— Библиогр.: 14 назв.

Оценка экспрессии 4 микроРНК в цитологических препаратах в качестве дополнительного метода диагностики рака шейки матки / П. А. Архангельская [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы.— 2017.— № 3.— С. 63—72.— Библиогр.: 54 назв.

Плетнёва В. Ю. Методы визуализации рака шейки матки: современный взгляд на проблему (обзор литературы) / В. Ю. Плетнёва, А. Л. Пылёв, А. Л. Маслов // Мед. визуализация.— 2017.— Т. 21, № 2.— С. 120—130. «Подводные камни» цервикального скрининга / С. В. Фириченко [и др.] // Доктор.Ру.— 2018.— № 2.— С. 26—34.

Применение иммуномодулирующей терапии в комплексе противорецидивной терапии ВПЧ-ассоциированного преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки / Ю. Э. Доброхотова [и др.] // Мед. совет.— 2017.— № 13.— С. 20—24.

Современные возможности органосохраняющего лечения больных раком шейки матки / К. Ю. Морхов [и др.] // Онкогинекология.— 2017.— № 1.— С. 45—54.

Сухих Г. Т. Ранняя диагностика основных локализаций рака органов репродуктивной системы у женщин: проблемы и перспективы / Г. Т. Сухих, Л. А. Ашрафян, И. Н. Кузнецов // Доктор.Ру.— 2018.— № 2.— С. 6—9.

Ультразвуковая гинекология: курс лекций: в 2 ч. Ч. 2 / М. Н. Буланов.— 4-е изд.— М.: Видар-М, 2017.— 509 с.

Усовершенствование скрининга рака шейки матки с помощью определения микроРНК в цитологических препаратах / Е. В. Бахидзе [и др.] // Вопр. онкологии.— 2017.— Т. 63, № 6.— С. 855—861.— Библиогр.: 22 назв.



ДАЙДЖЕСТ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1116. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. Диагностическая ценность и точность КТ-ангиографии, МР-ангиографии и цифровой субтракционной ангиографии для выявления макрососудистых причин внутримозгового кровоизлияния: проспективное многоцентровое когортное исследование. В статье проанализированы данные шестилетнего наблюдения 298 пациентов (18—70 лет) 22 стационаров Нидерландов. Диагностическая ценность КТ-ангиографии составила 72%, МР-ангиографии — 35%, цифровой субтракционной — 100%. Авторы делают вывод, что скрининговым исследованием для выявления причин макрососудистых осложнений, приводящих к внутримозговому кровоизлиянию, является КТ-ангиография. Цифровая субтракционная ангиография необходима для установления точных причин макрососудистых осложнений, не обнаруженных КТ- или МР-ангиографией.



1118. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. Влияние пищевых жиров на кардиометаболические показатели: доказательства, противоречия и консенсус для клинического применения. В последние десятилетия повсеместное распространение получили диетические рекомендации по сокращению потребления жиров. Рекомендации сводятся к замене насыщенных жиров полиненасыщенными и исключению трансжиров. В 2017 г. Американская кардиологическая ассоциация отмечала, что «снижение потребления насыщенных жиров и замена его ненасыщенными жирами, особенно полиненасыщенными, приводит к снижению частоты возникновения сердечно-сосудистых заболеваний». Другие исследования доказывали отсутствие связи между потреблением жиров и увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Правда, как всегда, находится в деталях. В статье критически рассматривается эволюция научных взглядов на влияние пищевых жиров на состояние здоровья, обосновываются трудности создания клинических рекомендаций.

1120. Regulating alternative healing in France, and the problem of 'non-medicine'. Регулирование альтернативного целительства во Франции и проблема нетрадиционной медицины. Несмотря на то, что, согласно французскому законодательству, предоставление медицинской помощи является монополией профессиональной медицины, альтернативные целители работают активно и открыто. Нередко их деятельность находится на грани законности, при этом они все чаще требуют признания со стороны государства. В настоящее время государство не полностью признает их деятельность и отводит им промежуточную позицию между медициной и духовностью. В статье рассматриваются вопросы законодательного регулирования альтернативного целительства во Франции.



1121. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. Риск возникновения рака яичников, молочной железы или рака матки у женщин после применения ими вспомогательных репродуктивных технологий в период 1991—2010 годов в Великобритании. В статье проведен анализ данных обследования 255 786 женщин, которым применялись репродуктивные технологии. Были рассчитаны стандартные коэффициенты заболеваемости с учетом возраста, пола и периода заболевания. Результаты исследования показали, что риск возникновения рака молочной железы повышался незначительно. Обследованные женщины имели повышенный риск развития рака яичников, который чаще отмечался у женщин с эндометриозом. Авторы предположили, что риск развития опухолей яичников может быть вызван основной патологией, приведшей к бесплодию, а не вспомогательными репродуктивными технологиями.



1123. Effect of public reporting of surgeons' outcomes on patient selection, 'gaming', and mortality in colorectal cancer surgery in England: population based cohort study. Влияние публичной отчетности хирургов о результатах лечения при колоректальной хирургии рака в Англии на отбор пациентов, манипулирование данными и смертность: популяционное когортное исследование. Практика открытой публикации отчетности о результатах лечения широко распространена только среди кардиохирургов в США. Отношение к ней хирургов и организаторов здравоохранения не однозначное. Публичная отчетность критикуется за то, что она провоцирует врачей на манипулирование данными. С июня 2013 года в Англии была введена публичная отчетность хирургов о 90-дневной смертности после операций в колопроктологической онкологии. Проведено сравнение результатов лечения 111 431 пациента, перенесших операцию в период с апреля 2011 по июнь 2013 г. (до введения отчетности) и с июля 2013 по март 2015 г. Количество (абсолютное и относительное) пациентов с колоректальным раком, потребовавшее обширной резекции толстой или прямой кишки, не изменилось. Отношение основных экстренных и плановых операций также осталось прежним. Смертность в течение 90 дней оставалась на уровне 2,7%.



1124. Neurological Complications after Pertussis Vaccine. The Enigma Is Still Here. Неврологические осложнения после коклюшной вакцины. Загадка все еще остается. Ежегодно в мире иммунизация сохраняет 3 миллиона жизней, она признана одним из наиболее экономически эффективных методов профилактики и проводится в соответствии с индивидуальной страновой политикой. Большинство населения считает, что иммунизация является чрезвычайно важной мерой, способной обеспечить безопасность коммуникаций. Однако любые прививки потенциально могут приводить ко множеству осложнений: аутизм (вакцина против кори), рассеянный склероз (вакцина против гепатита В), гигантский клеточный артериит (противогриппозная вакцина) и т.д. Неблагоприятные реакции на вакцинацию привлекают внимание общественности и вызывают бурное обсуждение. В статье проведен анализ осложнений и способов их уменьшения при использовании вакцины против коклюша в Израиле. Авторы делают вывод, что дискуссия о вакцинации, побочных эффектах и ответственности за них остается актуальной во все времена и во всех странах.



^{1,2}И. О. СТОМА, ¹И. А. КАРПОВ, ²А. Л. УСС, ²И. А. ИСКРОВ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
²Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии

Цель исследования. Оценить диагностические характеристики комбинаций биологических маркеров сепсиса в ранней диагностике инвазивных микозов у иммунокомпрометированных пациентов.

Материал и методы. В исследование включены 64 взрослых, в том числе 53 с подтвержденной бактериальной инфекцией и 11 с инвазивными микозами, получающие химиотерапию по поводу опухолевых заболеваний кроветворной ткани. Уровни С-реактивного белка, а также прокальцитонина или пресепсина определяли в свежей крови пациентов в течение первых 48 часов от начала фебрильного эпизода. Для установления диагностических характеристик комбинаций биологических маркеров применяли ROC-анализ в комбинации с логистической регрессией.

Результаты. Ранним комбинированным диагностическим показателем инвазивного микоза у иммунокомпрометированных пациентов является уровень С-реактивного белка более 120 мг/л в сочетании с уровнем прокальцитонина менее 1,25 нг/мл или пресепсина менее 170 пг/мл. При этом площадь под ROC-кривыми для комбинации с прокальцитонином составила 0,962 (95% ДИ (0,868—0,995)), для комбинации с пресепсином — 0,907 (95% ДИ (0,692—0,990)).

Заключение. Значительное повышение уровня С-реактивного белка в сочетании с невысокими уровнями прокальцитонина или пресепсина является высокоинформативным диагностическим показателем инвазивного микоза на фоне иммуносупрессии, что следует учитывать в клинической практике для раннего назначения эмпирической противогрибковой терапии.

Ключевые слова: инвазивные микозы, лабораторная диагностика, фебрильная нейтропения, С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин.

Objective. To assess the diagnostic characteristics of sepsis biological markers combinations for early diagnosis of invasive mycosis in immunocompromised patients.

Materials and methods. The study involved 64 adult patients including 53 persons with verified bacterial infections and eleven subjects with invasive mycosis getting chemotherapy for tumorous diseases of hematopoietic tissue. The C-reactive protein as well as procalcitonin or presepsin levels were identified in the patient's fresh blood assays within 48 hours after the febrile period start. For determining biological markers combinations characteristics, ROC-analysis accompanied by logistic regression was applied.

Results. C-reactive protein >120 mg/l accompanied by procalcitonin <1.25 ng/ml or presepsin <170 pg/ml served the early combined diagnostic sign of invasive mycosis in immunocompromised patients. The ROC curve AUC values were 0.962 (95% CI (0.868—0.995)) for combination with procalcitonin and 0.907 (95% CI (0.692—0.990)) for combination with presepsin.

Conclusion. An evidently elevated C-reactive protein accompanied by low levels of procalcitonin or presepsin is found to be highly informative in diagnosing invasive mycosis against immunosuppression and this should be taken into account in the clinical practice when prescribing empirical antifungal therapy at an early stage.

Key words: invasive mycosis, laboratory diagnosis, febrile neutropenia, C-reactive protein, procalcitonin, presepsin.

HEALTHCARE. 2018; 9: 57—62.

CLINICAL VALUE OF BIOLOGICAL MARKERS FOR DIAGNOSING INVASIVE MYCOSIS IN PATIENTS SUFFERING FROM TUMOROUS DISEASES OF HEMATOPOIETIC TISSUES

I. O. Stoma, I. A. Karpov, A. L. Uss, I. A. Iskov

Инвазивные микозы (ИМ) являются актуальной угрозой для значительной популяции иммунокомпрометированных пациентов, в том числе с нейтропенией, индуцированной химиотерапией. Ранний диагноз, а также дифференциальная

диагностика ИМ с бактериальными инфекциями затруднены, поэтому часто назначение эмпирической противогрибковой терапии происходит с опозданием, что повышает риск фатального исхода. Доступность, срок выполнения

и диагностические характеристики тестов на специфические грибковые антигены все еще невысоки, в то время как ПЦР-диагностика грибковых инфекций недостаточно изучена. Однако биологические маркеры сепсиса — прокальцитонин, С-реактивный белок, пресепсин — уже широко внедрены в практику и рутинно используются в большинстве стационаров.

На сегодняшний день *Aspergillus spp.* и *Candida spp.* составляют около 95% от всех случаев ИМ [1], но ранняя диагностика ИМ по-прежнему остается сложной проблемой [2, 3]. В дополнение к клиническим и инструментальным данным широко используется определение антигена галактоманна при аспергиллезе и маннанового антигена при кандидемии. Вместе с тем концентрация этих антигенов напрямую связана с инвазивностью инфекционных агентов [4—6]. ПЦР-диагностика считается перспективным методом подтверждения диагноза ИМ, однако его не рекомендуют для рутинного использования в клинической практике из-за отсутствия окончательной валидации коммерчески доступных анализов, различий в методологии, описанной в литературе. Кроме того, возникает вопрос о том, в какой степени результаты помогают различить инфекцию и колонизацию патогеном [7]. Важно отметить, что именно по причине существующей сложности в диагностике ИМ данное заболевание в международных рекомендациях все еще классифицируется по шкале вероятности как доказанной, вероятной и возможной этиологии [7, 8].

В действующих рекомендациях Европейской конференции по инфекционным осложнениям при лейкозах и Американского общества инфекционных болезней указывается, что в случае фебрильной нейтропении при отсутствии клинического улучшения после лечения антибиотиками широкого спектра действия по истечении 72—96 ч назначается эмпирическая противогрибковая терапия [9, 10]. Это означает, что во многих случаях пациенты с нейтропенией и грибковой инфекцией не получают эффективной терапии в течение первых 72 ч при лихорадке, что может иметь ожидаемый эффект, вплоть до летального исхода. В связи с этим крайне остро стоит вопрос о необходимости повышения качества ранней дифференциальной диагностики бактериальных и грибковых инфекций у таких пациентов.

На современном этапе одним из широко применяемых диагностических методов является определение уровней биологических маркеров С-реактивного белка (СРБ), пресепсина, прокальцитонина (ПКТ).

В то время как уровень СРБ повышается на фоне целого ряда неинфекционных заболеваний, увеличение уровня ПКТ непосредственно связано с инфекциями бактериальной этиологии [11—14]. Пресепсин (sCD14) — новый биологический маркер, внедренный в клиническую практику в 2004 г. Он является рецептором комплекса «липополисахарид — липополисахаридсвязывающий белок» (LPS-LBP) и генерируется как реакция организма на бактериальную инфекцию, при этом важную роль играет именно процесс антибактериального фагоцитоза, а не только воспалительный ответ [15—17]. Информации об использовании пресепсина у гематологических пациентов в настоящее время недостаточно, поэтому возникает практическая необходимость в оценке диагностических характеристик комбинаций биологических маркеров при развитии ИМ у пациентов с иммуносупрессией.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное клиническое исследование проводилось в период с 2013 по 2018 г. в Республиканском центре гематологии и трансплантации костного мозга на базе УЗ «9-я городская клиническая больница» Минска (сейчас — Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии). В исследование были включены взрослые пациенты, госпитализированные для проведения химиотерапии опухолевых заболеваний кроветворной ткани, с эпизодом подтвержденной грибковой или бактериальной инфекции. Критерии фебрильной нейтропении соответствовали таковым, принятым Американским обществом инфекционных болезней [10]. У всех пациентов фебрильный эпизод зарегистрирован в период госпитализации. Образцы крови для микробиологического анализа и исследования уровня биомаркеров были взяты до проведения эмпирической антибактериальной терапии, все биомаркеры измерены в свежей плазме крови в первые 48 ч от начала фебрильного эпизода.

Измерение уровней биомаркеров в крови проводили с помощью следующих автоматических анализаторов:

СРБ — Architect c8000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, Иллинойс, США) с реагентами Dialab (Вена, Австрия);

ПКТ — miniVIDAS/Blue с реагентами VIDAS BRAHMS PCT от BioMerieux (Marcy L'Etoile, Франция);

пресепсин — PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Токио, Япония).

Патогены выделяли с использованием стандартных средств, применяли стандартные аэробные/анаэробные флаконы VacT/ALERT и автоматизированную систему микробиологической детекции VacT/ALERT, Biomerieux (Marcy L'Etoile, Франция).

Клиническая диагностика ИМ основана на классификации вероятностей: доказано/вероятно/возможно [7, 18, 19]. Тест на содержание галактоманна в крови и КТ органов грудной клетки проводили всем пациентам, на рентгенограмме которых были выявлены изменения грудной клетки и которые соответствовали критериям фебрильной нейтропении. Инфекции кровотока диагностировали в соответствии с критериями Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) [20], пациентов с противоречивыми результатами гемокультур в исследование не включали. Все пациенты разделены на 2 группы — с бактериальной и грибковой инфекцией. Исследование проводили в соответствии с принципами обсервационных исследований STROBE.

Диагностические параметры биомаркеров [22] оценивали с помощью ROC-анализа по методу DeLong. Согласно данным M. T. Montagna и соавт., общую распространенность ИМ у

взрослых с гематологическими новообразованиями оценивали в 5% в ROC-анализе [23]. Индекс J (Youden) и область под кривой (AUC) использовали для обобщения результатов диагностического теста. Стоимость ложноотрицательного результата (FN) приняли в два раза дороже, чем ложноположительного (FP). Для анализа диагностических параметров комбинации биомаркеров применяли модель логистической регрессии с двумя биомаркерами в качестве переменных и последующего ROC-анализа прогнозируемых вероятностей из регрессионной модели. Вероятности $p < 0,05$ считали значимыми. Обработку, анализ и построение графиков выполняли с использованием R версии 3.4.0 (R Development Core Team, Вена, Австрия) и MedCalc версии 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Остенде, Бельгия).

Результаты и обсуждение

В 2013—2018 гг. в исследовании участвовали 64 пациента, соответствующие критериям включения. Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1, этиологическая структура инфекций — на рис. 1.

В ходе предварительного анализа выявлено, что у большинства пациентов с ИМ был невысокий уровень ПКТ или пресепсина и резко повышенный уровень СРБ, что соответствовало нашему клиническому опыту. На первом этапе ROC-анализа на основе индекса J оценивали оптимальную точку порогового значения всех изучаемых биомаркеров для диагностики ИМ.

Таблица 1

Основные клинические и демографические характеристики пациентов с ИМ

Характеристика	Значение
Возраст, лет	41 [34—51]
Пол (муж.)	34 (54%)
Основной диагноз:	
острый миелолейкоз	42 (66,7%)
острый лимфолейкоз	6 (9,4%)
множественная миелома	5 (7,8%)
лимфома Ходжкина	4 (6,2%)
неходжкинские лимфомы	3 (4,7%)
хронический миелолейкоз	2 (3,1%)
апластическая анемия	1 (1,6%)
миелодиспластический синдром	1 (1,6%)
Нейтрофилы <500 кл./мкл	48 (75,0%)
Этиология инфекционного эпизода:	
бактериальная	53 (82,8%)
грибковая	11 (17,2%)

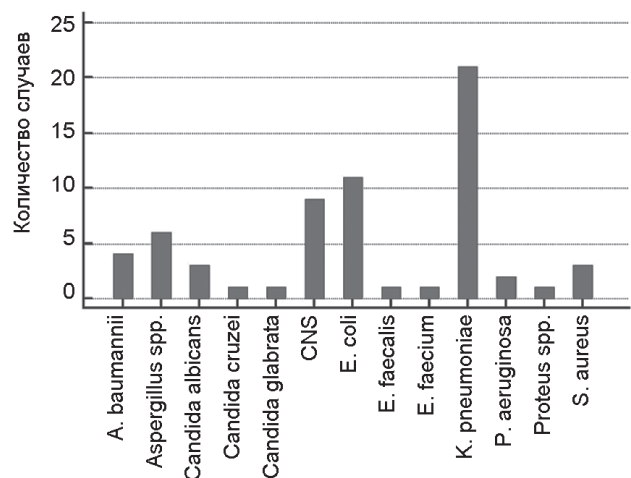


Рис. 1. Этиологический спектр инфекций у пациентов с ИМ

Таким образом, оптимальное пороговое значение СРБ при $J=0,443$ составило более 120,4 мг/л, ПКТ при $J=0,786$ — 1,26 нг/мл и менее, пресепсина при $J=0,600$ — 1,73 пг/мл и менее.

Используя полученные данные, на втором этапе анализа оценили диагностические характеристики комбинаций «низкий уровень ПКТ и высокий уровень СРБ» и «низкий уровень пресепсина и высокий уровень СРБ». Обе комбинации показали высококачественные диагностические характеристики (табл. 2, рис. 2).

На заключительном этапе анализа проведено парное сравнение ROC-кривых для описанных комбинаций уровней биомаркеров («низкий

ПКТ и высокий СРБ» и «низкий пресепсин и высокий СРБ») методом DeLong. Значимых различий в диагностических характеристиках не обнаружено (разница между площадями ROC составила 0,0933, статистическая ошибка — 0,0758 (95% ДИ (0,0552—0,242), $p=0,2180$).

Выполненное исследование является клиническим обоснованием использования комбинаций уровней пресепсина, СРБ и ПКТ для ранней диагностики ИМ и инициации эмпирического противогрибкового лечения. Важно отметить, что результаты проведенного исследования не противоречат данным, полученным у других популяций пациентов на большей выборке, и включа-

Таблица 2

Диагностические характеристики комбинаций уровней СРБ, ПКТ и пресепсина у пациентов с ИМ

Характеристика	Комбинация биомаркеров	
	ПКТ<1,25 нг/мл и СРБ>120 мг/л	Пресепсин<170 пг/мл и СРБ>120 мг/л
Площадь под ROC-кривой	0,962 (95% ДИ (0,868—0,995))	0,907 (95% ДИ (0,692 to 0,990))
Чувствительность, %	90,0 (95% ДИ (55,5—99,7))	80,0 (95% ДИ (28,4—99,5))
Специфичность, %	92,9 (95% ДИ (80,5—98,5))	86,67 (95% ДИ (59,5—98,3))
Отношение правдоподобия: положительное отрицательное	12,6 (95% ДИ (4,2—38,2)) 0,11 (95% ДИ (0,02—0,70))	6,0 (95% ДИ (1,5—23,4)) 0,23 (95% ДИ (0,04—1,3))
Прогностическая ценность: положительная отрицательная	39,9 (95% ДИ (17,9—66,8)) 99,4 (95% ДИ (96,5—99,9))	24,0 (95% ДИ (7,5—55,2)) 98,8 (95% ДИ (93,4—99,8))
Стандартная ошибка площади	0,0287	0,0758
Значение p площади	<0,0001	<0,0001
Стоимость	0,0779	0,147
Индекс J	0,83	0,6667

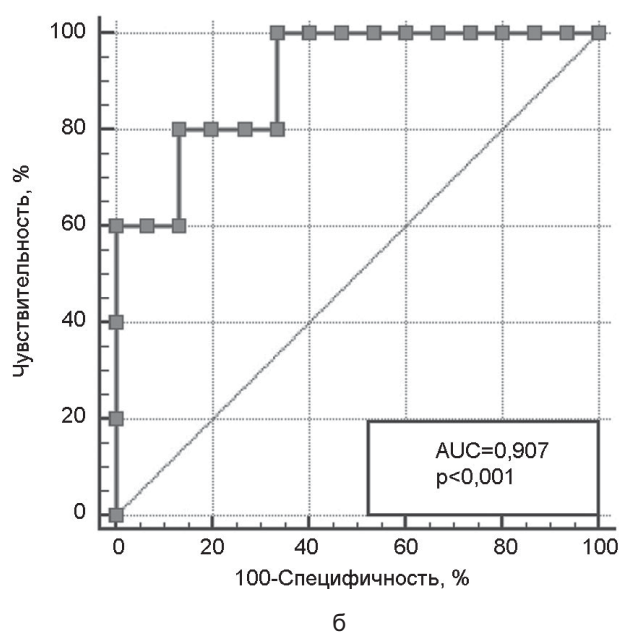
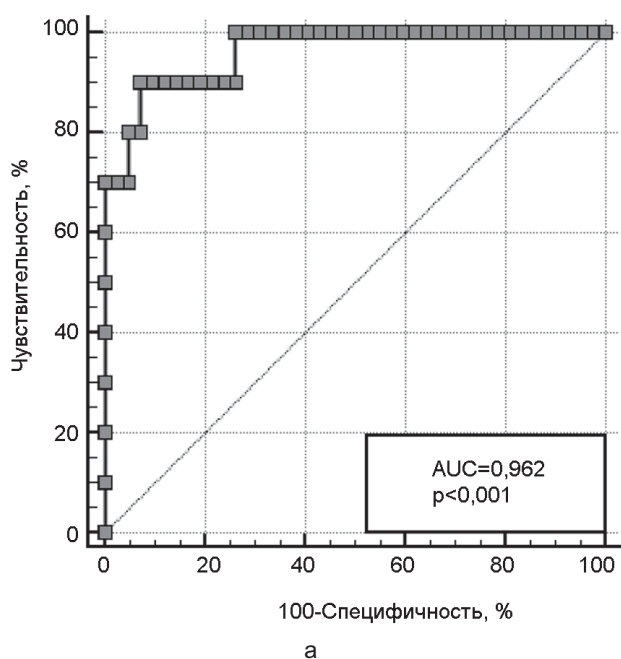


Рис. 2. ROC-кривая комбинаций уровней биомаркеров у пациентов с ИМ:

а — ПКТ<1,25 нг/мл и СРБ>120 мг/л у пациентов с ИМ; б — пресепсин <170 пг/мл и СРБ>120 мг/л

ют данные в отношении трех наиболее распространенных биологических маркеров [24, 25]. Интересно также, что повышение СРБ наблюдалось у большинства пациентов, включенных в исследование, тогда как повышение ПКТ или пресепсина обнаружено только у пациентов с бактериальными инфекциями. О низкой практической ценности измерения ПКТ как маркера грибковых инфекций ранее сообщалось другими исследователями [26—28], в то время как работ об использовании пресепсина в качестве диагностического маркера грибковых инфекций в процессе систематического поиска в сети PubMed по ключевым словам «presepsin AND fungal infections» не найдено.

Таким образом, в результате проведенного исследования получены данные, позволяющие расценивать повышение уровня СРБ (более 120 мг/л) в сочетании с низким уровнем ПКТ (менее 1,25 нг/мл) или низким уровнем пресепсина (менее 170 пг/мл) в качестве комбинированного раннего диагностического биомаркера инвазивной грибковой инфекции у пациентов с иммуносупрессией. Описанные результаты лабораторных исследований можно рассматривать как основание для инициации эмпирической противогрибковой терапии при фебрильной нейтропении, что положительно влияет на выживаемость пациентов данной клинически сложной группы.

Контактная информация:

Стома Игорь Олегович — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней, ст. науч. сотр. научного отдела Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 334-14-62.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. О. С., И. А. К., А. Л. У.
Сбор и обработка материала: И. О. С., И. А. И.
Статистическая обработка данных: И. О. С.
Написание текста: И. О. С., И. А. И.
Редактирование: И. О. С., А. Л. У., И. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Tacke D., Buchheidt D., Karthaus M., et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Ann. Hematol.* 2014; 93(9): 1449—56.
2. Lamoth F., Calandra T. Early diagnosis of invasive mould infections and disease. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017 01; 72(Suppl. 1): i19—28.
3. Hoenigl M., Zollner-Schwetz I., Sill H., et al. Epidemiology of invasive fungal infections and rationale for antifungal therapy in patients with haematological malignancies. *Mycoses.* 2011; 54(5): 454—9.
4. Hope W. W., Kruhlak M. J., Lyman C. A., et al. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* and the kinetics of galactomannan in an in vitro model of early invasive pulmonary aspergillosis: implications for antifungal therapy. *J. Infect. Dis.* 2007; 195(3): 455—66.
5. Marr K. A., Balajee S. A., McLaughlin L., et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J. Infect. Dis.* 2004; 190(3): 641—9.
6. Maertens J., Buve K., Theunissen K., et al. Galactomannan serves as a surrogate endpoint for outcome of pulmonary invasive aspergillosis in neutropenic hematology patients. *Cancer.* 2009; 115(2): 355—62.
7. Patterson T. F., Thompson G. R., Denning D. W., et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63(4): e1—60.
8. Hoenigl M., Strenger V., Buzina W., et al. European Organization for the Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012; 67(8): 2029—33.
9. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C., et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013; 98(12): 1826—35.
10. Freifeld A. G., Bow E. J., Sepkowitz K. A., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2011; 52(4): e56—93.
11. Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit. Care Clin.* 2011; 27(2): 253—63.
12. Kim D. Y., Lee Y.-S., Ahn S., et al. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res. Treat. Cancer Res. Treat.* 2011; 43(3): 176—80.
13. Aimoto M., Koh H., Katayama T., et al. Diagnostic performance of serum high-sensitivity procalcitonin and serum C-reactive protein tests for detecting bacterial infection in febrile neutropenia. *Infection.* 2014; 42(6): 971—9.
14. Fleischhack G., Cipic D., Juettner J., et al. Procalcitonin — a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intens. Care Med.* 2000; 26(2): S202—11.
15. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N., et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J. Infect. Chemother.* 2011; 17(6): 764—9.
16. Zou Q., Wen W., Zhang X.-C. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J. Emerg. Med.* 2014; 5(1): 16—9.
17. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J., et al. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49(5): 937—9.
18. De Pauw B., Walsh T. J., Donnelly J. P., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European

Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2008; 46(12): 1813—21.

19. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D. R., et al. *Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2016; 62(4): 409—17.

20. Bloodstream infection event (central line-associated bloodstream infection and non-central line associated bloodstream infection). Available at: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf (accessed 13 March 2018).

21. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., et al. *ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica.* 2017; 102(3): 433—44.

22. DeLong E. R., DeLong D. M., Clarke-Pearson D. L. *Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics.* 1988; 44(3): 837—45.

23. Montagna M. T., Giglio O. D., Napoli C., et al. *Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies (Aurora Project): lights and shadows during 18-months surveillance. Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(1): 774—87.

24. Markova M., Brodska H., Malickova K., et al. *Substantially elevated C-reactive protein (CRP), together with low levels of procalcitonin (PCT), contributes to diagnosis of fungal infection in immunocompromised patients. Support. Care Cancer.* 2013; 21(10): 2733—42.

25. Martini A., Gottin L., Menestrina N., et al. *Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. J. Infect.* 2010; 60(6): 425—30.

26. Montagna M. T., Coretti C., Caggiano G. *Procalcitonin: a possible marker of invasive fungal infection in high risk patients? J. Prev. Med. Hyg.* 2011; 52(1): 38—9.

27. Blijlevens N. M., Donnelly J. P., Meis J. F., et al. *Procalcitonin does not discriminate infection from inflammation after allogeneic bone marrow transplantation. Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7(6): 889—92.

28. Petrikos G. L., Christofilopoulou S. A., Tentolouris N. K., et al. *Value of measuring serum procalcitonin, C-reactive protein, and mannan antigens to distinguish fungal from bacterial infections. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2005; 24(4): 272—5.

Поступила 21.05.18.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Хачатурян А. Р. Кольпоскопия. Основы алгоритмов диагностики и тактики ведения заболеваний шейки матки: учеб. пособие / А. Р. Хачатурян; Науч.-исслед. ин-т акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петерб. гос. ун-т.— 2-е изд., испр. и дораб.— СПб.: Эко-Вектор, 2017.— 93 с.

Чекалова М. А. Современные возможности ультразвуковой томографии для уточнения глубины инвазии в миометрии и перехода ее на шейку матки у больных раком тела матки / М. А. Чекалова, М. Н. Колпакова, В. М. Нечушкина // *Опухоли женской репродуктивной системы.*— 2017.— № 1.— С. 41—48.— Библиогр.: 21 назв.

Шевчук А. С. Органосохраняющее лечение больных инвазивным раком шейки матки: эффективность, безопасность и нерешенные проблемы / А. С. Шевчук, Е. Г. Новикова // *Онкогинекология.*— 2017.— № 2.— С. 64—74.

Эпидемиологические аспекты генитальной папилломавирусной инфекции и рака шейки матки в Республике Беларусь и Гомельской области (1995—2014 гг.) / В. Н. Беляковский [и др.] // *Мед. новости.*— 2016.— № 7.— С. 61—66.— Библиогр.: 20 назв.

Эпидемиология рака шейки матки в аспекте медицинской реабилитации онкогинекологических больных / А. Солопова [и др.] // *Врач.*— 2018.— Т. 29, № 2.— С. 26—30.— Библиогр.: 27 назв.

Подготовила Наталья Дмитриевна Гололоб, главный библиограф отдела справочной и нормативно-правовой информации РНМБ, Т. 226-21-56; e-mail: NGololob@rsml.med.by.

¹О. Н. ДУДИЧ, ²И. С. АБЕЛЬСКАЯ, ¹В. Л. КРАСИЛЬНИКОВА, ¹И. А. ШВЕД

СКАНИРУЮЩАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ В ИЗУЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ ТКАНЕВЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ВЫБОРЕ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ОБЛАСТИ ОРБИТЫ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

²Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Выполнена сканирующая электронная микроскопия образцов титановых имплантатов, которые были вживлены в мягкие ткани спины мелких лабораторных животных (крыс). Исследованы перфорированные и неперфорированные имплантаты в виде пластин. Наиболее интенсивные процессы интеграции наблюдались в перфорированных пластинах.

Сканирующая электронная микроскопия должна быть включена в медико-биологический исследовательский процесс как один из основных методов подтверждения интеграционных процессов в системе «ткань — имплантат».

Ключевые слова: имплантационные материалы, титановые имплантаты, патология глазницы, сканирующая электронная микроскопия.

Scanning electron microscopy of titanium implant samples implanted into the back soft tissues of small laboratory animals (rats) was performed. The perforated and non-perforated plate-form implants were evaluated. The most intensive integration processes were observed in the perforated titanium plates. Scanning electron microscopy should be included into the biomedical research process as one of the main methods to confirm the integration processes between tissue and titanium implant.

Key words: *implantation materials, titanium implants, orbital pathology, scanning electron microscopy.*

HEALTHCARE. 2018; 9: 63—66.

SCANNING ELECTRON MICROSCOPY IN EVALUATION OF SURFACE TISSUE REACTIONS USED FOR SELECTING TITANIUM IMPLANTS FOR ORBIT RECONSTRUCTION SURGERY

O. N. Dudzich, I. S. Abelskaya, V. L. Krasilnikova, I. A. Shved

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) является современным методом исследования различных материалов как синтетического, так и биологического происхождения, приобретающим все большую популярность при проведении медико-биологических исследований.

Сканирующая электронная (растровая) микроскопия — метод изучения поверхностной структуры микрообъекта путем анализа отраженного «электронного изображения» (как правило, при специальном напылении и с применением способа замораживания — высушивания, что позволяет повышать электронную плотность объекта и предотвращать деформации клеточных и других структур) [1—7].

Возможности СЭМ весьма широки — это определение количественного элементного состава материала, проведение измерений в любых областях материаловедения, в области нано- и биотехнологий. Метод СЭМ совместно с рентгеноспектральным микроанализом позволяет решать следующие задачи: визуализация

топографии поверхности образцов; определение количественного элементного состава материала; построение карт распределения элементов в образце.

Для визуализации поверхности образцов при СЭМ использовали разрешение до 1 нм (при 20 кВ и рабочем расстоянии 2 мм) и увеличение от 20 до 900 000 раз. Разрешение рентгеноспектрального микроанализатора составляет 129 эВ на линии Ca(Mn), скорость счета — до 100 000 имп./с при вакуумном режиме с переменным давлением от 2 до 133 Па [5, 6].

При микроскопии биологических объектов объемное изображение внутреннего строения ткани можно получить методом замораживания — травления с последующим скалыванием материала охлажденным ножом в специальной вакуумной установке. Поверхность скола последовательно покрывается тонким слоем испаренного углерода, а затем проводят напыление металлом. Таким образом, получают пленкореплику, изучаемую в электронном микроскопе и позволяющую анализировать: структуру тканей;

клеточный состав ткани; строение клетки; взаимосвязь между элементами.

Целями исследования явились изучение интеграционных процессов, протекающих на поверхности титановых имплантатов, с использованием СЭМ и разработка на основании полученных данных теоретических предпосылок с целью создания новой конструкции имплантата для проведения реконструктивной хирургии области орбиты.

Материал и методы

Исследование проводили на базе НИЛ Белорусской медицинской академии последипломного образования (БелМАПО). В работе использовали мелких лабораторных животных — крысы обоего пола, линия рандомбредные, с массой тела 190—240 г. Животных разделяли на группы по массе тела, индивидуальная идентификация — окраска различных участков шерстного покрова спиртовым раствором пикриновой кислоты, условия содержания в виварии НИЛ БелМАПО соответствовали санитарно-гигиеническим требованиям, применяемым в Республике Беларусь.

Изучали следующие образцы из титана: титановые пластины без перфорации; титановые пластины с перфорацией; сетчатые титановые пластины («улитка»).

Основные характеристики имплантатов приведены в табл. 1.

Распределение животных по группам наблюдения представлены в табл. 2

Методика имплантации разрабатываемых изделий при исследовании процессов их биоинтеграции: перед проведением хирургических манипуляций для обездвиживания животным внутримышечно вводили смесь фентанила

(0,005% раствор) и дроперидола (0,25% раствор) в дозах 0,1 мл и 0,2 мл на 100 г массы тела соответственно.

Образцы имплантационного материала в количестве двух единиц укладывали в подготовленное ложе в подкожной клетчатке спины непосредственно на ее длинную мышцу по одному с каждой стороны позвоночника на расстоянии 10 мм от позвоночной линии таким образом, чтобы в спинно-абдоминальной проекции имплантаты не проецировались на сердце и почки. Операционный разрез ушивали послойно.

По истечении срока наблюдения животных опытных и контрольной групп выводили из эксперимента путем мгновенной декапитации с соблюдением принципов биоэтики (в соответствии со стандартами GLP) на фоне внутрибрюшинного тиопенталового наркоза из расчета 1 мл 5% тиопентала натрия на 100 г массы тела животного (лицензия Минздрава Республики Беларусь на приобретение и хранение наркотических средств и психотропных веществ № 02040/0239762).

На 30, 90 и 120-е сутки после операции из эксперимента выведено по 30 животных из каждой группы, которым имплантировали титановые пластины различной конфигурации.

Образцы имплантатов направлены в Центр испытаний Института порошковой металлургии НАН Беларуси для проведения электронной сканирующей микроскопии поверхности имплантатов, которую осуществляли в лаборатории электронно-зондового анализа Испытательного центра Института порошковой металлургии на приборе MIRALM фирмы Tescan (Чехия).

Для выполнения СЭМ извлеченный имплантат погружали в формалин, высушивали, после чего проводилось равномерное и неразрывное

Таблица 1

Особенности испытываемых образцов имплантатов из титана

Группа	Вид имплантата	Вид и размеры отверстий	Наличие покрытия
1-я	Пластина без перфорации	Небольшие технические отверстия	Нет
2-я	Пластина с перфорацией	Круглые, 1,5 мм	Нет
3-я	Сетчатая пластина «улитка»	Овальные, 2×3 мм	Нет

Таблица 2

Распределение животных по группам наблюдения

Группа	Количество животных	Пол животных	Вид имплантата
1-я (основная)	90	М/ж	Пластина без перфорации
2-я (основная)	90	М/ж	Пластина с перфорацией
3-я (основная)	90	М/ж	Сетчатая пластина «улитка»
4-я (контрольная)	90	М/ж	—

напыление ионов хрома. Толщина токопроводящего покрытия составляла 5 нм. Однородность напыления при малой толщине позволяет получать электронные изображения с максимально достижимым разрешением. Для выполнения обзорного снимка использовали 50-кратное увеличение, прицельных — увеличение 200, 1000, 5000 и 10 000. Оценивали состояние процесса фиброобразования на поверхности перфорированных и неперфорированных имплантатов.

Проведение доклинических испытаний опытных образцов титановых имплантатов согласовано с комитетом по этике БелМАПО и Центром экспертиз и испытаний в здравоохранении Минздрава Республики Беларусь.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных сканограмм на 30-е сутки после имплантации показал, что на поверхности всех изучаемых образцов имплантатов отчетливо визуализируется наличие органической ткани. На поверхности неперфорированных имплантатов наблюдаются очаги формирования отдельных коллагеновых волокон, предположительно III типа, характеризующихся меньшей прочностью и большей эластичностью (матрица ремоделирования). Волокна расположены хаотично, неупорядоченно. Клеточные элементы не визуализируются (рис. 1, а, цв. вклейка).

В то же время на поверхности перфорированных имплантатов отмечается диффузно-очаговое прорастание их соединительной тканью. Соединительная ткань состоит из прочных извитых волокон коллагена упорядоченной фибриллярной структуры. Отмечается формирование массивных участков соединительной ткани на поверхности имплантата, а также визуализируются единичные клетки фибробластного ряда (рис. 1, б, цв. вклейка).

На обзорных сканограммах образцов типа «улитка» выявляется очаговое обрастание поверхности имплантата рыхлой соединительной тканью. Визуализируются признаки врастания соединительной ткани в имплантат и единичные клетки фибробластного ряда, расположенные среди волокнистого компонента, что свидетельствует о формировании полноценной соединительной ткани (рис. 1, в, цв. вклейка).

На 90-е сутки нахождения имплантатов в подкожной клетчатке спины крыс, процесс фиброобразования продолжился. В данный период наблюдения на сканограммах неперфорирован-

ных имплантатов отмечаются мелкоочаговые обрастания поверхности имплантата соединительной тканью, состоящей преимущественно из волокнистого компонента, который представлен главным образом коллагеновыми волокнами как более прочными, так и тонкими, имеющими фибриллярную структуру. На имплантате также выявляются участки волокнистого компонента, имеющие глобулярную структуру. Клеточные элементы не визуализируются (рис. 2, а, цв. вклейка).

Среди перфорированных имплантатов наиболее выраженный процесс фиброобразования наблюдался в образцах типа «улитка». По всему периметру отверстий имплантатов типа «улитка» соединительная ткань формируется с преобладанием волокнистого компонента. Ближе к отверстию визуализируются более плотные волокна и единичные фибробласты (рис. 2, б, цв. вклейка). Формирующаяся соединительная ткань характеризуется хорошей адгезией к поверхности имплантата. Прекрасно видно, что волокна расположены концентрически или продольно, иногда выглядят как сеть, в которой отчетливо видны отдельные фибробласты (рис. 2, в, цв. вклейка).

К 120-м суткам эксперимента наблюдалось диффузно-очаговое и очаговое обрастание поверхности неперфорированных имплантатов соединительной тканью, состоящей преимущественно из коллагеновых волокон, расположенных компактно, относительно упорядоченно. На большей части поверхности имплантата коллагеновые волокна хорошо адгезированы к его поверхности. Лишь на небольших участках отмечается наличие воздушной прослойки, которая на сканограммах соединительной ткани визуализируется светящимся белым цветом (рис. 3, а, цв. вклейка).

Большая часть поверхности перфорированного имплантата покрыта плотной соединительной тканью, состоящей из пучков прочных коллагеновых волокон, отличающихся признаками пространственного прорастания соединительной ткани (рис. 3, б, цв. вклейка), которая хорошо адгезирована к поверхности имплантата.

В представленных образцах имплантатов типа «улитка» по всему периметру наблюдается обрастание соединительной тканью. Кроме того, обнаруживается формирование перемычек, состоящих из волокон, соединяющих участки изгибов между перфорационными отверстиями.

Фибробласты «цепляются» между изгибами, тем самым стимулируют рост соединительной ткани и усиливают ее адгезию. В геометрически неправильных участках наблюдается более выраженной адгезия соединительной ткани к имплантату. Формируется соединительная ткань, состоящая из компактно расположенных пучков коллагеновых волокон, также выявляются отдельные фибробласты. В данные сроки наблюдения сформированная соединительная ткань практически полностью покрывает поверхность имплантата (рис. 3, в, цв. вклейка).

Анализ данных СЭМ подтвердил результаты, полученные при выполнении гистоморфологии: наилучшие интеграционные процессы протекают в перфорированных пластинах, чем больше свободных пространств, тем быстрее и прочнее образуются связи между имплантационным материалом и окружающими тканями. На гладкой поверхности неперфорированных пластин происходят поверхностные процессы интеграции, что достоверно доказано результатами СЭМ. Однако прочность данной связи уступает связи, образованной между соединительной тканью (капсулой) и поверхностью перфорированных пластин. Поэтому для усиления прочностных свойств структуры «ткань — имплантат» необходимо неперфорированные пластины комбинировать с перфорированными участками. Можно предположить, что интеграционные процессы в костной ткани будут протекать таким же образом.

Выводы

1. Для интеграционных процессов, протекающих в комплексе «ткань — имплантат», необходимым условием является наличие как минимум поверхностных открытых пор, размеры которых соответствуют размерам коллагенового волокна — 1,4 нм. Однако прочностные свойства такого соединения недостаточны для исключения миграции имплантата.

2. Прочность соединения «ткань — имплантат» повышается по мере увеличения толщины пучка коллагеновых волокон (минимальная толщина должна составлять 30—60 нм). Для повышения стабильности имплантата к его неперфорированной части необходимо добавить перфорированную с размером диаметра отверстий не менее 60—100 нм.

3. СЭМ должна быть включена в медико-биологический исследовательский процесс как один из основных методов подтверждения интеграционных процессов «ткань — имплантат».

Контактная информация:

Дудич Оксана Николаевна — к. м. н., доцент кафедры офтальмологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

Сл. тел. +375 44 548-48-51.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. С. А., В. Л. К., И. А. Ш.

Сбор и обработка материала: О. Н. Д., И. С. А., В. Л. К., И. А. Ш.

Статистическая обработка данных: О. Н. Д.

Написание текста: О. Н. Д.

Редактирование: И. С. А., В. Л. К., И. А. Ш.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCE

1. Kulakov Yu. A. *Electron Microscopy*. Moscow: Znanie; 1981: 64 s. (in Russian)
2. Volodin A. P. *Electron Microscopy*. Moscow: Nauka; 1998: 114 s. (in Russian)
3. Mironov V. *Basics of Scanning Probe Microscopy*. Moscow: Tekhnosfera; 2008: 143 s. (in Russian)
4. Krishtal M. M. *Scanning Probe Microscopy and Roentgen Spectral Microanalysis*. Moscow: Tekhnosfera; 2009: 208 s. (in Russian)
5. Krishtal M. M., Yasnikov I. S., Polunin V. I., et al. *Scanning Probe Microscopy and Roentgen Spectral Microanalysis in Practical Applications*. Moscow: Tekhnosfera; 2009: 148 s. (in Russian)
6. Oura K., Lifshic V. G., Saranin A. A., et al. *Introduction to Physics of Surfaces*. Moscow: Nauka; 2006: 490 s. (in Russian)
7. Yasnikov I. S., Nagornov Yu. S., Gorbachev I. V., et al. *Scanning probe microscopy as a method of studying macroscopic objects of electrolytic origin. Fundamentalnye issledovaniya*. 2013; 1(3): 758—64 s. (in Russian)

Поступила 17.07.18.

Л. Н. СУСЛОВ, Л. В. МИРИЛЕНКО

БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Цель исследования. Анализ безрецидивной выживаемости пациентов, страдающих раком единственной почки, после перенесенного хирургического лечения, а также разработка прогностической классификации, определяющей риск рецидива опухолевого процесса по предоперационным данным.

Материал и методы. В исследование включены 108 пациентов, которым выполнена открытая резекция единственной почки в отделении онкоурологии РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова с августа 2000 по апрель 2016 г. Медиана времени наблюдения составила 66,2 мес, за этот период возврат заболевания отмечен у 32 (29,6%) пациентов

Результаты. По данным многофакторного анализа установлено, что статистически значимым фактором развития рецидива рака единственной почки являются: уровень СОЭ ≥ 26 мм/ч, уровень гемоглобина < 114 г/л, наличие мультифокальности. Согласно разработанной классификации, в зависимости от количества факторов прогноза вероятность возврата заболевания в группе максимального риска выше в 3,1 раза (95% ДИ ОР (1,3—7,5); $p=0,014$), чем в группе высокого, и в 11 раз (95% ДИ ОР (4,3—27,7); $p<0,001$) выше, чем в группе низкого риска.

Заключение. Разработанная классификация с прогностической точностью (С-индекс) в 74% случаев позволяет выделить пациентов группы низкого, высокого и максимального риска рецидива рака единственной почки.

Ключевые слова: рак единственной почки, местный рецидив, отдаленные метастазы, безрецидивная выживаемость, факторы прогноза.

Objective. Analysis of recurrence-free survival of patients with the solitary kidney malignancies exposed to a surgical interference. Development of a prognostic classification determining the risk of the tumorous process recurrence by the preoperative data.

Materials and methods. 108 patients with tumor in a solitary kidney who underwent open surgical partial nephrectomy performed at the Oncourology Department of the N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus with a primary focus on recurrence-free survival were enrolled in the study. Oncological outcomes were evaluated at a mean follow up of 66.2 months. Local recurrence and distant metastases developed in 32 (29.6%) patients.

Results. According to the performed multifactor analysis the strongest predictors of tumor recurrence were found to be the following: ESR ≥ 26 mm/h, hemoglobin < 114 g/l and multifocality presence. According to the prognostic classification designed, the probability (HR) of tumor progression in the maximum risk group was 3.1 times higher (95% CI HR 1.3—7.5; $p=0.014$) than in the group of a high risk and 11 times higher (95% CI HR 4.3—27.7; $p<0.001$) than in the group of a low risk progression.

Conclusion. The classification designed allows single out patients at the maximum, a high or a low risk for the tumor recurrence after nephron sparing surgery for tumors in a solitary kidney the prediction being accurate (C-index 74%).

Key words: solitary kidney carcinoma, local recurrence, distant metastases, recurrence-free survival, prognostic factors.

HEALTHCARE. 2018; 9: 67—73.

RECURRENCE-FREE SURVIVAL AFTER PARTIAL NEPHRECTOMY FOR RENAL TUMORS IN SOLITARY KIDNEYS

L. N. Suslov, L. V. Mirilenko

Исследование онкологических результатов после выполнения резекции единственной почки особенно важно, поскольку целью хирургического лечения является радикальное удаление опухоли и одновременно максимальное сохранение функционирующей паренхимы.

Согласно данным литературы, у пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР) единственной почки (ЕП) удается достичь высоких показателей 5-летней раковоспецифической выживаемости, достигающей 89% [1]. При этом отмечено, что возврат опухолевого роста зафиксирован у 22% пациентов при медиане наблю-

дения 43,7 мес [1]. Частота только местного рецидива опухоли варьирует от 3,5 до 18,0% [1, 2], а 5-летняя выживаемость без локального рецидива и безметастатическая выживаемость достигают 89,2 и 69,0% соответственно [3]. По данным J. C. La Rochelle и соавт., согласно мультивариантному анализу, предикторами местного рецидива являются позитивный опухолевый край резекции и критерий Т (ОР 7,4, $p=0,01$ и ОР 5,7, $p=0,02$ соответственно) [2].

Однако недостаток данных и малое количество наблюдений не дают возможности сделать вывод о значимости факторов прогноза

безрецидивной выживаемости. Анализ выживаемости до возврата заболевания позволит сделать вывод об эффективности выполняемых операций и выделить группы пациентов с неблагоприятным прогнозом, нуждающихся в тщательном послеоперационном контроле и своевременном продолжении лечения.

Цель исследования — анализ безрецидивной выживаемости пациентов, страдающих раком ЕП после органосохраняющего хирургического лечения, а также разработка прогностической классификации, определяющей риск рецидива опухолевого процесса по предоперационным данным.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные пациентов, прооперированных в онкоурологическом отделении РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, с морфологически подтвержденным диагнозом ПКР.

В исследование не включены пациенты:

- с выполненной нефрэктомией ЕП;
- с выполненной экстракорпоральной резекцией ЕП;
- с наличием регионарных и отдаленных метастазов;
- со сроком наблюдения менее 3 мес.

Статус пациентов и причины смерти получены из Белорусского канцер-регистра на 1 января 2018 г.

В настоящее исследование включены пациенты без наличия регионарных и отдаленных метастазов. Следует отметить, что к данной категории относились пациенты с разными стадиями заболевания:

- 62 (57,41%) пациента — pT1aN0M0, I стадия ПКР;
- 25 (23,15%) пациентов — pT1bN0M0, I стадия ПКР;
- 2 (1,85%) пациента — pT2aN0M0, II стадия ПКР;
- 19 (17,59%) пациентов — pT3aN0M0, III стадия ПКР.

Абсолютное большинство диагностированного ПКР относилось к светлоклеточному раку почки — 100 (92,6%) случаев.

Как видно из табл. 1, у 2 пациентов при мультифокальном поражении ЕП диагностированы 2 типа рака: светлоклеточный и папиллярный. У 1 пациента после резекции ЕП по действо-

вавшей на тот момент классификации диагностирован зернисто-клеточный рак почки.

Общепринятой гистологической системой градации ПКР является классификация по Фурману, которую и использовали в данном исследовании. Степень дифференцировки опухолей была определена как G1 (высокая степень дифференцировки) — диагностирована у 46 (42,6%) пациентов с ПКР; G2 (средняя степень) — у 44 (40,7%); G3 (низкая степень) — у 15 (13,9%) пациентов; G4 (недифференцированная опухоль) — не верифицирована ни у одного пациента. В 3 (2,8%) случаях данные о степени дифференцировки отсутствовали.

Выживаемость до возврата заболевания вычисляли методом Каплана — Мейера. Потенциальные прогностические факторы категоризированы с применением анализа Cut Point, затем проведен моновариантный анализ с помощью регрессионной модели Кокса. Показатели, связанные с риском возврата заболевания, с уровнем статистической значимости $p < 0,05$ включены в мультивариантную модель. На основании состава и коэффициентов предикторов мультивариантной модели определены прогностические классы: максимального, высокого и низкого рисков. Проведена внутренняя валидизация разработанной прогностической модели методом бутстрэп. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Расчеты выполнены в программном комплексе SPSS 23.0.

Результаты и обсуждение

Всего радикальное хирургическое органосохраняющее лечение проведено у 108 пациентов со злокачественными опухолями ЕП без отдаленных метастазов: 66 (61,1%) мужчинам

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистологический тип опухоли	Количество пациентов
Светлоклеточный	100 (92,6%)
Папиллярный	3 (2,8%)
Хромобный	1 (0,9%)
Светлоклеточный+папиллярный	2 (1,9%)
Зернисто-клеточный	1 (0,9%)
Невозможно оценить	1 (0,9%)
Всего	108 (100%)

и 42 (38,9%) женщинам. Возраст пациентов — 29—80 лет, в среднем 58,4 года.

Всего при медиане наблюдения 66,2 (20,1—208,3) мес возврат заболевания диагностирован у 32 (29,6%) пациентов, местный рецидив — у 19 (17,6%), отдаленные метастазы — у 28 (25,9%), причем у 15 (13,9%) пациентов выявлены и местный рецидив, и отдаленные метастазы. Поскольку местный рецидив диагностирован только у 4 (3,7%) пациентов, а отдаленные метастазы — у 13 (12%), проведен анализ выживаемости до возврата заболевания, включающего и рецидив, и прогрессирование, рассчитана безрецидивная выживаемость (без рецидива заболевания).

Распределение пациентов с отдаленными метастазами, диагностированными за период наблюдения, по их локализации в момент регистрации прогрессирования представлено в табл. 2. Следует отметить, что у 21 (19,4%) пациента (что составляет 75% от пациентов с возникшими метастазами) зафиксированы метастазы одной локализации, у 6 — двух и у 1 — трех локализаций.

В табл. 3 представлен моновариантный анализ риска возврата заболевания у пациентов после органосохраняющего радикального хирургического лечения злокачественной опухоли ЕП по показателям, характеризующим пациента.

В результате анализа статистически значимой взаимосвязи клинических показателей с риском рецидива не установлено.

Параметры моновариантного анализа риска развития рецидива в зависимости от степени местной распространенности опухоли и результатов морфологического исследования показаны в табл. 4.

Из указанных показателей с риском развития рецидива статистически значимо связаны наличие мультифокальности, повышающей риск в 4,0 раза (95% ДИ (2,0—8,3); $p < 0,001$) и степень дифференцировки опухоли — при низкодифференцированных опухолях риск развития рецидива в 2,4 раза (95% ДИ (1,0—5,5); $p = 0,045$) выше, чем при умеренно дифференцированных и высокодифференцированных.

В табл. 5 представлены результаты моновариантного анализа риска развития рецидива в

Таблица 2
Локализация отдаленных метастазов, диагностированных за период наблюдения

Локализация метастазов	Количество пациентов
Легкие	15 (53,6%)
Надпочечник	4 (14,3%)
Кости скелета	4 (14,3%)
Поджелудочная железа	4 (14,3%)
Лимфоузлы	2 (7,1%)
Другие	7 (17,9%)

Таблица 3
Моновариантный анализ риска развития рецидива в зависимости от клинических показателей

Показатель	Безрецидивная выживаемость		
	ОР	95% ДИ ОР	p
Пол: муж./жен.	1,14	0,56—2,30	0,720
Возраст, лет	1,01	0,97—1,05	0,770
Возраст: $\geq 60 / < 60$ лет	1,11	0,55—2,24	0,770
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	1,04	0,996—1,09	0,072
Диабет: да/нет	1,23	0,47—3,21	0,670

Таблица 4
Моновариантный анализ риска развития рецидива, показатели степени местной распространенности опухоли и результатов морфологического исследования

Показатель	Безрецидивная выживаемость		
	ОР	95% ДИ ОР	p
Категория T TNM: T3/T1-2 (n=19/89)	1,34	0,57—3,12	0,500
Мультифокальность: да/нет (n=18/90)	4,04	1,96—8,32	<0,001
Максимальный размер опухоли, см	1,08	0,87—1,34	0,500
Морфологический вариант: другие/светлолеточный (7/101)	0,75	0,10—5,53	0,770
Степень дифференцировки:			
G3/G2/G1	1,52	0,93—2,49	0,092
G3/G2+G1	2,37	1,02—5,51	0,045

зависимости от дополнительных показателей заболевания — наличия симптомов (повышенная температура тела, макрогематурия, пальпируемая опухоль), стороны поражения, наличия синхронной или метастатической опухоли контралатеральной почки в анамнезе и наличия опухоли другой локализации.

Как видно из результатов анализа, не установлено взаимосвязи ни одного из указанных показателей с риском развития рецидива в послеоперационном периоде у пациентов после резекции ЕП.

Параметры моновариантного анализа лабораторных показателей представлены в табл. 6.

Установлено, что статистически значимую взаимосвязь с риском развития рецидива имеют эритроциты и лейкоциты крови. При уменьшении уровня эритроцитов на $1 \cdot 10^{12}/л$ риск рецидива увеличивается в 2,0 раза (95% ДИ (1,1—3,4); $p=0,024$), при увеличении количества лейкоцитов крови на $1 \cdot 10^9/л$ риск возрастает в 1,1 раза (95% ДИ (1,0—1,2); $p=0,017$). Уровень гемоглобина в крови и СОЭ взаимосвязаны с

риском рецидива, имеющим уровень статистической значимости $p < 0,1$, что позволяет включать их в мультивариантный анализ.

Для разработки классификации риска развития рецидива включаемые в мультивариантную модель показатели должны быть категоризированы (дихотомизированы). Для выявления точек разделения количественных показателей на группы, максимально различающиеся по риску развития прогнозируемого события, был использован анализ Cut Point. Далее представлены результаты анализа Cut Point для показателей, вошедших в последующем в классификацию.

На рис. 1 показана зависимость статистики Вальда, по величине которой вычисляется уровень значимости различий между группами. В зависимости от значения точки разделения показателя гемоглобина крови пациенты распределены в 2 группы — со значениями, меньшими, чем точка разделения, и большими или равными.

Максимальной величине статистики Вальда (7,9) соответствует уровень гемоглобина

Таблица 5

Моновариантный анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от дополнительных показателей заболевания

Показатель	Безрецидивная выживаемость		
	ОР	95% ДИ ОР	p
Симптомы: да/нет	0,82	0,32—2,14	0,69
Сторона поражения: левая/правая	1,10	0,55—2,19	0,80
Рак обеих почек: да/нет	1,90	0,82—4,39	0,14
Первично-множественная синхронная опухоль: да/нет	1,19	0,42—3,39	0,75
Рак другой локализации: да/нет	0,98	0,37—2,54	0,96

Таблица 6

Моновариантный анализ безрецидивной выживаемости при различных лабораторных показателях

Показатель	Безрецидивная выживаемость		
	ОР	95% ДИ ОР	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	0,49	0,27—0,91	0,024
Гемоглобин, г/л	0,98	0,96—1,00	0,071
Лейкоциты, $10^9/л$	1,12	1,02—1,24	0,017
Тромбоциты, $10^9/л$	1,002	0,997—1,007	0,46
СОЭ, мм/ч	1,02	0,997—1,04	0,092
Мочевина, ммоль/л	0,92	0,75—1,12	0,40
Билирубин, мкмоль/л	1,00	0,95—1,05	0,98
Белок, г/л	1,06	0,99—1,14	0,90
Калий, ммоль/л	1,50	0,74—3,05	0,26
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	1,01	0,99—1,04	0,24
Креатинин, мкмоль/л	0,99	0,98—1,01	0,22
Протеинурия, г/л:			
да/нет	0,54	0,04—7,27	0,64
	0,57	0,14—2,39	0,44

Примечания: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

в крови 114 г/л. При уровне гемоглобина менее 114 г/л риск рецидива в 3,95 раза (95% ДИ (1,52—10,3)) больше, чем при уровне, равном или более этого значения ($p=0,005$). Безрецидивная 5-летняя выживаемость пациентов в группах, определяемых найденной точкой разделения по показателю гемоглобина крови, составляет 37,5% (SE 17,1%) и 75,2% (SE 4,7%) соответственно (рис. 2).

Зависимость статистики Вальда от значения точки разделения показателя СОЭ в крови показана на рис. 3.

На рис. 3 представлены 2 локальных экстремума при СОЭ, равной 18 и 26 мм/ч, абсолютному максимуму статистики Вальда (7,8) соответствует уровень СОЭ 26 мм/ч. При СОЭ 26 мм/ч и более риск рецидива в 3,2 раза (95% ДИ (1,5—6,6)) выше, чем при уровне, меньшем этого значения ($p=0,002$). Безрецидивная 5-летняя выживаемость пациентов в группах, определяемых найденной точкой разделения по показателю СОЭ крови, составляет 54,5% (SE 11,2%) и 76,5% (SE 4,9%) соответственно (рис. 4).

Таким образом, в результате проведенного анализа Cut Point найдены точки разделения количественных показателей на группы, максимально различающиеся по риску возврата заболевания.

Оценить риск возврата заболевания и выявить пациентов с высоким риском развития рецидива после радикального хирургического лечения при злокачественных опухолях ЕП особенно важно до начала операции, чтобы иметь возможность модифицировать тактику лечения указанных пациентов, поэтому разрабатываемая прогностическая классификация основана

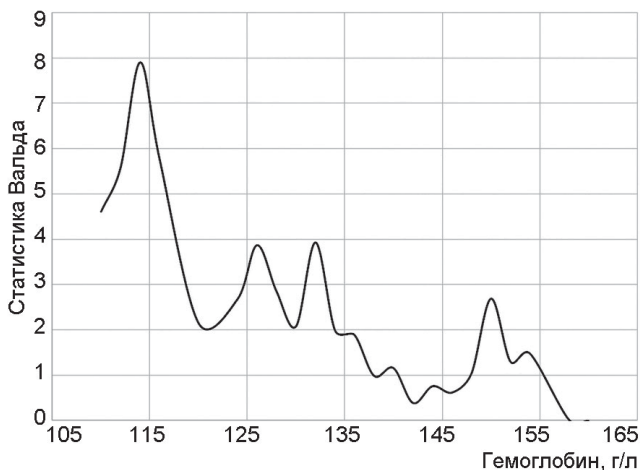


Рис. 1. Cut Point анализ для уровня гемоглобина в крови

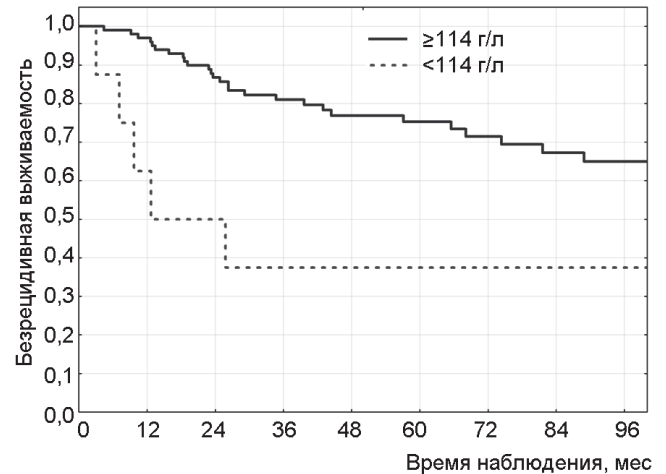


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов в группах при различных уровнях гемоглобина в крови

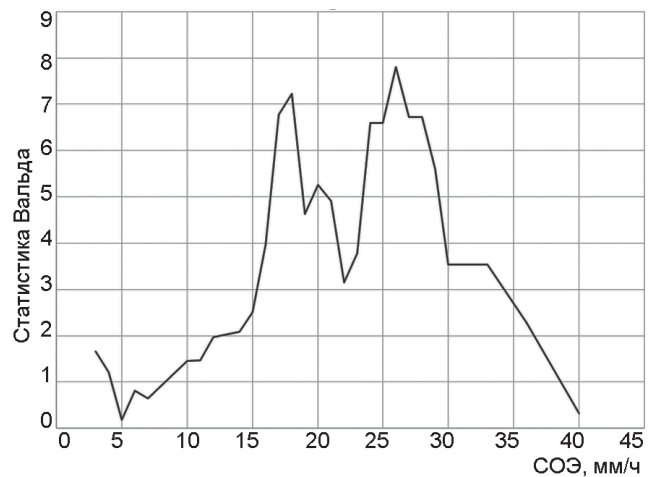


Рис. 3. Cut Point анализ для СОЭ

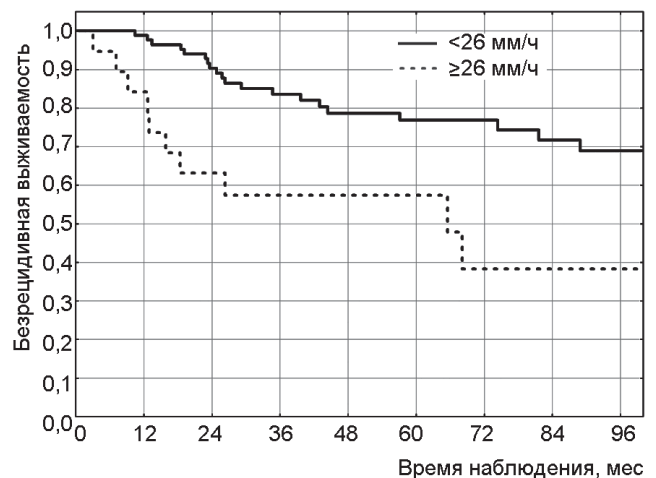


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациентов с различным уровнем СОЭ

Таблица 7

Параметры мультивариантной модели

Показатель	Коэффициент β	ОШ (95% ДИ ОШ)	p
СОЭ, мм/ч: $\geq 26 / < 26$	0,82	2,28 (1,0—5,22)	0,050
Гемоглобин, г/л: $\geq 114 / < 114$	-1,29	0,25 (0,08—0,76)	0,014
Мультифокальность: да/нет	1,64	5,15 (2,39—11,1)	<0,001

на показателях, определяемых на дооперационном этапе, и построена с учетом следующих имеющихся ограничений:

- возможность включения в мультивариантный анализ безрецидивной выживаемости не более трех предикторов;

- наличие корреляционной взаимосвязи между показателями уровней эритроцитов и гемоглобина в крови (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,80$), что свидетельствует о наличии мультиколлинеарности и исключает их совместное включение в мультивариантный анализ.

В результате в мультивариантную модель вошли показатели: наличие/отсутствие мультифокальности, уровень гемоглобина в крови и СОЭ (табл. 7).

Все вошедшие в мультивариантную математическую модель показатели имеют независимое статистически значимое влияние (взаимосвязь) на риск возврата заболевания. У пациентов с СОЭ 26 мм/ч и более риск в 2,3 (95% ДИ (1,0—5,2); $p=0,050$) выше, чем у пациентов с меньшими значениями. При уровне гемоглобина крови 114 г/л и более риск на 75% (или в 4 раза) (95% ДИ (0,08—0,76); $p=0,014$) меньше, чем при уровне менее 114 г/л. Наличие мультифокальности повышает риск развития рецидива в 5,2 раза (95% ДИ (2,4—11,1); $p<0,001$).

Каждому вошедшему в мультивариантную модель показателю на основании величин коэффициентов и отношений рисков был присвоен балльный весовой коэффициент (табл. 8). Общая сумма баллов для каждого пациента рассчитывалась путем сложения соответствующих баллов и находилась в пределах от 0 до 5.

В зависимости от суммы баллов все пациенты разделены на 3 группы. Пациенты с суммой 0 баллов составили группу низкого риска развития рецидива, 1 и 2 балла — высокого риска, 3 балла и более — максимального риска.

Риски развития рецидива и безрецидивная выживаемость пациентов во всех группах статистически значимо различались (рис. 5, табл. 9).

Риск рецидива в группе высокого риска выше в 4,0 раза (95% ДИ (1,8—8,9); $p<0,001$), чем в группе низкого риска; в группе максимального риска — в 3,1 раза (95% ДИ (1,3—7,5); $p=0,014$), чем в группе высокого и в 11 раз (95% ДИ (4,3—27,7); $p<0,001$), чем в группе низкого риска.

Прогностическая точность разработанной классификации оценена С-индексом и составила 0,74.

Таким образом, в настоящем исследовании разработана классификация, позволяющая из общей когорты пациентов, получивших органосохраняющее радикальное хирургическое лечение злокачественных опухолей ЕП, выделить

Таблица 8

Весовые коэффициенты для расчета риска возврата заболевания

Показатель	Весовой коэффициент, балл
СОЭ, мм/ч: <26 ≥ 26	0 1
Мультифокальность: нет есть	0 2
Уровень гемоглобина, г/л: ≥ 114 <114	0 2

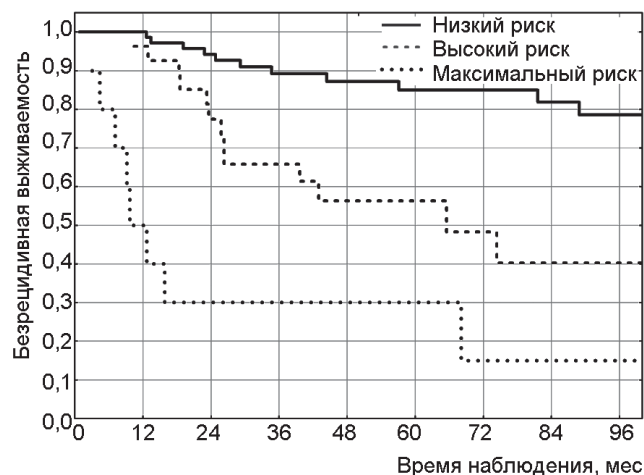


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость пациентов в прогностических группах

Таблица 9

Безрецидивная выживаемость в группах риска

Сумма баллов	Количество пациентов	Безрецидивная выживаемость, % (SE, %)		
		1-летняя	3-летняя	5-летняя
0	71 (65,7%)	100,0 (1,4)	89,2 (3,9)	85,0 (4,7)
1—2	27 (25,0%)	96,3 (3,6)	65,8 (9,3)	56,3 (10,1)
3—5	10 (9,3%)	50,0 (15,8)	30,0 (14,5)	30,0 (14,5)

группы высокого и максимального рисков возврата заболевания, в которые вошли 34,3% (95% ДИ (25,4—44,0%)) пациентов. В группе высокого риска практически у половины пациентов в течение 5 лет после операции происходит возврат заболевания (5-летняя безрецидивная выживаемость 56,3% (SE 10,1%)). В группе максимального риска у 50% пациентов рецидив заболевания отмечается в течение 1 года после операции, 5-летняя безрецидивная выживаемость — у 30,0% (SE 14,5%). Из пациентов, не вошедших в группы высокого риска (65,7% (95% ДИ (56,0—74,6%)) от всей когорты), ни у одного (95% ДИ (0,0—5,1%)) не наблюдался возврат заболевания в течение 1 года после проведенного радикального органосохраняющего хирургического лечения, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 85,0% (SE 4,7%).

Максимальные онкологические результаты отмечены у пациентов из группы низкого риска возврата заболевания по классификации, разработанной в настоящем исследовании, в которую вошли 65,7% пациентов от всей когорты, 5-летняя безрецидивная выживаемость в данной группе составила 95,8% (SE 2,9%), в то время как 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с I стадией почечно-клеточного рака ЕП отмечена у 85,5% (SE 4,3%).

Выводы

1. Установлено, что риск возврата заболевания у пациентов со злокачественными опухолями единственной почки после органосохраняющего радикального хирургического лечения статистически значимо выше у пациентов с мультифокальным поражением почки — отношение рисков составляет 4,0 (95% ДИ (2,0—8,3); $p < 0,001$), с низкодифференцированными опухолями в сравнении с умеренно и вы-

сокодифференцированными — отношение рисков 2,4 (95% ДИ (1,0—5,5); $p = 0,045$), со сниженным уровнем эритроцитов в крови и повышенным уровнем лейкоцитов (при снижении уровня эритроцитов на $1 \cdot 10^{12}/л$ риск возрастает в 2,0 раза (95% ДИ (1,1—3,4); $p = 0,024$), при увеличении лейкоцитов в крови на $1 \cdot 10^9/л$ — в 1,1 раза (95% ДИ (1,0—1,2); $p = 0,017$)).

2. Разработана прогностическая классификация риска возврата заболевания у пациентов со злокачественными опухолями единственной почки без отдаленных метастазов после органосохраняющего радикального хирургического лечения. Риск возврата заболевания в группе высокого риска в 4,0 раза выше (95% ДИ (1,8—8,9); $p < 0,001$), чем в группе низкого риска; в группе максимального риска — в 11 раз (95% ДИ (4,3—27,7); $p < 0,001$) выше, чем в группе низкого риска.

Контактная информация:

Суслов Леонид Николаевич — науч. сотр. лаборатории онкоурологической патологии хирургического отдела. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский район. Сл. тел.: +375 17 265-23-45.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. Н. С.
Сбор и обработка материала: Л. Н. С., Л. В. М.
Написание текста: Л. Н. С.
Редактирование: Л. Н. С., Л. В. М.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Fergany A. F., Saad I. R., Woo L., Novick A. C. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J. Urol.* 2006; 175(5): 1630—3.
2. La Rochelle J., Shuch B., Riggs S., et al. Functional and oncological outcomes of partial nephrectomy of solitary kidneys. *J. Urol.* 2009; 181(5): 2037—42.
3. Ghavamian R., Cheville J. C., Lohse C. M., et al. Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J. Urol.* 2002; 168(2): 454—9.

Поступила 20.06.18.

О. П. МАТЫЛЕВИЧ, В. В. АКИНФЕЕВ, Л. В. МИРИЛЕНКО, О. Г. СУКОНКО

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ АРТЕРИЙ МАЛОГО ТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ОСЛОЖНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Цель исследования. Проанализировать эффективность применения метода рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий малого таза у пациенток с местнораспространенным и рецидивным раком шейки матки (РШМ), осложненным кровотечением.

Материал и методы. В исследование включена 81 пациентка: 68 (84%) с первичным местнораспространенным РШМ и 13 (16%) с рецидивами РШМ, которым по поводу кровотечения из опухоли выполнена рентгенэндоваскулярная эмболизация артерий малого таза.

Результаты. При проведении эмболизации артерий малого таза кровотечение остановлено у 76 (94%) пациенток. После успешного осуществления рентгенэндоваскулярной эмболизации у 46 (68%) пациенток с первичным РШМ проведено противоопухолевое лечение, причем по радикальной программе в полном объеме — у 29 (43%). За период наблюдения от основного заболевания умерли 67 (83%) пациенток, от других причин — 4 (5%). Однолетняя скорректированная выживаемость составила 41,4% (SE 5,6%), 5-летняя — 17,9% (SE 4,5%), медиана — 8,4 мес. Выживаемость 22 (32%) пациенток, у которых лечение не продолжено, и 46 (68%) пациенток, у которых лечение продолжено, существенно клинически и статистически значимо различалась: 1-летняя составила соответственно 15,2% (SE 8,1%) и 53,5% (SE 7,4%). До 5 лет не дожила ни одна пациентка, которой лечение не продолжено, 5-летняя скорректированная выживаемость для продолживших лечение составила 24,0% (SE 6,8%), медиана — 5,4 и 12,8 мес соответственно ($p < 0,001$).

Заключение. Эмболизация артерий малого таза является эффективным методом остановки кровотечения у пациенток с местнораспространенным и рецидивным РШМ в 94% случаев. Проведение данной процедуры у первичных пациенток при осложненном течении местнораспространенного РШМ позволяет осуществить специальное противоопухолевое лечение в 68% случаев.

Ключевые слова: рентгенэндоваскулярная эмболизация, местнораспространенный и рецидивный рак шейки матки, кровотечение.

Objective. To analyze the efficacy of radiological endovascular embolization of small pelvis arteries in patients with locally advanced and recurrent uterine cervix cancer (UCC) complicated with hemorrhage.

Materials and methods. Eighty one patients were included in the study including 68 (84%) primary patients with locally advanced UCC and 13 (16%) subjects with UCC recurrences underwent radiological endovascular occlusion of small pelvis arteries for bleeding from a cervical tumor.

Results. Arterial embolization resulted in hemorrhage arrest in 76 (94%) patients. After successful radiological endovascular hemostasis in 68% (46 of 68) of primary UCC patients antineoplastic treatment was performed and according to the radical program fully — in 43% (29 of 68) of cases. During the follow-up period, 67 (83%) patients died from the underlying disease, four (5%) persons — from other reasons.

The 1-year adjusted survival (AS) was 41.4% (SE 5.6%), the 5-year survival — 17.9% (SE 4.5%), the median being 8.4 months. Survival rates among 22 (32%) patients not treated further and among 46 (68%) patients continued to get treatment differed significantly both clinically and statistically. The 1-year AS was 15.2% (SE 8.1%) and 53.5% (SE 7.4%), respectively, no patient had survived for 5 years in the first subgroup, in the second subgroup the 5-year AS was 24.0% (SE 6.8%), the median AS for the first subgroup was 5.4 months, for the second — 12.8 months ($p < 0.001$).

Conclusion. Arterial embolization of pelvis vessels is an effective method of arresting hemorrhage in patients with locally advanced and recurrent UCC in 94% of cases. The procedure carried out in primary patients in case of complicated locally advanced UCC allows perform special antitumor treatment in 68% of cases.

Keywords: radiological endovascular embolization, locally advanced and recurrent UCC, hemorrhage.

HEALTHCARE. 2018; 9: 74—80.

RADIOLOGICAL ENDOVASCULAR EMBOLIZATION OF SMALL PELVIS ARTERIES IN PATIENTS WITH COMPLICATED UTERINE CERVIX CANCER

O. P. Matylevich, V. V. Akinfeev, L. V. Mirilenko, O. G. Sukonko

Рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в мире в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Эпидемиологические данные об уровнях заболеваемости РШМ существенно различаются по европейским странам: от 3,6 на 100 000 женщин в Швейцарии до

28,6 в Румынии [1, 2]. В 2015 г. в Республике Беларусь заболеваемость и смертность от РШМ составили 11,9 и 4,2 на 100 000 женского населения соответственно (стандарт World), при этом в 32,7% случаев РШМ диагностируется на поздних (III—IV) стадиях заболевания [3].

Одним из серьезных осложнений течения местнораспространенного РШМ более чем у половины пациенток является кровотечение из опухоли, которое в 11% случаев имеет профузный характер, требует выполнения экстренных гемостатических мероприятий, является препятствием для проведения противоопухолевой терапии, что ухудшает прогноз заболевания [4—7].

Трудности, возникающие при остановке онкологических маточных кровотечений, связаны с особенностями органного кровообращения, а также с наличием развитой сети коллатеральных анастомозов между ветвями внутренних подвздошных артерий. Консервативные мероприятия по остановке маточных кровотечений при данной патологии, как правило, малоэффективны, а при наличии анемии, массивной опухоли, параметральных инфильтратов в малом тазу риск развития осложнений после хирургического вмешательства превышает возможную пользу от его выполнения. Кроме того, лигирование внутренних подвздошных сосудов при лапаротомной операции далеко не всегда останавливает кровотечение, так как при этом не прерывается кровотока по разветвленной сети анастомозов между ветвями наружных подвздошных артерий [8].

Активное развитие ангиографии в конце прошлого столетия способствовало более широкому распространению рентгенэндоваскулярной эмболизации ветвей внутренних подвздошных артерий. Эта малоинвазивная и малотравматичная процедура широко применяется для остановки кровотечения при акушерской и гинекологической патологии [9—12]. В онкогинекологической практике артериальная эмболизация до последнего времени рассматривалась в основном как паллиативная процедура, а не как компонент противоопухолевой терапии [13, 14]. Поэтому в настоящее время назрела необходимость всестороннего анализа эффективности применения данного метода у пациенток с осложненными формами РШМ.

Материал и методы

С 2000 по 2014 г. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (РНПЦОиМР) рентгенэндоваскулярная эмболизация артерий малого таза в связи с кровотечением была проведена 92 пациенткам: 68 женщинам с первичным местнораспространенным РШМ со стадиями по FIGO IIB—IVB и 24 — с

кровотечением из рецидивных опухолей. Перспективному анализу подвергнуты клинические данные, полученные из историй болезни и амбулаторных карт всех пациенток с первичным и 13 с рецидивным РШМ (исключены 9 пациенток с рецидивами опухолей других гинекологических локализаций и 2 — с рецидивами негинекологических опухолей малого таза). Таким образом, всего в исследование включена 81 пациентка. IIB стадия диагностирована у 10 (12%) пациенток, IIIB — у 50 (62%). Женщин с IVA стадией было всего две, поэтому при анализе их учитывали совместно с пациентками с IVB стадией — 18 (22%). Степень дифференцировки G1 установлена у 9% пациенток, G2 — у 69%, G3 — у 22% (табл. 1).

У всех пациенток диагноз был подтвержден гистологически, для оценки степени распространенности опухоли применяли КТ органов брюшной полости и МРТ органов малого таза. Для изучения общего состояния выполняли ЭКГ, общий и биохимический анализ крови, коагулограмму. После выписки из онкогинекологического отделения пациенток наблюдали в специализированном кабинете поликлинического отделения РНПЦОиМР гинеколог-онколог и радиационный онколог в режиме, принятом согласно утвержденным национальным протоколам лечения и наблюдения.

Все манипуляции осуществлял врач — рентгенэндоваскулярный хирург по экстренным показаниям в связи с угрожающим жизни кровотечением в условиях рентгеноперационной под местной анестезией. Ангиографию таза проводили по стандартной методике путем катетеризации бедренной либо подмышечной артерии по методу Сельдингера. Эмболизаты использовали в различных сочетаниях, добиваясь полной окклюзии сосудов, снабжающих кровью опухоль. При наличии технических возможностей рентгенэндоваскулярную эмболизацию осуществляли с обеих сторон, при измененной опухолевым процессом анатомии таза выполняли одностороннюю процедуру. У 60% пациенток удалось избирательно катетеризировать и произвести суперселективную эмболизацию маточных артерий, в остальных случаях эмболизации подвергались ветви внутренних подвздошных артерий либо другие артерии таза.

С учетом наличия анемии у большинства пациенток были определены показания к

Таблица 1

Характеристика пациенток с первичным и рецидивным РШМ

Показатель	Всего пациенток (n=81)	В том числе	
		первичные (n=68)	рецидивные (n=13)
Возраст, лет	46 (40—56%)	47 (39,5—57,0%)	42 (40—54%)
Сопутствующие заболевания	39 (48%)	36 (53%)	3 (23%)
Стадия РШМ:			
IIВ	10 (12%)	4 (6%)	6 (46%)
IIIВ	50 (62%)	44 (65%)	6 (46%)
IV	20 (25%)	20 (29%)	—
Карцинома <i>in situ</i>	1 (1%)	—	1 (8%)
Гистологический тип:			
плоскоклеточный	73 (90%)	61 (90%)	12 (92%)
аденокарцинома	8 (10%)	7 (10%)	1 (8%)
Форма роста опухоли:			
эндоцервикальная	50 (62%)	41 (60%)	9 (69%)
экзофитная	1 (1%)	1 (1%)	—
смешанная	29 (36%)	26 (38%)	3 (23%)
не определена	1 (1%)	—	1 (8%)
Вариант распространения опухоли:			
двусторонний влагалищно-параметральный	57 (70%)	54 (79%)	3 (23%)
двусторонний параметральный	12 (15%)	9 (13%)	3 (23%)
левосторонний влагалищно-параметральный	2 (2%)	1 (1%)	1 (8%)
левосторонний параметральный	8 (10%)	4 (6%)	4 (31%)
правосторонний влагалищно-параметральный	1 (1%)	—	1 (8%)
не определен	1 (1%)	—	1 (1%)

переливанию крови, у 28 (33%) женщин трансфузия крови и ее компонентов не потребовалась.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета STATISTICA 10.0. Скорректированная выживаемость рассчитана по методу Каплана — Мейера. Сравнение уровня выживаемости среди пациенток проводили по критерию log-rank, сравнение дихотомических показателей — по критерию χ^2 с поправкой Йетса, количественных показателей — по непараметрическому критерию Манна — Уитни. Все значения p были двусторонними. За пороговый уровень значимости принят уровень 0,05.

Результаты и обсуждение

У 74 (91%) пациенток рентгенэндоваскулярная эмболизация выполнена с обеих сторон, у 7 (9%) — с одной стороны: у 3 (4%) — справа, у 4 (5%) — слева. У 45 (56%) пациенток с обеих сторон выполнена селективная эмболизация маточных артерий; у 18 (22%) с обеих сторон проведена эмболизация дистальных ветвей внутренних подвздошных артерий; у 6 (7%) женщин выполнена эмболизация маточной

артерии с одной стороны и дистальной ветви внутренней подвздошной артерии с другой стороны, что связано с более обильной васкуляризацией в одном из параметриев либо с наличием источника, которым не являлась маточная артерия. Более подробно распределение пациенток по видам эмболизируемых артерий малого таза справа и слева представлено в табл. 2.

Для эмболизации сосудов малого таза бедренный доступ применен у 58 (72%) пациенток, чрезаксиллярный — у 22 (28%).

В результате проведения процедуры кровотечения остановлено у 76 (94%) пациенток. У 5 (6%) кровотечение возобновилось в период от 1 до 24 сут: у 4 пациенток с первичным РШМ, у 1 — с рецидивным. У всех женщин первая процедура проведена в полном объеме с обеих сторон. Повторное вмешательство выполнено у пациенток с первичным РШМ в период от 6 до 24 сут (средний период составил 17,5 сут), при рецидиве — на следующий день. Повторный рентгенэндоваскулярный гемостаз проведен у 2 пациенток с двух сторон, у 2 других сохранилась возможность его

Таблица 2

Распределение пациенток по видам эмболизируемых артерий малого таза слева и справа

Эмболизация артерий справа	Эмболизация артерий слева			
	маточных	внутренних подвздошных	других	не проводилась
Маточных	45 (56%)	4 (5%)	0	1 (1%)
Внутренних подвздошных	2 (2%)	18 (22%)	0	2 (2%)
Других	1 (1%)	1 (1%)	3 (4%)	0
Не проводилась	3 (4%)	1 (1%)	0	0

осуществления только с одной стороны. У пациентки с рецидивным РШМ с прорастанием опухоли в мочевой пузырь после двусторонней эмболизации переднего дивизиона внутренних подвздошных артерий кровотечение возобновилось из рецидивной опухоли мочевого пузыря, в связи с чем выполнена трансуретральная резекция рецидивной опухоли в мочевом пузыре.

Тяжелых интраоперационных осложнений, связанных с проведением внутрисосудистого вмешательства, не отмечено. Относительно интра- и послеоперационной летальности необходимо упомянуть, что на следующие сутки после эмболизации артерий малого таза умерла 1 пациентка, смерть наступила от тромбоэмболии ветвей легочной артерии. Постэмболизационный синдром проявился у всех пациенток в виде болевой и интоксикационной реакции различной степени выраженности. Болевой синдром различной интенсивности отмечен в течение от 1 до 3 сут и был купирован назначением нестероидных противовоспалительных средств. Интоксикационный синдром также имел различную степень выраженности и заключался в повышении температуры тела, общей слабости, недомогании, снижении аппетита, был купирован проведением симптоматической терапии.

После успешного осуществления рентгенэндоваскулярной эмболизации у 46 (68%) из 68 пациенток с первичным РШМ удалось продолжить противоопухолевое лечение в сроки от 1 до 17 сут (медиана 3 сут). Лечение по радикальной программе в полном объеме проведено у 29 (43%) из 68 пациенток.

Из 17 (25%) пациенток, которым лечение продолжено, но не выполнено в полном объеме, у 10 полностью проведен этап дистанционной лучевой терапии, однако осуществить внутриволостную брахитерапию из-за распространенности опухоли не представилось возможным.

Медиана времени наблюдения у 80 из 81 пациентки составила 66 [30,8; 102,0] мес. Одна

пациентка после наблюдения в течение 6 мес выехала за пределы республики. За период наблюдения от основного заболевания умерли 67 (83%) пациенток, от других причин — 4 (5%). Скорректированная 1-летняя выживаемость составила 41,4% (SE 5,6%), 5-летняя — 17,9% (SE 4,5%), медиана скорректированной выживаемости — 8,4 мес (рис. 1). Выживаемость пациенток с первичным и рецидивным РШМ клинически и статистически значимо не различались ($p=0,51$).

Скорректированная выживаемость пациенток с разными стадиями первичного РШМ (рис. 2) статистически значимо различалась ($p<0,001$): 1-летняя при IIB, IIIB и IV стадиях составила соответственно 75 (SE 22%), 54,1 (SE 7,8%) и 10,0% (SE 6,7%); 5-летняя — 50 (SE 25%), 17,6 (SE 6,7%) и 5,0% (SE 4,9%); медиана — 19,9, 12,8 и 5,5 мес соответственно.

У 42 (62%) из 68 пациенток с первичным РШМ эмболизация артерий малого таза проведена в экстренном порядке до начала лучевой терапии, у 26 (38%) — на различных этапах процесса лечения. После успешного осуществления рентгенэндоваскулярного гемостаза у 46 (68%)

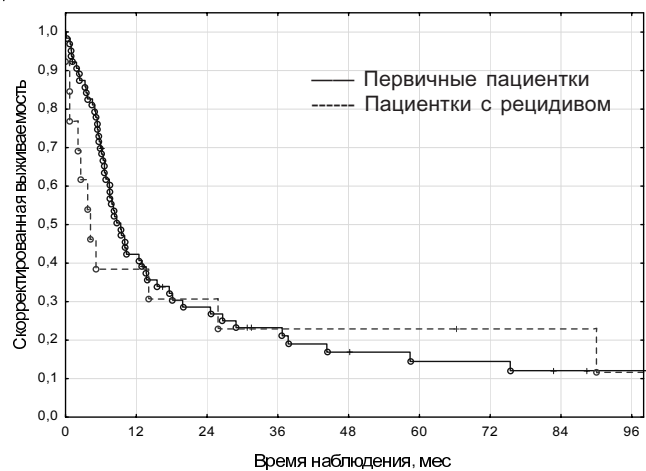


Рис. 1. Скорректированная выживаемость пациенток с первичным и рецидивным РШМ после проведения рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий малого таза

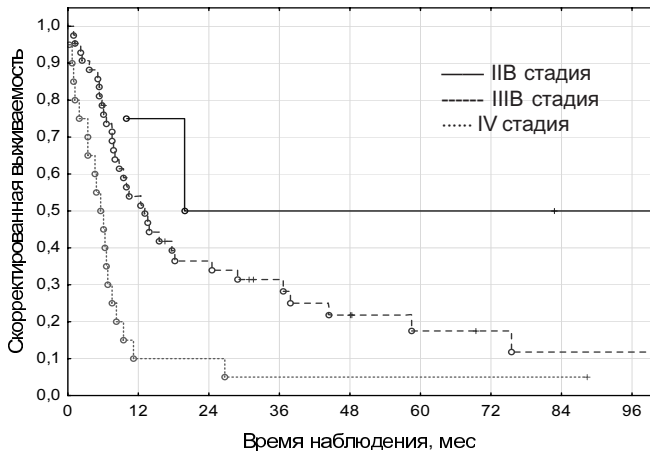


Рис. 2. Скорректированная выживаемость пациенток с II—IV стадиями первичного РШМ после рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий малого таза

пациенток специальное лечение продолжено, у 22 (32%) — прервано (рис. 3).

Скорректированная выживаемость 22 (32%) пациенток, которые не продолжили лечение, и 46 (68%), которые продолжили лечение, существенно клинически и статистически значимо различалась: 1-летняя составила соответственно 15,2 (SE 8,1%) и 53,5% (SE 7,4%). До 5 лет среди пациенток, не продолживших лечение, не дожила ни одна пациентка; 5-летняя выживаемость среди женщин, которым продолжили лечение, составила 24,0% (SE 6,8%), медиана — соответственно 5,4 и 12,8 мес ($p < 0,001$). Однако среди пациенток, которым лечение не продолжено, 11 (50%) женщин име-

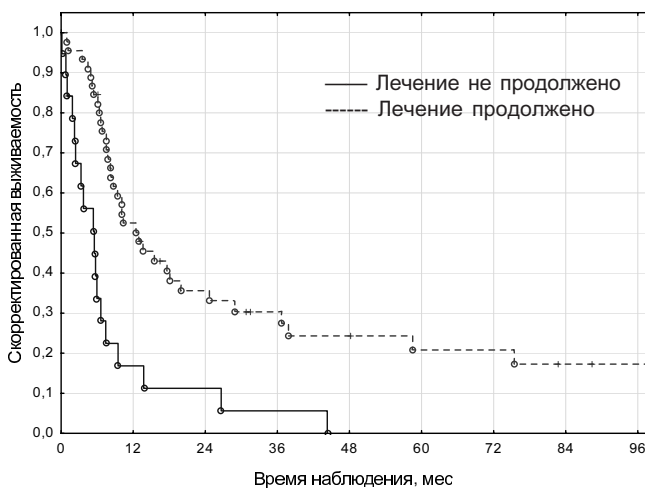


Рис. 3. Выживаемость пациенток с первичным РШМ, которым после проведения рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий малого таза продолжено и не продолжено специальное лечение

ли IV стадию РШМ, в то время как среди продолживших лечение IV стадию имели 9 (20%). Для нивелирования данных различий было проведено сравнение выживаемости пациенток, которым лечение продолжено и не продолжено, только для пациенток с IIIB стадией первичного РШМ (рис. 4).

Кривые выживаемости пациенток с IIIB стадией, которым продолжено и не продолжено лечение после рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий малого таза, практически совпадают с кривыми выживаемости пациенток, которым продолжено и не продолжено специальное лечение для всей исследуемой когорты. Медиана скорректированной выживаемости составляет 5,5 мес для пациенток с IIIB стадией, которым лечение продолжено, и 15,7 мес — которым не продолжено ($p = 0,035$).

Результаты настоящего исследования получены при проведении большого числа операций методом рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий малого таза у пациенток с местнораспространенным и рецидивным РШМ, осложненным кровотечением. Насколько нам известно, сообщения о применении данного метода у такого большого числа пациенток указанной категории отсутствуют, поэтому сравнить полученные данные с результатами других исследований не представляется возможным.

Вообще публикации, посвященные чрезкатетерной остановке кровотечения при РШМ,

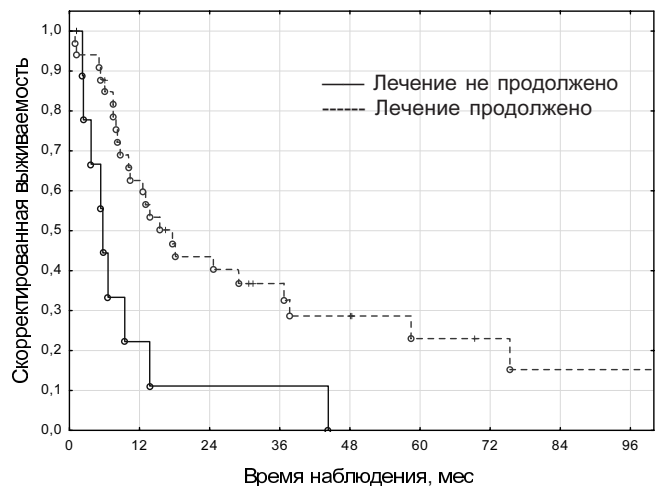


Рис. 4. Скорректированная выживаемость пациенток с IIIB стадией первичного РШМ, которым после проведения рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий малого таза продолжено и не продолжено специальное лечение

немногочисленны. Имеются отдельные работы, в которых описано использование эмболизации артерий малого таза для остановки кровотечения из опухоли шейки матки и уменьшения болевого синдрома. В исследовании S. Albu и соавт. [6] сообщалось об одном случае рентгенэндоваскулярного гемостаза с применением окклюзии маточных артерий у пациентки с РШМ с последующим проведением лучевого лечения и выполнением через 6 нед радикальной гистерэктомии. S. S. Gaupin и соавт. [4] также сообщали об одной пациентке с IVA стадией местнораспространенного РШМ, резистентного к консервативной гемостатической терапии, у которой открылось угрожающее жизни кровотечение. Ей была выполнена рентгенэндоваскулярная эмболизация артерий малого таза. Процедура носила паллиативный характер и дальнейшее лечение не проводилось. A. Tinelli и соавт. [7] предоставили результаты успешной эмболизации 10 пациенток с первичной гинекологической опухолью, причем только у 3 был РШМ, у 4 — рак эндометрия и у 3 — саркома матки. О проведении дальнейшего лечения в работе не сообщается. J. Nogueira-Garcia и соавт. [14] приводят данные о 6 пациентках с первичным местнораспространенным РШМ, которым проведена процедура рентгенэндоваскулярного гемостаза с паллиативной целью, в последующем противоопухолевое лечение не проводилось.

Представленные нами результаты свидетельствуют о том, что применение метода рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий малого таза высоко эффективно для пациенток с осложненным кровотечением местнораспространенным и рецидивным РШМ — у 94% (95% ДИ (86—98)) пациенток кровотечение остановлено и только 5 (6%) женщинам потребовалось проведение реоперации.

Безусловно, отдаленные результаты лечения в настоящем исследовании являются низкими, однако следует учитывать категорию пациенток, в которую вошли, в частности, пациентки с первичным крайне запущенным РШМ (IIIB стадия — 44 (54%), IV стадия — 20 (25%)), а также с рецидивами заболевания после предшествующего лечения также IIIB стадии (6 (7%) пациенток), которые еще до недавнего времени относились к числу малокурабельных.

Как показали результаты, выживаемость пациенток с первичным и рецидивным РШМ

клинически и статистически значимо не различались ($p=0,51$). Отсутствие лучших результатов лечения пациенток с первичным РШМ в сравнении с рецидивным можно объяснить, на наш взгляд, тем, что первичные пациентки представлены крайне неблагоприятными в прогностическом плане стадиями заболевания: почти треть (29%) пациенток имели IV стадию заболевания, причем 26% (18 из 68) — IVB. Среди пациенток, которым процедура проведена по поводу кровотечения из рецидивной опухоли, женщин с рецидивом после РШМ IV стадии не было, что вполне закономерно.

Существенное влияние на отдаленные результаты лечения первичных пациенток с местнораспространенным РШМ оказывает проведение специальной противоопухолевой терапии, которое невозможно при наличии кровотечения из опухоли. В настоящем исследовании показано, что выполнение рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий малого таза для остановки кровотечения позволяет у 68% (95% ДИ (55—78)) пациенток в короткие сроки начать или продолжить начатое специальное противоопухолевое лечение: у 50% пациенток — в период до 3 сут, у 25% — от 3 до 6 сут, что свидетельствует о малой травматичности и высокой эффективности метода рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий малого таза для остановки кровотечения у пациенток с местнораспространенным и рецидивным РШМ. Скорректированная выживаемость 29 (43%) пациенток, которым лечение продолжено и выполнено в полном объеме, достаточно высокая даже для пациенток соответствующей категории, у которых течение заболевания не осложнено кровотечением: 1-летняя составляет 71,4% (8,5%), 5-летняя — 34,3% (9,2%), медиана — 19,9 мес.

Таким образом, можно констатировать, что метод рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий малого таза у пациенток с местнораспространенным и рецидивным РШМ, осложненным кровотечением, обладает хорошей переносимостью, малой инвазивностью и высокой эффективностью.

Контактная информация:

Матылевич Ольга Павловна — к. м. н., врач-онколог-хирург, ведущий научный сотрудник лаборатории онкогинекологии хирургического отдела.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной-2, 223040, Минск.

Сл. тел.: 375 173899723,
e-mail: omatylevich@tut.by

Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer BaSE No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Altobelli E., Lattanzi A. Cervical carcinoma in the European Union. An update on disease Burden, screening program state of activation, and coverage as of March 2014. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015; 25: 474—83.
3. Okeanov A. E., Moiseyev P. I., Levin L. F. Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2006-2015). Ed. by O.G.Sukonko. Minsk: N. N. Alexandrov RSMC OMR, 2016: 200 s. (In Russian).
4. Gaypinar S. S., Guraslan H., Senturk B., et al. Salvage therapy in acute life-threatening vaginal bleeding of cervical cancer: Hypogastric artery embolization. *Taiwanese J. Obstetr. Gynecol.* 2016; 55(4): 607—8.
5. Malik S. N. and Shams M. Role of uterine artery embolization in the management of cervical cancer. *J. Cancer. Sci. Ther.* 2012; 4(6): 167—9.
6. Albu S., Grigoriu C., Vasiliu C., et al. The role of uterine artery embolization in cervical cancer — single case report. *Clin. Med.* 2011; 6(2): 137—40.
7. Tinelli A., Prudenzano R., Malvasi A., et al. Emergency endovascular nanopharmacologic treatment in advanced gynecological cancers. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2010; 20(7): 1250—5.
8. Popovici L. R., Ciulcu A., Dorobat B., et al. Therapeutic approaches in pelvic bleeding of neoplastic origin. *J. Med. Life.* 2014; 7(3): 391—5.
9. Katz M. D., Sugay S. B., Walker D. K., Palmer S. L., Marx M. V. Beyond hemostasis: spectrum of gynecologic and obstetric indications for transcatheter embolization. *Radiographics.* 2012; 32(6): 1713—31.
10. Mathe M. L., Morau E., Vemhet-Kovacsik H., Picot M. C., Boulot P. Impact of the new French clinical practice recommendations in embolization in postpartum and post-abortion hemorrhage: study of 48 cases. *J. Perinat. Med.* 2007; 35(6): 532—7.
11. Soro M. P., Denys A., de Rham M., Baud D. Short & long term adverse outcomes after arterial embolization for the treatment of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Eur. Radiol.* 2017; 27(2): 749—62.
12. Josephs S. C. Obstetric and gynecologic emergencies. *Sem. Intervent. Radiol.* 2008; 25(4): 337—46.
13. Prommer E. Management of bleeding in the terminally ill patient. *Hematology.* 2005; 10(3): 167—75.
14. Nogueira-Garcia J., Rocio M.-S., Ruiz-Sanchez M. E., et al. Uterine artery embolization as palliative treatment in cervical cancer. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2015; 83: 259—76.

Поступила 04.07.18.

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402
220007, г. Минск
Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48
E-mail: zdrav@tut.by
С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте 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. А. Голдарь, Ю. В. Граховская
Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 27.08.2018. Тираж 1659 экз. Заказ 2092.
Республиканское унитарное предприятие
«Издательство «Белорусский Дом печати»
ЛП № 02330/106 от 30.04.2004.
Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск.