

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)

Исполняющий обязанности главного редактора

Юрий Кафарович АБАЕВ

Редакционная коллегия:

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

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

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



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 10(895)/2021

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



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

Included in the list of the scientific editions
of the Republic of Belarus for publication
of medical and biological dissertation research results

The journal is included
in the Russian Science Citation Index database (RSCJ)

Acting Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

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

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

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

От редакции 4

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Шепетько М. Н. Анализ выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого 5

Лекции и обзоры

Клюйко Д. А., Корик В. Е., Жидков С. А. Современный подход к послеоперационному ведению пациентов со спаечной кишечной непроходимостью. Сообщение 2 11

Титов Л. П. *Enterococcus faecalis* — эмерджентный возбудитель нозокомиальных инфекций 17

Ревтович М. Ю., Малькевич В. Т. Метастатический рак желудка: оправдано ли паллиативное хирургическое лечение (обзор литературы). Часть 1 25

Обмен опытом

Таганович А. Д., Ковганко Н. Н., Прохорова В. И., Готько О. В., Державец Л. А., Мурашко Д. И. Прогнозирование риска опухолевой прогрессии в дотерапевтическом периоде на ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого путем анализа концентрации клеток и белков крови 36

Сорока Н. Ф., Федорович С. Е. Клинико-инструментальные проявления поражений легких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом 43

Прилуцкая В. А., Сукало А. В., Курлович И. В., Скрипленок Т. Н., Шишко Ю. А. Влияние уровня образования матерей с сахарным диабетом 1-го типа на перинатальные исходы и осложнения у новорожденных детей 50

Срочные публикации

Котова О. А., Байкова И. А., Теслова О. А. Психопатологические особенности пациентов с последствиями спинальной травмы 59

Демидчик Е. Ю., Курчин В. П. Факторы прогноза при комплексном лечении с неoadъювантной химиотерапией пациентов с немелкоклеточным раком легкого с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) 64

Суценя Г. А., Шарманова К. А. Анализ причин, факторов развития и неблагоприятных исходов отслойки сетчатки у детей 71

В свободный час

Мудрые мысли знаменитых врачей 78

Editorial note

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Shapetska M. N. Survival analysis of patients with non-small cell lung cancer

Lectures and Reviews

Klyuyko D. A., Korik V. E., Zhidkov S. A. The modern approach to post-operation patients management with adhesive intestinal obstruction. Report 2.

Titov L. P. *Enterococcus faecalis* – emergent causative agent of nosocomial infections

Reutovich M. Yu., Malkevich V. T. Metastatic gastric cancer: wheter palliative surgical treatment is justified (literature review). Part 1

Sharing Experience

Taganovich A. D., Kauhanka N. N., Prohorova V. I., Gotko O. V., Dzerzavets L. A., Murashko D. I. Prediction of the risk of tumour progression at pretreatment period on early stages of non-small cell lung cancer using the analysis of blood cell and protein concentration

Soroka N. F., Fedorovich S. E. Clinical and instrumental manifestations of pulmonary involvements in patients with spondylarthritides and rheumatoid arthritis

Prylutskaya V. A., Sukalo A. V., Kurlovich I. V., Skryplionak T. N., Shyshko Y. A. Influence of educational level of mothers with diabetes mellitus type 1 on perinatal outcomes and complications in newborns

Urgent Publications

Kotova O. A., Baykova I. A., Teslova O. A. Psychopathological features of patients with the consequences of spinal trauma

Demidchik E. Yu., Kurchyn V. P. Prognostic factors in complex treatment with neoadjuvant chemotherapy in patients non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node involvement (N2)

Sushchenya G. A., Sharmanava K. A. Analysis of the causes, development factors and adverse outcomes of retinal detachment in children

At Leisure Time

Wise ideas of famous doctors

Дорогие коллеги!

Технологический прогресс и коммерциализация медицины наложили отпечаток на образ современного врача. Для него характерны скептическое отношение к физическим методам обследования, ориентация на новые медицинские технологии, недостаточно развитое клиническое мышление, избыточный прагматизм и снижение мотивации к общению с пациентом, что порождает спешку, поверхностный осмотр и повышение вероятности ошибок. Как избежать этих отрицательных последствий?

Учеба в медицинском вузе становится все более технологичной, однако подготовить врача нельзя, применяя даже самые совершенные методы формализации учебного процесса. В современный «век тестов» особое значение имеет «обучение при постелях больных» (М. Я. Мудров), позволяющее приблизить будущего врача к пациенту, овладеть навыками общения, анализа результатов клинического, инструментального и лабораторного обследования, формулировки диагноза и назначения лечения. Одна из форм демонстрации такого умения — клинический разбор пациентов. Именно здесь можно встретить профессионализм и напряженную мысль Учителя, когда искусный анализ и синтез становятся апофеозом мышления, а опыт и эрудиция предстают во всей полноте и величии, позволяя выявить глубинные механизмы развития недуга. Здесь закладываются основы клинического мышления и начинают формироваться качества столь необходимые врачу: добросовестность и принципиальность в выполнении врачебного долга, забота о пациенте, внимание и наблюдательность, здравый смысл и смекалка, умение мобилизовать знания и публично высказывать свое суждение, критически анализировать результаты обследования, формулировать диагноз и назначать лечение.

Клинические разборы помогут избежать равнодушия и ремесленничества, профессиональной «деформации» личности, приблизят к осознанию вечных медицинских истин: «Не навреди!», «Будь рядом с больным, и ты всегда будешь прав», «Поступай с больным, как со своим родственником» и, быть может, станут «переломными» в судьбе будущего врача. Конечно, обучающая и воспитательная сила таких разборов связана с личностью опытных клиницистов, их интеллектом и моральными качествами.

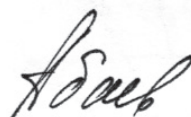
Сейчас использование методов неинвазивной визуализации, казалось бы, сделало ненужными клинические разборы. Стоит ли тратить время на рассуждения о топике и нозологии поражения того или иного органа, если за считанные минуты, не причиняя пациенту страданий, можно «увидеть» патологию со многими важными для медицинского вмешательства особенностями. Однако между морфологическим субстратом болезни и его клиническими проявлениями не всегда имеется соответствие, например, при бессимптомной патологии или при обследованиях «на всякий случай». В подобных обстоятельствах прижизненная констатация болезни или пороков развития требует принятия врачебного решения, которое в одних случаях может оказаться спасительным, а в других — опасным и даже трагическим (Л. Б. Лихтерман, 2012).

Видение патологии само по себе далеко не всегда позволяет решить вопрос о диагнозе и показаниях к медицинскому вмешательству без учета возраста, психики, перенесенных и сопутствующих заболеваний, общего состояния пациента. Нередко только анамнез и клиника помогут уточнить истинную природу недуга и дать правильное толкование визуализирующим данным. Совместный осмотр и обсуждение пациента являются гарантией предупреждения гипоскиссии, врачебных ошибок и дегуманизации медицины.

В конце XIX в., когда возникли многие медицинские специальности, клинические разборы получили необычайную популярность. Обычно их вел мэтр, у которого знания, как правило, сочетались с артистизмом. Зрелищность способствовала не только привлечению участников, но и более надежному запоминанию симптоматики болезни и лечебной тактики. Яркое впечатление производили клинические разборы основоположника неврологии Ж.-М. Шарко (1825—1893), собиравшие участников не только из Франции, но и из других европейских стран. В настоящее время значение разборов пациентов не только не уменьшилось, а наоборот — возросло. В ведущих медицинских центрах, насыщенных современной визуализирующей аппаратурой, клинические разборы не исчезли, напротив — повысили свой уровень. Безусловно, КТ и МРТ с многочисленными модификациями — это революция в медицине, однако надо видеть опасности, которые скрывает безоглядная технологизация. Это, прежде всего, атрофия клинического мышления с «наркотической» зависимостью от «картинок», утрата навыков физического обследования и дистанцирование врача от пациента.

Регулярные клинические разборы — гарантия того, что врач не станет винтиком гигантской машины, в которую превращается медицина и пациент получит столь необходимое внимание, а главное — будет обоснована адекватная тактика лечения.

С уважением,
профессор



Ю. К. Абаев



М. Н. ШЕПЕТЬКО

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Приведены результаты лечения пациентов с немелкоклеточной карциномой легкого за два больших периода: до принятия единых стандартов в лечении онкологических пациентов с 1995 по 2000 г. и после введения и принятия нескольких редакций алгоритмов диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями с 2012 по 2018 г. Установлено, что использование алгоритмов способствовало повышению общей 5-летней выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого на 23,5%.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, общая выживаемость, скорректированная выживаемость, алгоритмы диагностики.

The study obtained the results of treatment the patients with non-small cell lung carcinoma for two large periods: before the acceptance of common standards in the treatment of cancer patients, from 1995 to 2000 years and after the introduction and acceptance of several revisions of algorithms of diagnosis and treatment of patients with malignant neoplasms from 2012 to 2018 years. As a result of the analysis, it was found that the use of algorithms contributed to an increase of the overall 5-year survival rate of patients with non-small cell lung cancer by 23.5%.

Key words: non-small cell lung cancer, overall survival, adjusted survival, diagnostic algorithms.

HEALTHCARE. 2021; 10: 5— 10.

SURVIVAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

M. N. Shapetska

Заболеваемость раком легкого остается актуальной социально-биологической проблемой, несмотря на научные достижения последних лет в этой области медицины. То, что рак легкого — наиболее частая злокачественная опухоль, подтверждают статистические и эпидемиологические данные. Согласно сведениям, полученным из GLOBOCAN, в 2018 г. опухоль вызвала 1,76 млн смертей в мире [1]. В Республике Беларусь грубый интенсивный показатель заболеваемости данной локализации в 2017 г. составил 48,7, показатель смертности — 31,6 на 100 000 населения. Для сравнения: в 1994 г. заболеваемость раком легкого составила 44,7 на 100 000 жителей страны, заболеваемость женского населения — 9,3 на 100 000 [2].

В 2018 г. общее число заболевших раком легкого составило 47,4 на 100 000 жителей Беларуси, женщин — 13,9 на 100 000. Прирост среди женского населения за указанный период 4,6 на 100 000 [3].

Отсутствие ранней диагностики легочной карциномы приводит к неудовлетворительным результатам лечения. Общая 5-летняя выживаемость низкая и находится в пределах 10—15%, что прежде всего обусловлено высокой долей

пациентов с заболеванием III и IV стадии [4]. За последние 20 лет лечение рака легкого претерпело определенные изменения: от чисто хирургического радикального до комбинированного при всех стадиях заболевания. При этом основной интерес любого исследования в этой области представляют возможности лечения в его эволюционном развитии, полученные результаты с позиции долгосрочной выживаемости и достижения целевого показателя продолжительности жизни.

Логично предположить, что отсутствие единой тактики и стандарта негативно сказывается на результатах лечения. В настоящем исследовании сравниваются долгосрочные результаты лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) до принятия и после принятия в нашей стране единого стандарта диагностики и лечения злокачественных новообразований.

Цель исследования — изучить выживаемость пациентов с НМРЛ в соответствии с алгоритмами диагностики и лечения злокачественных новообразований, принятыми в Республике Беларусь в различные периоды времени, а именно — до и после введения нескольких редакций стандартного алгоритма/протокола диагностики и лечения злокачественных новообразований.

Материал и методы

В исследование включены данные 818 пациентов с НМРЛ, находившихся на лечении в Минском городском клиническом онкологическом диспансере с 1995 г.: 697 (85,2%) мужчин и 121 (14,8%) женщина. Все пациенты были подвергнуты хирургическому лечению в различном объеме операций на легких (от атипичной/ сегментарной резекции до пневмонэктомии) и тщательно отобраны с позиции пригодности данных для статистического анализа. Наблюдаемые пациенты были разделены в соответствии с 2 временными периодами: 1-я группа и 1-й интервальный период с 1995 по 2000 г. — 337 пациентов, определена 3-, 5- и 10-летняя выживаемость; 2-я группа и 2-й интервальный период с 2012 по 2018 г. — 481 пациент, определена 3- и 5-летняя выживаемость.

Из исследования исключены все пациенты с мелкоклеточным раком легкого, пациенты с данными, влияющими на идентификацию по TNM и стадию заболевания, нечеткой морфологической верификацией диагноза НМРЛ. Для градации степени распространения опухолевого процесса использовалась 7-я редакция TNM-классификации и стадирования (TNM/рTNM 7-е изд., 2009) [4]. Гистологический тип устанавливался согласно морфологическим критериям ВОЗ (3-е изд., 1999).

Характеристика пациентов с НМРЛ и деление их на группы в соответствии с временными периодами представлена в таблице.

База данных пациентов сформирована с использованием таблиц Microsoft Excel. Статистическую обработку выполняли с применением программы STATISTICA 10.0. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана — Мейера, сравнение выживаемости в 2 группах выполняли по критерию lograng, в 3 и более — по критерию хи-квадрат. Все значения p были двусторонними.

Результаты и обсуждение

В 1-м временном периоде при отсутствии алгоритмов и протоколов лечения медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов с НМРЛ составила 14,5 мес, общая 5-летняя выживаемость — 21,2% (SE — 2,3%), 10-летняя — 12,2% (SE — 1,8%), 5-летняя скорректированная выживаемость (СВ) — 21,7% (SE — 2,3%), 10-летняя — 12,2% (SE — 1,8%) ($p < 0,001$), медиана СВ — 15,4 мес (рис. 1). СВ от ОВ отличалась незначительно из-за преимущественного отнесения в этом периоде случаев смерти пациентов с НМРЛ к основному заболеванию.

Во 2-м временном периоде, когда были сформированы и в течение нескольких редакций утверждены алгоритмы/протоколы

Характеристика пациентов с НМРЛ в 1-м и 2-м периодах

Показатель	Всего	1-й период	2-й период	p
Пол:				
муж.	697 (85,2%)	318 (94,4%)	379 (78,8%)	<0,001
жен.	121 (14,8%)	19 (5,6%)	102 (21,2%)	
Стадия:				
I	300 (38,5%)	89 (29,7%)	211 (44,1%)	<0,001
II	196 (25,2%)	102 (34,0%)	94 (19,6%)	
III	283 (36,3%)	109 (36,3%)	174 (36,3%)	
не определена	39 (4,8%)	37 (11,0%)	2 (0,4%)	
Гистология:				
плоскоклеточный рак	396 (56,5%)	197 (75,8%)	199 (45,1%)	<0,001
аденокарцинома	229 (32,7%)	32 (12,3%)	197 (44,7%)	
железисто-плоскоклеточный рак	28 (4,0%)	5 (1,9%)	23 (5,2%)	
недифференцированный рак	28 (4,0%)	23 (8,8%)	5 (1,1%)	
крупноклеточный рак	7 (1,0%)	2(0,8%)	5 (1,1%)	
карциноид	13 (1,8%)	1 (0,4%)	12 (2,7%)	
не определена	117 (16,7%)	77 (29,6%)	40 (9,1%)	
Операция:				
не было	185 (22,6%)	86 (25,5%)	99 (20,6%)	0,002
торакотомия	28 (3,4%)	12 (3,6%)	16 (3,3%)	
атипия	42 (5,1%)	9 (2,7%)	33 (6,9%)	
лобэктомия	406 (49,6%)	161 (47,8%)	245 (50,9%)	
пневмонэктомия	135 (16,5%)	53 (15,7%)	82 (17,0%)	
биопсия	22 (2,7%)	16 (4,7%)	6 (1,2%)	

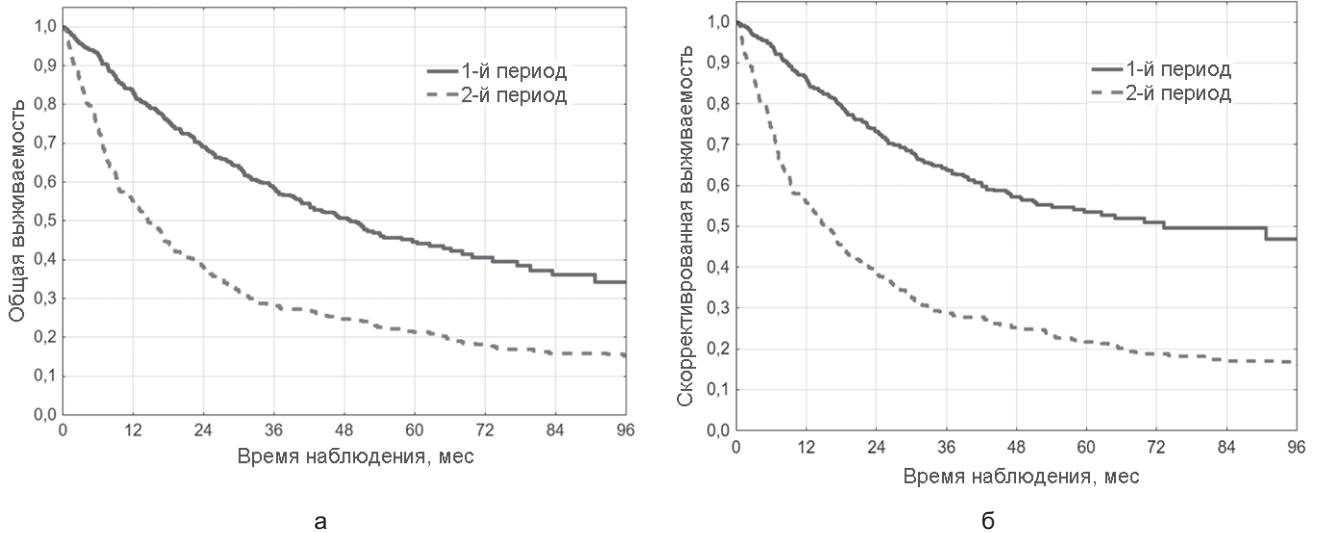


Рис. 1. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ в 1-м и 2-м периодах

диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, медиана ОВ составила 48,9 мес, ОВ 5-летняя — 44,7% (SE — 2,6%), СВ 5-летняя — 53,5% (SE — 2,7%) с медианой — 72,1 мес ($p < 0,001$ по сравнению с 1-м периодом). Во 2-м периоде СВ заметно отличалась от ОВ.

Из таблицы видно следующее: преобладание I стадии во 2-м временном периоде по сравнению с 1-м — 211 (43,9%) против 89 (26,4%) случаев; уменьшение доли наблюдений для II стадии во 2-м временном периоде — 94 (19,5%) против 102 (30,3%) ($p < 0,001$); одинаковая доля случаев III стадии в 1-м и во 2-м временных периодах — 109 (36,3%) и 174 (36,2%) соответственно ($p = 0,99$).

При сравнении выживаемости пациентов с НМРЛ установлено, что до принятия протоколов и алгоритмов диагностики и лечения злокачественных новообразований для мужчин 5-летняя ОВ в 1-м периоде наблюдения составила 20,1% с медианой 13,8 мес, для 2-го периода — 37,2% с медианой 39,7 мес ($p < 0,001$). Для женщин были достигнуты лучшие результаты. В 1-м периоде 5-летняя ОВ составила 40,2% с медианой 34,8 мес, во 2-м периоде — 69,6% ($p = 0,018$). СВ почти не отличалась от ОВ. У мужчин 5-летняя СВ в 1-м периоде наблюдения составила 20,3, во 2-м — 47,5% ($p < 0,001$). Для женщин СВ в течение 5 лет в 1-м периоде достигла 45,8, во 2-м — 70,6% ($p = 0,033$).

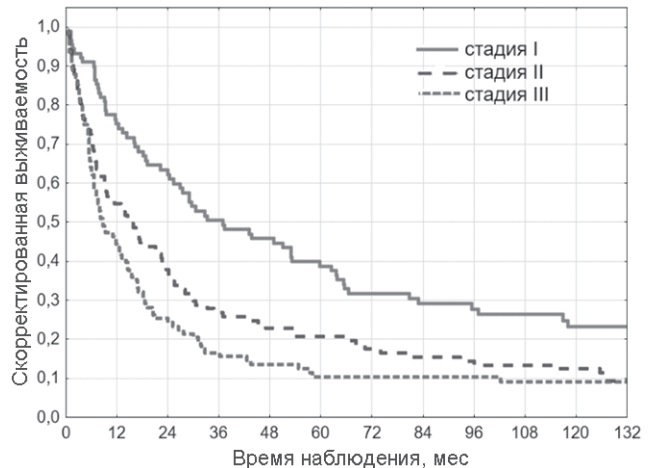
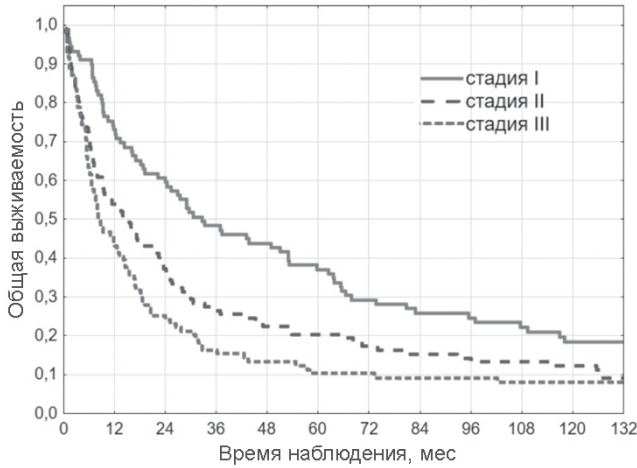
При разделении на группы до 60 лет, 60 лет и старше с высоким уровнем значимости получены различия в значениях ОВ во 2-м временном периоде: в возрасте до 60 лет 5-летняя ОВ

составила 53,0% (SE — 4,5%) с медианой 66,9 мес; в возрасте 60 лет и старше — 40,3% (SE — 3,2%) с медианой 41,6 мес ($p = 0,015$). Как и следовало ожидать, в старшей возрастной группе результаты лечения НМРЛ оказались ниже на 10%.

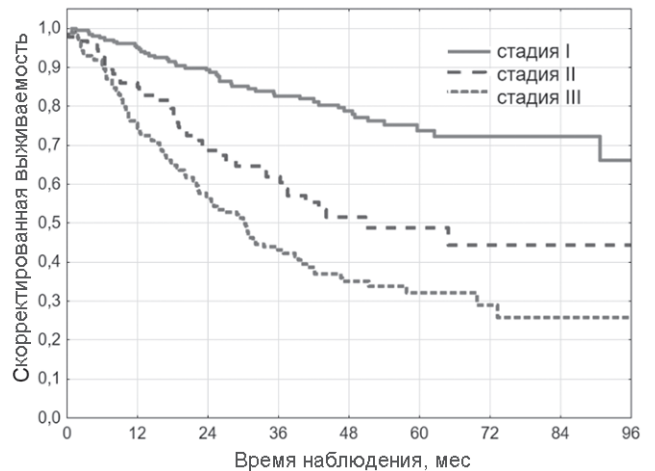
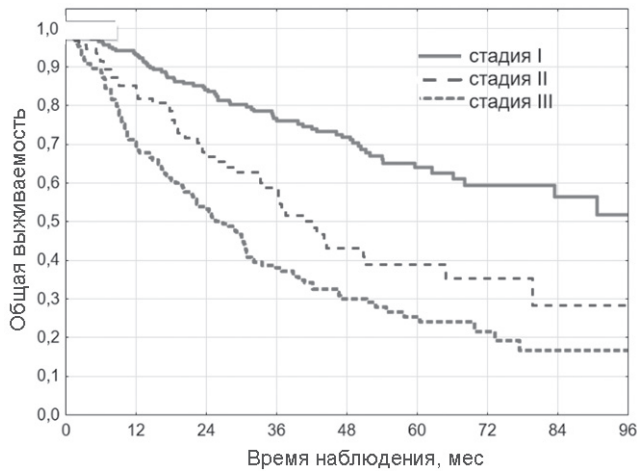
В соответствии со стадией заболевания получены следующие результаты: в 1-м периоде при I стадии 5-летняя ОВ составила 37,1, во 2-м — 64,4% ($p < 0,001$). Для II стадии в 1-м периоде до 2000 г. 5-летняя ОВ составила 20,4% с медианой 14,6 мес. Во 2-м периоде для II стадии общая 5-летняя выживаемость увеличилась до 38,9% с медианой 40,7 мес ($p < 0,001$). При III стадии в 1-м периоде 5-летняя выживаемость была на отметке 10,3%, во 2-м периоде после принятия протоколов диагностики и лечения она повысилась в 2 раза — до 23,4% с медианой 25,7 мес ($p < 0,001$). Следует отметить, что для 2-го периода 5-летняя СВ отличалась от ОВ: при I стадии СВ составила 73,8, при II — 48,9, при III — 32,1% ($p < 0,001$ по сравнению с 1-м периодом) (рис. 2, 3).

Не получено значимых различий выживаемости в 1-м периоде при делении пациентов в соответствии с гистологической структурой рака легкого (рис. 4, 5). Для плоскоклеточного рака 5-летняя ОВ в 1-м периоде составила 23,3%, для аденокарциномы она равнялась 18,8%, для других редко встречающихся опухолей находилась на отметке 10,8% ($p = 0,092$).

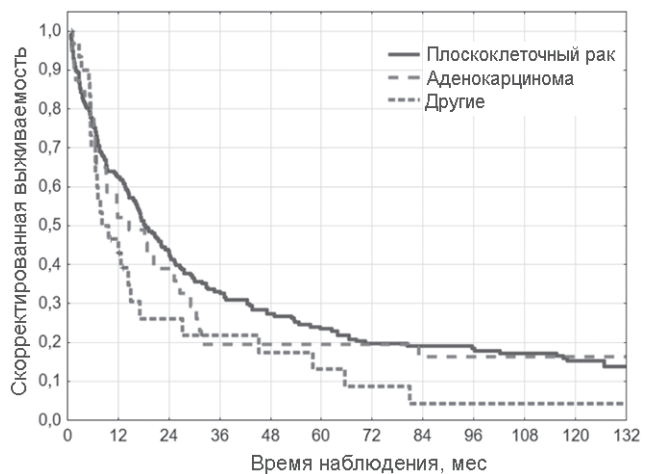
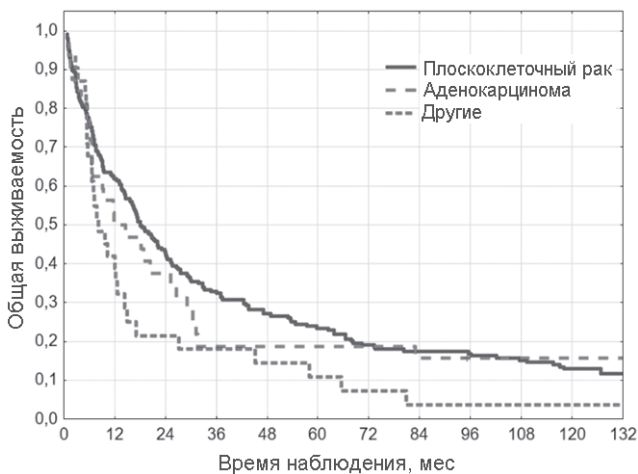
СВ незначительно отличалась от ОВ: плоскоклеточный рак — 23,5, аденокарцинома — 19,5, другие опухоли — 13,1% ($p = 0,28$). Длительность 1-го периода позволила оценить также



а б
Рис. 2. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ в 1-м периоде в соответствии со стадией заболевания



а б
Рис. 3. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ во 2-м периоде в соответствии со стадией заболевания



а б
Рис. 4. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость для пациентов с НМРЛ в 1-м периоде в соответствии с гистологической структурой

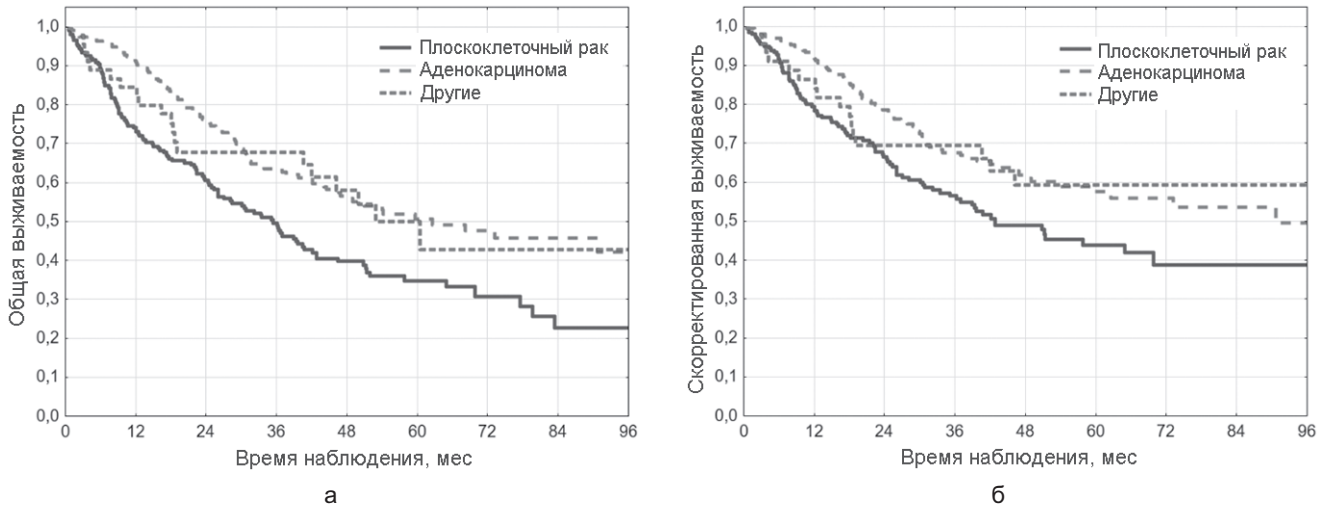


Рис. 5. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость для пациентов с НМРЛ во 2-м периоде в соответствии с гистологической структурой

10-летнюю выживаемость для различных гистологических типов рака легкого. Выживаемость в течение 10 лет для плоскоклеточного рака составила 12,9%, для аденокарциномы — 15,6%, для других редко встречающихся опухолей она уменьшилась до 3,6%.

Во 2-м периоде после установления стандартов алгоритмов, диагностики и лечения злокачественных новообразований получены значимые различия в ОВ и СВ при НМРЛ в зависимости от гистологической структуры опухоли ($p < 0,001$). При плоскоклеточном раке 5-летняя выживаемость составила 34,7, аденокарцинома — 50,7%, при других опухолях выживаемость находилась на отметке 50,0%. СВ 5-летняя во 2-м периоде статистически значимо отличалась при плоскоклеточном раке и аденокарциноме ($p = 0,004$): плоскоклеточный рак — 43,9, аденокарцинома — 57,5, другие опухоли — 59,3%. При сравнении СВ пациентов с другими опухолями и плоскоклеточным раком, а также с аденокарциномой статистических значимых различий не выявлено ($p = 0,77$ и $p = 0,14$ соответственно).

Самый первый стандарт лечения онкологических пациентов, согласно которому работали все онкологические диспансеры Республики Беларусь, был очень кратким. В частности, раздел, касающийся лечения рака легкого, определял следующие положения: «При I—II стадии рака легкого — стандартные онкологические операции; бронхопластические операции. III—IV стадии по выбору — стандартные онкологические операции, бронхопластические операции; комбинированные операции. Для лече-

ния больных всех стадий используется ПХТ в адьювантном режиме (цисплатин, этопозид, адриамицин, навельбин, ифосфамид, винкристин, циклофосфан, таксаны) и/или лучевая терапия по радикальной программе». Далее в столбце таблицы «Исход заболевания» недвусмысленно написано: «...Выздоровление при I—II стадии — 20% случаев, для III—IV стадии — ремиссия» [5].

Что подразумевалось под выздоровлением при I—II стадии? Пояснений по этому вопросу в приказе № 24 нет, но в 2000 г. Ю. Е. Демидчик и В. В. Жарков более точно обозначили, что при I стадии (TisN0M0, T1N0M0, T2N0M0) 5-летняя выживаемость составила 60—95, при II — 30—50, при IIIA стадии — не более 10% [6].

Следует отметить, что в последующих алгоритмах диагностики и лечения злокачественных новообразований и их редакциях уже нет прогноза и акцентуации на предполагаемых полученных результатах.

Анализ показал, что к 2000 г., соответствующему 1-му временному периоду при отсутствии стандартов диагностики и лечения, Минский городской онкологический диспансер не достиг тех прогнозируемых показателей, которые были прописаны. 5-летняя выживаемость не приблизилась к нижней границе прогнозируемого показателя почти на 23% при I стадии, на 10% при II стадии, и только III стадия оказалась вровень с прогнозом и немного превысила его — 10,3%.

Несмотря на существующее мнение, что алгоритм диагностики и лечения является «убийцей» клинического мышления и индивидуального подхода к пациенту, принятие алгоритма

заметно улучшило результаты лечения пациентов с НМРЛ во 2-м временном периоде. Более широкое использование компьютерной томографии (КТ) привело к заметному (почти в 1,6 раза) увеличению количества пациентов с I стадией заболевания во 2-м периоде по сравнению с первым. При определении стадии рака легкого КТ грудной клетки явно превосходит рентгенографию, диагностическая точность КТ составляет 70% [7]. Отсюда 5-летняя ОВ при I стадии составила 64,4%, при этом немного превысила нижнюю границу целевого показателя, при II стадии снова нижняя граница была достигнута на 38,9%. Улучшились результаты лечения пациентов со II стадией — 23,4%. Повышение показателя скорректированной выживаемости косвенно указывает на более эффективное воздействие на опухоль методов лечения.

Таким образом, утверждение, принятие и последующая редакция протоколов (стандартов) обследования и лечения пациентов с НМРЛ в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях, выработка соответствующей диагностической и лечебной тактики, несомненно, повысили 5-летнюю выживаемость: ОВ — на 23,5, СВ — на 31,8% ($p < 0,001$).

Повышение выживаемости пациентов с НМРЛ в III стадии после утверждения алгоритмов, на наш взгляд, следует рассмотреть с позиции предпочтения системной полихимиотерапии над радиотерапией после хирургического лечения.

Преобладание I стадии заболевания во 2-м временном периоде связано с широким использованием диагностически более точного КТ-исследования для определения стадии заболевания по сравнению с полипозиционным рентгенологическим исследованием.

Различия в выживаемости в соответствии с гистологической структурой опухоли следует обосновать биологическими свойствами аденокарциномы легкого, преобладанием этой гистологической формы у женщин и более благоприятным течением после лечения при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов при лечении первичной опухоли.

Контактная информация:

Шепетько Михаил Николаевич — к. м. н., доцент, доцент кафедры онкологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел.: +375 17 290-23-29.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394—424.

2. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями основных локализаций в Беларуси, 1990/1994 г. В кн.: Злокачественные новообразования в Беларуси 1985—1994. Сост. Г. В. Якимович. Минск: БелЦМТ; 1995: 56. [Dynamics of the incidence of malignant neoplasms of the main localizations in Belarus, 1990/1994. In: *Malignant neoplasms in Belarus 1985—1994*. Sost. G. V. Yakimovich. Minsk: BelCMT; 1995: 56. (in Russian)]

3. Заболеваемость мужского и женского населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями основных локализаций, 2009, 2013, 2018 гг. В кн.: Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных белорусского канцер регистра за 2009—2018 годы. Ред. О. Г. Суконко. Минск: Нац. б-ка Беларуси; 2019: 238. [Morbidity of the male and female population of the Republic of Belarus with malignant neoplasms of the main localizations, 2009, 2013, 2018. In: *Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data of the Belarusian cancer register for 2009—2018*. Red. O. G. Sukonko. Minsk: Nac. b-ka Belarusi; 2019: 238. (in Russian)]

4. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2(8): 706—14.

5. Временные протоколы (стандарты) обследования и лечения больных со злокачественными новообразованиями в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях. Приказ от 15.02.2002 № 24. Режим доступа: <http://pravo.levonevsky.org/bazaby11/republic40/text840.htm>. [Temporary protocols (standards) of examination and treatment of patients with malignant neoplasms in outpatient and inpatient conditions. Prikaz ot 15.02.2002 № 24. Rezhim dostupa: <http://pravo.levonevsky.org/bazaby11/republic40/text840.htm>. (in Russian)]

6. Демидчик Ю. Е., Жарков В. В. Опухоли легкого. Минск: МГМИ; 2000. 32 с. [Demidchik Yu. E., Zharkov V. V. *Lung tumors*. Minsk: MGMI; 2000. 32 s. (in Russian)]

7. Эдельман М., Гандара Д. Рак легкого. В кн.: Онкология. Ред. Д. Касчиато. Москва: Практика; 2008: 249—69. [Edelman M., Gandara D. *Lung cancer*. In: *Oncology*. Red. D. Kaschiato. Moscow: Praktika; 2008: 249—69. (in Russian)]

Поступила 25.06.2021.

Принята к печати 01.07.2021.



Д. А. КЛЮЙКО, В. Е. КОРИК, С. А. ЖИДКОВ

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМУ ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ СО СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ. СООБЩЕНИЕ 2

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Как показывают исследования последних лет, каждый пациент, подвергшийся оперативному вмешательству, имеет спаечный процесс брюшной полости той или иной степени выраженности. Последствия хирургических операций остаются с пациентом, напоминая о себе частыми эпизодами кишечной непроходимости и существенным снижением качества жизни. Непрерывающееся обсуждение вариантов диагностики, лечения и, главное, профилактики данного заболевания свидетельствует о нерешенности проблемы. В оперативном лечении пациентов со спаечной болезнью брюшной полости и спаечной кишечной непроходимостью нами выработана следующая стратегия: в послеоперационном периоде при кишечной непроходимости с признаками перитонита, а также полиорганной недостаточности показано проведение экстракорпоральной детоксикации доступными средствами. Для снижения летальности и уменьшения времени пребывания в отделении интенсивной терапии у пациентов с острой спаечной кишечной непроходимостью целесообразно использовать цель-ориентированную инфузионную терапию, предусматривающую введение небольших доз инотропных препаратов на фоне ограниченных объемов инфузионной терапии. Применение нестероидных противовоспалительных средств является важной частью обезболивания. Отказ от введения антикоагулянтов в раннем послеоперационном периоде создает предпосылку тромбозам, при этом однократного введения антикоагулянтов перед операцией недостаточно для профилактики тромбоза.

Ключевые слова: спаечная кишечная непроходимость, профилактика, послеоперационное лечение, нестероидные противовоспалительные средства.

As studies of recent years show each patient who underwent surgery has the adhesion process of the abdominal cavity to one degree or another. The consequences of surgical operations remain with the patient, reminding of themselves with frequent episodes of intestinal obstruction and a significant decrease in the quality of life. Continuous discussion of options for diagnosis, treatment and, most importantly, prevention of this disease indicates about pendency of this problem. In the surgical treatment of patients with adhesive disease of the abdominal cavity and adhesive intestinal obstruction we have developed the following strategy: in the postoperative period extracorporeal detoxification with available means is indicated for treatment of intestinal obstruction with signs of peritonitis, as well as multiple organ failure. To reduce mortality and the period of stay in the intensive care unit in patients with acute adhesive intestinal obstruction it is reasonably to use goal-oriented infusion therapy, which involves the administration of small doses of inotropic agents against the background of limited volumes of infusion therapy. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs is an important part of pain relief. Refusal of the administration of anticoagulants in the early postoperative period creates a prerequisite for thromboembolism, as this a single administration of anticoagulants before surgery is not enough to prevent thrombosis.

Key words: adhesive intestinal obstruction, prevention, postoperative treatment, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

HEALTHCARE. 2021; 10: 11—16.

THE MODERN APPROACH TO POST-OPERATION PATIENTS MANAGEMENT WITH ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION. REPORT 2

D. A. Klyuyko, V. E. Korik, S. A. Zhidkov

Как показывают исследования последних лет, каждый пациент, подвергшийся оперативному вмешательству, имеет в той или иной степени выраженности спаечный процесс брюшной полости (БП). Последствия хирургических вмешательств остаются с пациентом, напоминая о себе эпизодами кишечной непроходимости (КН), повторными операциями и существенным снижением качества жизни. Непрерывающееся обсуждение вариантов диагностики, лечения и, главное, профилак-

тики данного заболевания свидетельствует о нерешенности проблемы [1, 2].

Аналитический обзор источников литературы указывает на значительные отличия в подходе к послеоперационной терапии. Хирургические школы разных стран, а иногда даже коллективы отдельных клиник предлагают различные методы лечения и профилактики спаечной болезни. Разночтения приводят к излишним временным и экономическим затратам и, что куда более важно, к возникновению летальных исходов [3, 4].

Противовоспалительная терапия и обезболивание

Нестероидные противовоспалительные средства являются важной частью послеоперационного обезболивания, улучшают клинические результаты лечения пациентов [5, 6].

Одним из показаний к применению ингибиторов циклооксигеназы (СОХ) является ослабление послеоперационной боли. Применение селективных ингибиторов СОХ-2 является патогенетически обоснованным, учитывая положительное влияние на воспаление, боль, развитие соединительной ткани посредством ингибирования факторов роста, а также отрицательного воздействия на образование и рост сосудов [7].

СОХ в ее двух изоформах (СОХ-1 и СОХ-2) представлена в организме повсеместно. СОХ-2 играет важную роль в развитии и поддержании воспаления, лихорадки и боли. Патологические эффекты СОХ-2 заключаются в стимуляции транскрипции факторов роста эндотелия, приводящих к усилению неоангиогенеза. Известно, что появление кровеносных сосудов внутри спайки практически полностью исключает возможность ее спонтанной редукции. Аналогичный эффект наблюдается при активации синтеза простагландина Е₂, посредством которого стимулируются усиленный клеточный рост, В-клеточная инвазия и иммуномодуляция [7, 8].

СОХ-2 мононуклеарных лейкоцитов, других клеток в очагах воспаления, индуцируемая провоспалительными цитокинами или факторами роста, обеспечивает синтез простагландинов, опосредующих боль и воспаление. При хроническом воспалении часто утрачивает свои защитные функции, а стимуляция СОХ-2 влечет преобладание деструктивных процессов над восстановительными [9, 10].

Наиболее изученное осложнение терапии нестероидными противовоспалительными средствами — повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Оно состоит из двух компонентов: местного, непосредственно повреждение слизистой оболочки, и через ингибирование простагландинов путем угнетения СОХ [11, 12].

Особенностью неспецифических ингибиторов СОХ является увеличение риска осложнений со стороны ЖКТ, в частности возникновения стрессовых (медикаментозных) язв желудка и двенадцатиперстной кишки. В процессе

терапии около 30% пациентов предъявляют жалобы на расстройства со стороны ЖКТ. Вероятность кровотечения из язвы резко возрастает у курильщиков, людей, страдающих алкоголизмом, при совместном приеме оральных глюкокортикоидов, антикоагулянтов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, у пациентов с заболеванием почек, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистой недостаточностью [2, 8].

При наличии у пациента высокой вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений целесообразно использовать минимально эффективную дозу на протяжении максимально короткого периода времени. Следует соблюдать осторожность при применении ингибиторов СОХ-2 у пациентов пожилого возраста с наличием печеночной и почечной недостаточности [13—15].

Кроме негативного воздействия на желудок и кишечник, на фоне применения нестероидных противовоспалительных средств возможны гепатотоксические реакции, частота возникновения которых, по данным ряда авторов, достигает 0,005%. В анализе риска острого поражения печени была выявлена прямая зависимость между длительностью лечения свыше 15 сут и вероятностью развития осложнения [13, 16, 17].

Экстракорпоральная детоксикация

Современные методы экстракорпоральной детоксикации позволяют нивелировать признаки полиорганной недостаточности при СКН и абдоминальном сепсисе. Противопоказаниями к проведению являются: терминальное состояние, неустановленный источник инфекции, инфаркт миокарда в острой фазе, продолжающееся кровотечение, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

Применение экстракорпоральных методов детоксикации позволяет достигнуть гемодинамической стабильности, управлять водно-электролитным равновесием, регулировать температурный баланс, а также выиграть время для принятия решения по дальнейшей тактике. Применение детоксикации имеет важное стратегическое значение: позволяет элиминировать провоспалительные медиаторы, дезактивировать свертывающие факторы крови [18].

На данный момент приведено множество исследований, указывающих на снижение летальности в группе пациентов с применением экстракорпоральной детоксикации. Наиболее

предпочтительным методом детоксикации при тонкокишечной непроходимости и ее осложнениях является экстракорпоральная гемосорбция [19, 20].

Таким образом, при наличии соответствующего оснащения в условиях отделения анестезиологии и реанимации пациентам в послеоперационном периоде при ОКН с признаками перитонита, а также полиорганной недостаточности показано проведение экстракорпоральной детоксикации доступными средствами.

Инфузионная терапия

Основными направлениями медикаментозной терапии пациентов с КН в послеоперационном периоде являются: восполнение объема циркулирующей крови и устранение водно-электролитных нарушений, улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции, борьба с тканевой и циркуляторной гипоксией, антибактериальная и противовоспалительная терапия, восполнение энергетических и пластических потребностей организма, подавление эндогенной интоксикации, улучшение метаболизма клеток и стабилизация цитоплазматических мембран [21].

Периоперационное восполнение гиповолемии улучшает исходы оперативного лечения. С другой стороны, перегрузка объемом и электролитами является в настоящее время ведущей причиной увеличения летальности и удлинения сроков госпитализации. Данное обстоятельство способствует возникновению отека легких и головного мозга, дисфункции почек, приводит к метаболическим нарушениям, периферической гипоперфузии. При этом даже у пациентов с компенсированной или скрытой патологией выделительной системы перегрузка жидкостью приводит к увеличению летальности. Следует обратить пристальное внимание на опасность бесконтрольного введения больших объемов жидкости и рекомендовать минимально достаточное восполнение ее дефицита. Вычисление необходимой инфузии производится из расчета 30—40 мл на 1 кг массы тела в сутки, при этом учитывается количество жидкости, введенной через назогастральный или назагастроинтестинальный зонд при его наличии, и выпитой самостоятельно. Недостаточная инфузионная терапия приводит к усугублению состояния пациента, возникновению послеоперационных осложнений [22].

Важно помнить, что в качестве диагностического критерия гиповолемии нельзя исполь-

зовать измерение центрального венозного давления, так как его уровень помимо внутрисосудистого объема зависит еще и от сократимости правого желудочка, общего периферического сопротивления сосудов, внутригрудного давления. Высокое центральное венозное давление может иметь место при гиповолемии вследствие правожелудочковой недостаточности, эмболии легочной артерии, тампонаде сердца, напряженном пневмотораксе. Таким образом, уровень центрального венозного давления является низкоинформативным методом, зависящим от множества факторов [23].

Дефицит крови должен быть восстановлен до начала оперативного вмешательства. При отсутствии нарушения опорожнения желудка следует прекращать прием воды за 2 ч до анестезии, кроме того, рекомендован прием напитка, обогащенного углеводами, за 3 ч до операции, который объективно улучшит состояние пациента в раннем послеоперационном периоде.

В исследованиях последних лет авторы не рекомендуют использовать изотонический раствор натрия хлорида с целью восполнения объема по причине того, что при изотонической гипергидратации избыток жидкости перемещается в интерстициальное пространство. Если единственно возможным путем восполнения жидкости является внутривенный, рекомендуется минимизировать инфузию до достижения состояния изоволемии и использовать растворы, содержащие минимальное количество натрия. Далее показана внутривенная инфузия с учетом ежедневной потребности и замещения возможных потерь. Перспективным направлением в оптимизации инфузионной терапии является транспищеводный мониторинг, позволяющий малоинвазивно, с высокой точностью корректировать инфузию [24].

Для снижения летальности и уменьшения времени пребывания в отделении интенсивной терапии у пациентов группы высокого риска развития осложнений в абдоминальной хирургии целесообразно использовать цель-ориентированную терапию, предусматривающую введение небольших доз инотропных препаратов на фоне ограниченных объемов инфузии [25].

В настоящее время делается акцент на сбалансированные электролитные растворы, с уходом от изотонических солевых растворов. Идеальный инфузионный раствор должен обладать

удовлетворительной фармакокинетикой, не накапливаться в тканях, не оказывать эффекта на электролитный состав плазмы, кислотно-щелочное состояние, не влиять на гемостаз и иммунную систему. Следует сразу отметить, что на текущий момент не существует ни одного инфузионного раствора, удовлетворяющего данным требованиям в полной мере. Среди имеющихся сбалансированных препаратов оптимальными с фармакоэкономической точки зрения являются лактатсодержащие растворы, такие как «Рингер-Лактат» и «Лакто-сол» [21, 26].

Антибактериальная терапия

Целью антибиотикопрофилактики является предупреждение развития хирургической инфекции в послеоперационном периоде и, как следствие, снижение стоимости и продолжительности лечения пациентов в стационаре. Профилактическим применением антибактериальных средств является назначение их пациенту до микробной контаминации операционной раны или развития инфекции.

В предоперационном периоде антибиотикопрофилактику выполняют за 30—40 мин или во время вводного наркоза. С этой целью внутривенно однократно вводят один из цефалоспоринов III—IV поколения. Следует учитывать, что контаминация операционной раны микробами неизбежна даже при соблюдении всех правил асептики и антисептики. К концу операций в 90% случаев рана обсеменена различной микрофлорой и чаще всего стафилококковой. Если в течение первых трех часов уменьшить количество попавших в рану бактерий, можно значительно снизить риск развития послеоперационной раневой инфекции, а это, в свою очередь, достигается введением антибиотиков за 30—60 мин до начала операции. Данное мероприятие позволяет достичь бактерицидной концентрации препарата в тканях и сыворотке в момент разреза кожи и снизить риск инфекции. Введение антибиотиков в более ранние сроки, равно как и интраоперационно, является неэффективным в плане снижения частоты развития осложнений [27, 28].

При высоком риске контаминации раны анаэробными бактериями, особенно в абдоминальной хирургии (операции на органах малого таза), к цефалоспоринолу рекомендуется добавить метронидазол или использовать ингибиторозащитные пенициллины, обладающие более ши-

роким антимикробным спектром и антианаэробной активностью (амоксцициллина клавуланат или ампициллин и сульбактам) [29].

Профилактическое применение антибиотиков играет важную роль в снижении риска селекции резистентности флоры. Нередко во время длительных операций или при значительной кровопотере возникает необходимость в повторном введении антибиотика.

Таким образом, пациентам, перенесшим оперативные вмешательства по поводу ОКН, необходимо назначать с профилактической целью антибактериальную терапию длительно — до 9 сут с применением цефалоспоринов III—IV поколения (цефотаксим, цефоперазон, цефепим) с метронидазолом, карбапенемов (меропенем, имипенем, эртапенем, дорипенем), ванкомицина, линезолида или колести-на [30—32].

Первоначальную оценку эффективности назначения антибактериальных средств следует проводить в сроки от 48 до 72 ч от начала терапии, ориентируясь на динамику проявлений синдрома системного воспалительного ответа. В более ранние сроки стартовую эмпирическую терапию изменять не следует. В случае быстро прогрессирующего ухудшения состояния или получения результатов микробиологического исследования требуется выполнить коррекцию антибактериальной терапии.

Прекращение антибактериальной терапии производят по следующим критериям: нормализация температуры (максимальная температура менее 37,5 °С) и лабораторных показателей, снижение интенсивности симптомов системного воспалительного ответа, эрадикация возбудителя из крови или других стерильных локусов, отсутствие признаков полиорганной недостаточности, связанной с инфекцией, восстановление функции ЖКТ.

Антикоагулянтная терапия

К группе высокого риска относятся пациенты, перенесшие операцию по поводу ОКН, тромбоза легочной артерии независимо от возраста и сопутствующей патологии, а также пациенты после планового оперативного лечения по поводу спаячной болезни БП в возрасте от 40 до 60 лет с признаками органной недостаточности. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт или хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе представляют дополнительный отягощающий фон. Профилактику

тромбозов рекомендовано начинать за 24 ч до оперативного вмешательства при умеренной степени риска тромбоза или за 12 ч при наличии риска возникновения тромбоза легочной артерии. Допустимо введение дальтепарина, надропарина кальция или эноксапарина. При уверенности хирурга в тщательности хирургического гемостаза первое введение низкомолекулярного гепарина возможно через 6 ч после операции [1].

Для профилактики тромбоза недостаточно однократного введения антикоагулянтов перед операцией, так как отказ от их применения в раннем послеоперационном периоде создает предпосылку тромбоза. Назначение препаратов определяют индивидуально в зависимости от длительности и сложности операции, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний. Риск развития тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии после выполнения операции по поводу непроходимости кишечника сохраняется в среднем 5—10 сут. Исходя из этого следует рассчитывать длительность назначения препаратов, но не менее 5 сут [23, 24].

Также обязательным условием является использование компрессионного трикотажа во время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде, при возможности — ранняя активизация пациентов. Применение компрессии по своей безопасности превосходит любой из фармакологических методов предупреждения тромбоза глубоких вен, кроме того, при его использовании не изменяется коагуляционный потенциал крови.

Таким образом, в послеоперационном периоде при ОКН с признаками перитонита, а также полиорганной недостаточности показано проведение экстракорпоральной детоксикации доступными средствами. Для снижения летальности и уменьшения времени пребывания в отделении интенсивной терапии пациентам с ОКН целесообразно использовать цель-ориентированную инфузионную терапию, предусматривающую введение небольших доз инотропных препаратов на фоне ограниченных объемов инфузионной терапии. Отказ от введения антикоагулянтов в раннем послеоперационном периоде создает предпосылку тромбоза, при этом для профилактики тромбоза недостаточно однократного введения антикоагулянтов перед операцией.

Контактная информация:

Клюйко Дмитрий Александрович — к. м. н., доцент кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 327-16-78.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. А. К.

Сбор и обработка материала: Д. А. К.

Написание текста: Д. А. К.

Редактирование: В. Е. К., С. А. Ж.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mu J., Wang Q., Wang S. *Clinical factors associated with intestinal strangulating obstruction and recurrence in adhesive small bowel obstruction: A retrospective study of 288 cases. Medicine (Baltimore).* 2018; 97(34): 12011.
- Scarpignato C., Bjarnason I. *Drug-Induced Small Bowel Injury: A Challenging and Often Forgotten Clinical Condition. Curr. Gastroenterol. Rep.* 2019; 21(11): 55.
- Nasir M., Ahmed A. *Knowledge About Postoperative Pain and Its Management in Surgical Patients. Cureus.* 2020; 12(1): 6685.
- Salicath J., Yeoh E., Bennett M. *Epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia for pain following intra-abdominal surgery in adults. Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8(8): CD010434.
- Asghar W., Jamali F. *The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. Inflammopharmacology.* 2015; 23: 1—16.
- Moore N., Duong M., Gulmez S. *Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Therapie.* 2019; 74(2): 271—7.
- Fleckenstein J., Kohls N., Evtouchenko E. *No effect of the cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib on pre-emptive and post-operative analgesia in visceral surgery: results of a randomized controlled trial. Eur. J. Pain.* 2016; 20(2): 186—95.
- Tabibian N., Swehli E., Boyd A. *Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. Ann. Med. Surg. (Lond.).* 2017; 15: 9—13.
- Kirkby N., Chan M., Zaiss A. et al. *Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: role of NF- κ B and NFAT transcriptional pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113(2): 434—9.
- Donati M., Conforti A., Lenti M. C. et al. *Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016; 82(1): 238—48.
- Fowler C. *Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs impair tissue healing? JAAPA.* 2018; 31(8): 1—5.
- Martinou E., Drakopoulou S., Aravidou E. *Parecoxib's effects on anastomotic and abdominal wound healing: a randomized controlled trial. J. Surg. Res.* 2018; 223: 165—73.
- Liu W., Shu H., Zhao G. *Effect of Parecoxib as an Adjunct to Patient-Controlled Epidural Analgesia after Abdominal Hysterectomy: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial. PLoS One.* 2016; 11(9): 0162589.
- Zhang J., Lu Q., Ren Y. *Factors relevant to persistent upper abdominal pain after cholecystectomy. HPB (Oxford).* 2017; 19(7): 629—37.
- Yang M., Wang H. T., Zhao M. et al. *Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors*

- Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. Medicine (Baltimore). 2015; 94(40): 1592.*
16. Zhao J., Samaan J., Toubat O. et al. *Laparoscopy's a Diagnostic and Therapeutic Modality for Chronic Abdominal Pain of Unknown Etiology: A Literature Review. J. Surg. Res. 2020; 252: 222—30.*
17. Garzotto F., Ostermann M., Martin-Langerwerf D. et al. *The Dose Response Multicentre Investigation on Fluid Assessment in critically ill patients. Crit. Care. 2016; 20: 196—210.*
18. Sallinen V., Di Saverio S., Haukijarvi E. et al. *Laparoscopic versus open adhesiolysis for adhesive small bowel obstruction (LASSO): an international, multicentre, randomised, open-label trial. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2019; 4(4): 278—86.*
19. Tong J., Lingam P., Shelat V. et al. *Adhesive small bowel obstruction — an update. Acute Med. Surg. 2020; 7(1): 587.*
20. Zins M., Millet I., Taourel P. et al. *Adhesive Small Bowel Obstruction: Predictive Radiology to Improve Patient Management. Radiology. 2020; 296(3): 480—92.*
21. Bouassida M., Laamiri G., Zribi S. et al. *Predicting Intestinal Ischaemia in Patients with Adhesive Small Bowel Obstruction: A Simple Score. World J. Surg. 2020; 44(5): 1444—9.*
22. Marx G., Schindler A. W., Mosch C. et al. *Intravascular volume therapy in adults. Eur. J. Anaesthesiol. 2016; 33: 1—34.*
23. Parthasarathy S., Sripriya R., Krishnaveni N. et al. *Anesthetic management of intestinal obstruction: A postgraduate educational review. Anesth. Essays Res. 2016; 10(3): 397—401.*
24. Гутников А. И. *Коррекция гиповолемических нарушений в интенсивной терапии внутричерепных кровоизлияний: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20. Москва; 2011. 122 с. [Gutnikov A. I. Correction of hypovolemic disorders in intensive care of intracranial hemorrhages: dis. ... kand. med. nauk: 14.01.20. Moscow; 2011. 122 s. (in Russian)]*
25. Saugel B., Kirsche S., Hapfelmeier A. et al. *Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit. J. Crit. Care. 2013; 28: 537—41.*
26. Roquilly A., Loutrel O., Cinotti R. et al. *Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. Crit. Care. 2013; 17: 77—85.*
27. Wang N., Jiang L., Zhu B. et al. *Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. Crit. Care. 2015; 19: 371—84.*
28. Jackson P., Vigiola Cruz M. et al. *Intestinal Obstruction: Evaluation and Management. Am. Fam. Physician. 2018; 98(6): 362—7.*
29. Яковлев С. В. *Высокотехнологичная периоперационная антибиотикопрофилактика в контексте хирургической концепции Fast Track. Доктор.ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация. 2016; 12(1): 43—8. [Yakovlev S. V. High-tech perioperative antibiotic prophylaxis in the context of the Fast Track surgical concept. Doktor.ru. Anesteziologiya i reanimatologiya. Meditsinskaya reabilitatsiya. 2016; 12(1): 43—8. (in Russian)]*
30. Rami Reddy S., Cappell M. *A Systematic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of Small Bowel Obstruction. Curr. Gastroenterol. Rep. 2017; 19(6): 28.*
31. Konishi T., Fujiogi M., Michihata N. et al. *Comparing outcomes of nonoperative treatment for adhesive small bowel obstruction with and without antibiotics. J. Infect. Chemother. 2020; 20: 30440—2.*
32. Koskenvuo L., Lehtonen T., Koskensalo S. et al. *Mechanical and oral antibiotic bowel preparation versus no bowel preparation for elective colectomy (MOBILE): a multicentre, randomised, parallel, single-blinded trial. Lancet. 2019; 394(10 201): 840—8.*

Поступила 22.04.2021.

Принята к печати 05.05.2021.

Л. П. ТИТОВ

ENTEROCOCCUS FAECALIS — ЭМЕРДЖЕНТНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Enterococcus faecalis является грамположительным кокком, представляющим нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта человека и животных. В связи с ростом резистентности энтерококков к антибиотикам, а также из-за вызываемых ими заболеваний эти микроорганизмы рассматриваются в качестве новых эмерджентных возбудителей нозокомиальных инфекций. Наиболее часто *E. faecalis* вызывает гнойно-воспалительные процессы, включая бактериемию, сепсис, эндокардиты, менингиты, воспалительные процессы мочеполовой системы и одонтогенные заболевания. В статье рассматриваются вопросы таксономии, геномные и биологические свойства (факторы и механизмы патогенности), механизмы резистентности к антибиотикам, мониторинг резистентности и ограничение распространения резистентных форм бактерий. Заболевания, вызываемые энтерококками, представляют важную проблему практического здравоохранения и медицинской науки.

Ключевые слова: энтерококки, таксономия, геном, патогенность, резистентность.

Enterococcus faecalis is gram-positive cocci that represents the normal microflora of the gastrointestinal tract of humans and animals. Due to the growing resistance of enterococci to antibiotics, as well as due to the diseases caused by them, these microorganisms are considered as new emergent pathogens of nosocomial infections. Most commonly, *E. faecalis* causes purulent-inflammatory processes, including bacteremia, sepsis, endocarditis, meningitis, inflammatory processes of the genitourinary system and odontogenic diseases. The article discusses issues of taxonomy, genomic and biological properties (factors and mechanisms of pathogenicity), antibiotic resistance mechanisms, monitoring resistance and restriction of the distribution of resistant forms of bacteria. Diseases caused by enterococci, represent an important problem of practical health and medical science

Key words: enterococci, taxonomy, genome, pathogenicity, resistance.

HEALTHCARE. 2021; 10: 17—24.

ENTEROCOCCUS FAECALIS — EMERGENT CAUSATIVE AGENT OF NOSOCOMIAL INFECTIONS

L. P. Titov

Энтерококки — грамположительные кокки, являющиеся представителями нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека и животных, способные выживать в неблагоприятных условиях окружающей среды. Они обнаруживаются в почве, воде, на объектах внешней среды. Некоторые штаммы энтерококков, являясь симбиотическими, используются при производстве пробиотиков, применяемых для лечения дисбактериозов, а другие вызывают серьезные инфекционные и воспалительные заболевания у животных и человека. До обнаружения у энтерококков множественной резистентности к антибиотикам в 1970 г. их считали относительно безобидными представителями нормальной микрофлоры. Однако в последние два десятилетия они рассматриваются в качестве актуальных эмерджентных инфекционных агентов, ассоциированных с нозокомиальными, угрожающими жизни человека инфекциями [1]. Так как фекальные энтерококки с высокой частотой выявляются в почве и воде, они используются в качестве

санитарно-показательных индикаторов фекального загрязнения. Энтерококки из внешней среды плохо культивируются и выделяются, что требует применения молекулярно-генетических методов для их индикации и идентификации. Загрязнение воды и пищевых продуктов резистентными к антибиотикам, более вирулентными штаммами энтерококков многократно увеличивает шансы их распространения в популяции человека, а также риски развития вызываемых ими заболеваний. Среди возбудителей кровяных инфекций фекальный энтерококк занимает 4—5-е место. Выделение энтерококков с множественной резистентностью и ванкомицин-резистентных энтерококков (ВРЭ) выросло в 2—5 раз за последние 5 лет.

Таксономия и свойства. Род *Enterococcus* насчитывает до 60 видов и входит в семейство *Enterococcaceae* (7 родов), порядок *Lactobacillales*, класс *Diplococcus*, отдел *Firmicutes*, домен *Bacteria*. Энтерококки являются факультативными анаэробами. В мазке располагаются одиночно, парами и/или короткими цепочками (рис. 1),

не образуют капсул и спор, каталазоотрицательны.

Бактерии толерантны к широкому кругу факторов внешней среды: экстремальной температуре (5—65 °С), значениям pH (4,5—10,2), высокой концентрации NaCl (6,5%) (таблица). Также энтерококки расщепляют эскулин в присутствии 40%-й желчи, выживают в почве и воде до 3 мес, могут обладать подвижностью и формировать коккобациллы. На кровяном агаре при культивировании образуют колонии диаметром 1—3 мм с зоной гемолиза. Из клинического материала от человека выделяют энтерококки преимущественно двух видов: *E. faecalis* (90—95%) и *E. faecium* (3—10%). Другие виды энтерококков — *E. gilvus* и *E. Pallens* — обнаруживают значительно реже [2, 3].

Геном *E. faecalis*. Штамм энтерококка V583 — первый резистентный к ванкомицину

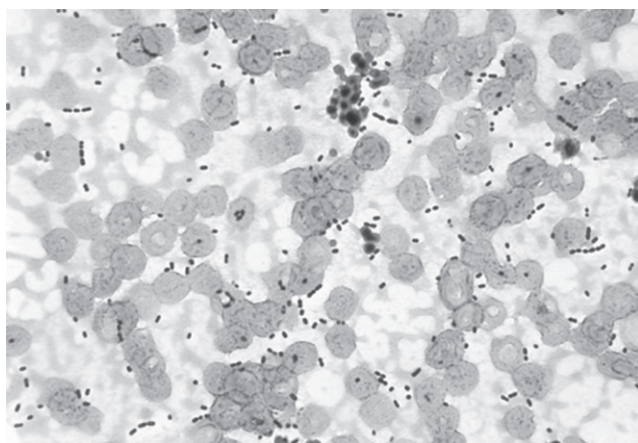


Рис. 1. Расположение энтерококков в мазке гноя

штамм, который был выделен в США и секвенирован в Институте геномных исследований в 2003 г. [4] Геном этого микроорганизма разнообразен и содержит широкий спектр регуляторных систем (рис. 2). Он включает 4 молекулы ДНК: основную в виде 3 218 030 пар оснований бактериальной хромосомы и 3 плазмиды. Хромосома содержит 3500 открытых рамок считывания. Коргеном фекального энтерококка варьирует от 2057 до 2092 генов, более 30% генома составляют акцессорные гены, обеспечивающие сложные взаимоотношения между микроорганизмом, хозяевами (животными, человеком) и внешней средой. Значительная часть этих генов представлена чужеродными ДНК бактериофагов и профагов, IS-элементами, транспозонами. Функции большинства из них еще неизвестны. Многие гены, ответственные за резистентность и вирулентность, локализируются в генетических мобильных элементах. У энтерококка выявляют 3 плазмиды, 1 из которых содержит 66 320 пар оснований, вторая — 17 963 пары, третья — 57 660 пар [5].

Генетическая структура популяции фекального энтерококка представляется гетерогенной и высоко изменчивой. Установлено, что штаммы клинического происхождения группируются в филогенетически связанные «госпитальные» группы. С целью изучения генетической структуры популяции наиболее часто используют метод мультилокусного секвенирования-типирования (MLST) 7 генов домашнего хозяйства: *gdh* — глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы; *gyd* — глицероальдегид-3-фосфатдегидрогеназы;

Характеристика энтерококков

Признак	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. durans</i>
Подвижность	(-)	(-)	-
Рост при 45 °С	+	+	+
Рост при 6,5% NaCl	+	+	+
Рост при 0,04% теллурита	+	-	-
Гидролиз аргинина	+	+	+
Гемолиз	(β)	(α)	α, β
Образование кислоты из:			
ксилозы	-	-	-
рамнозы	d	-	-
сахарозы	+	d	-
лактозы	+	+	+
рафинозы	-	-	-
глицерола	+	+	-
сорбитола	(+)	-	-
маннитола	+	(+)	(-)

Примечания: «+» — 90% штаммов и более положительны; (+) — 80—89% штаммов положительны; (-) — 11—20% штаммов положительны; «-» — 90% штаммов и более отрицательны; d — 21—79% штаммов положительны; (α) — некоторые α-гемолитические; (β) — некоторые β-гемолитические; α, β — могут быть α- и β-гемолитическими.

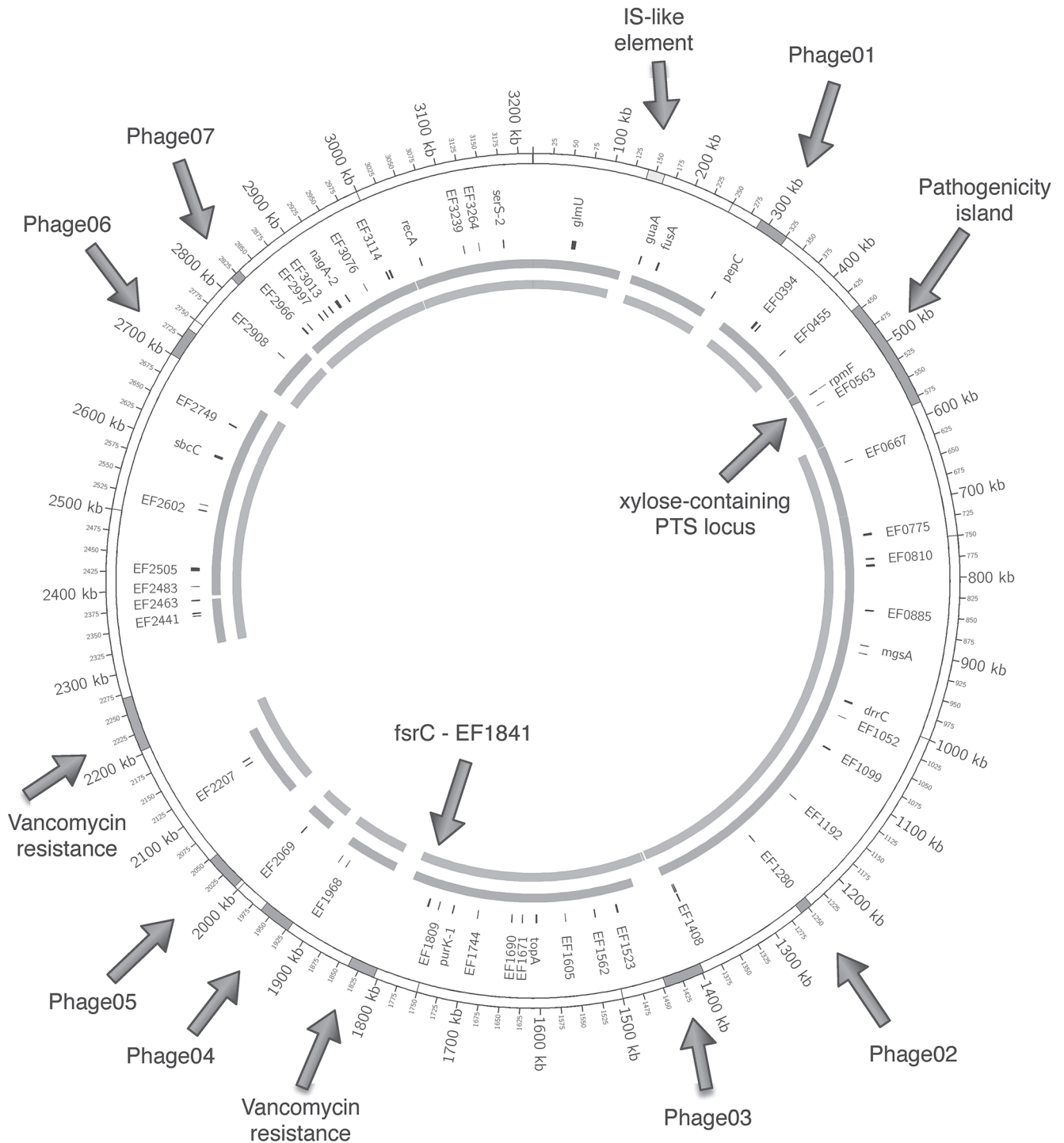


Рис. 2. Геномная карта энтерококка. Выделены специфические области: IS-элементы, 7 профагов, острова патогенности и резистентности к ванкомицину

pstS — фосфат-АТФ-связывающего транспортера; *gki* — глюкокиназы; *aroE* — шикимат-5-дегидрогеназы; *xpt* — шикимат-5-вугидрогеназы; *yiqL* — ацетил-коэнзим-А-ацетилтрансферазы [6]. Последовательности (аллели), полученные в результате секвенирования фрагментов каждого из 7 генов, отражаются в международной базе данных MLST, доступ-

ной онлайн. На основании замен одиночных нуклеотидов и их профиля определяют сиквенс-тип (ST) и его принадлежность к определенной филогенетически родственной линии — клональному комплексу (CC). Использование MLST в изучении энтерококков показывает существование взаимосвязанных геногрупп, ассоциированных с хозяевами и заболеваниями. Так,

изоляты, выделенные от пациентов с инфекциями, ассоциированными с оказанием медицинской помощи, относились к клональным комплексам CC2, CC9, CC87 для *E. faecalis* и CC17 для *E. faecium*. Некоторые сиквенс-типы (ST6, ST9, ST16, ST21, ST18, ST87) микроорганизма ассоциировались со вспышками инфекции в медицинских учреждениях. Связанные с геномом энтерококка плазмиды несут множественные гены мобильных элементов — транспозаз, белков резистентности, регуляторных факторов [7, 8]. В настоящее время в базе данных MLST энтерококков депонированы сведения о 2007 изолятах, 661 аллели генов домашнего хозяйства и 86 полных геномах [9].

Факторы патогенности. Энтерококки характеризуются наличием большого числа факторов патогенности, которые являются необходимыми компонентами жизнеобеспечения в свойственной им экосистеме и напрямую не связаны с повреждением тканей хозяина или подавлением системы иммунитета. Так, белки адгезины жизненно необходимы для нормальной колонизации микроорганизма в ЖКТ, а ферменты гидролазы желчных кислот повышают шансы выживания в двенадцатиперстной кишке. В настоящее время установлено, что участки генома, включающие гены вирулентности, ассоциируются с мобильными элементами и способны передаваться от одного штамма другому посредством механизмов горизонтального переноса. Такие генетические элементы, называемые островками патогенности, могут содержать различный набор генов вирулентности и также включают гены резистентности к антибиотикам [6]. У энтерококков выделяют несколько групп факторов патогенности, кодируемых соответствующими генами:

- адгезии и колонизации — поверхностные белки адгезины (Esp и Ace, EfaA), субстанция агрегации (*apg*) и рецептор коллагена;

- пенетрации и повреждения тканей — желатиназа (*gelE*), сериновая протеаза (*sprE*), гиалуронидаза (*hyl*), супердисмутаза, цитолизин (CelL), опероны цитолизина (Cylt), регулятор (Fcr);

- гемолиза и токсигенности, бактериоциногенности (гемолизины, бактериоцины), половые феромоны (*ccf*, *cab*, *cpd*);

- резистентности к антибиотикам и микробицидным факторам хозяина, желчным кислотам и др.

Частота выявления разных генов вирулентности в популяциях клинических изолятов колеблется от 25 до 100%. Для проявления высокого уровня патогенности важное значение имеют сочетание и высокая степень экспрессии представителей разных функциональных групп факторов вирулентности.

Роль в патологии человека. Несмотря на то что энтерококки являются представителями нормального микробиоценоза человека, при возникновении определенных условий они способны индуцировать развитие инфекционно-воспалительных процессов. Клинические проявления инфекционного процесса, обусловленного энтерококками, разнообразны и включают в себя как локализованные (инфекции мочевыводящих путей, ран), так и генерализованные (бактериемия, бактериальный эндокардит, менингит) формы. Бактерии рода *Enterococcus* являются одними из наиболее распространенных возбудителей оппортунистических инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). В структуре последних на долю инфекций энтерококковой этиологии приходится до 6% случаев заболеваний мочевыводящих путей, 12% раневых инфекций и 9% инфекций кровотока. Возникновение случаев ИСМП сопряжено со значительными экономическими затратами в здравоохранении, обусловленными увеличением сроков пребывания пациентов в стационаре, использованием дорогостоящих лекарственных средств в большом количестве [10].

Резистентность к антибиотикам. Одной из наиболее значимых проблем при лечении инфекций, обусловленных *Enterococcus spp.*, является приобретение и распространение устойчивости к антибиотикам. Они обладают природной (к цефалоспорином, аминогликозидам) и приобретенной устойчивостью к широкому спектру препаратов (пенициллинам, хлорамфениколу, тетрациклину, рифампицину, фторхинолонам, аминогликозидам в высоких концентрациях и ванкомицину) [11].

Основные классы антибиотиков и гены, кодирующие резистентность энтерококков к ним [11, 12]. 1. *β-лактамы и цефалоспорины* — гены пенициллинсвязывающих белков (PBP): PBP4, PBP5. Резистентность к пенициллинам прямо пропорциональна продукции PBP5. Гены беталактамаз (*bla*) у энтерококков конститутивны, а не индуцибельны, как

у других бактерий. Фермент LD-транспептидаза, в отличие от DD-транспептидазы, нечувствителен к бета-лактамам, что и определяет резистентность энтерококка к ним.

2. *Аминогликозиды*. Энтерококки характеризуются средним уровнем природной резистентности к аминогликозидам вследствие низкой проницаемости клеточной стенки. Высокий уровень резистентности к аминогликозидам определяется продукцией ими широкого спектра ферментов, инактивирующих молекулы антибиотиков: фосфотрансферазами (АПН) — *aph(3')-IIIa*, *ant(4'')-Ia*, *aph(2'')-Ia-Aac(6')Ie*, *aph(2'')-Ib*, *aph(2'')-Ic*, *aph(2'')-Id*; ацетилтрансферазами (ААС) — *aac(6'')-IIi*; нуклеотидилтрансферазами (АНТ) — *efmM*, *ant(4'')-Ia*, *ant(6'')-Ia*, *ant(3'')-Ia*.

3. *Гликопептиды*. В геноме энтерококков описано наличие 9 оперонов, кодирующих приобретенную резистентность к гликопептидам (ванкомицину) — *VanA* (*vanA*, *H*, *X*, *Y*, *Z*, *R*, *S*), *VanB*, *VanC*, *VanD*, *VanE*, *VanG*, *VanL*, *VanM*, *VanN*. Наиболее часто резистентность к ванкомицину обусловлена фенотипом/генотипом *VanA* и *VanB*. Определенное значение в генетическом контроле резистентности к гликопептидам имеют гены *lsa*, *msrC*, *vgaB*, *vgaD*, *vat*.

4. *Макролиды и линкозамиды*. Известно несколько механизмов формирования резистентности энтерококков к макролидам: мутационная модификация мишени путем метилирования субъединицы 23S rRNA, что ингибирует возможность связывания с молекулами макролидов (гены *ermA*, *ermB*, *ermC*, *ermTR*), наличие эффлюкс помпы, удаляющей молекулы антибиотиков из клетки: гены *mefA*, *mefE*, *mefC*, *mreA*. Гены *vat(D)* (*satA*), *vat(E)* (*satG*), *vat(G)*, *vat(H)*, *vga(B)*, *vga(A)* также принимают участие в контроле резистентности.

5. *Тетрациклины*. Резистентные к тетрациклину энтерококки, как правило, содержат гены, ассоциированные с мобильным элементом Tn916. К ним относятся гены *tet(M)*, *tet(O)*, *tet(S)*, *tet(K)*, *tet(L)*.

6. *Рифампицин*. Резистентность к рифампицину определяется наличием мутации H486Y в фрагменте гена, кодирующего субъединицу бета молекулы РНК полимеразы, — *rpoB*.

7. *Оксазолидиноны*. Данную группу антибиотиков представляет линезолид. Мутации в V домене 23S субъединицы рибосомальной РНК детерминируют резистентность к этим антибиотикам. Штаммы энтерококков, резис-

тентные к линезолиду, часто имеют устойчивость и к другим антибиотическим препаратам: ванкомицину, ампициллину, макролидам и др. Ген *cfr* (хлорамфеникол-флорфеникол) также участвует в формировании резистентности к линезолиду.

8. *Даптомицин*. Резистентность контролируется рядом генов: кардиолипином синтетазы (*cls*), фосфодиэстеразы (*gdpD*), а также регуляторной системой *liaFSR*.

9. *Хинолоны*. Эти препараты проявляют среднюю активность в отношении энтерококков. Их применение в клинике приводит к повышению уровня резистентности бактерий к антибиотикам вследствие возникновения мутаций в субъединице ДНК-гиразы *GyrA* и субъединице топоизомеразы IV *ParC*. Третьим механизмом формирования резистентности к хинолонам является активность эффлюкс-помпы, кодируемой генами *qnr*, *emeA* и *efrAB* [11, 12].

VanA-фенотип (генотип) энтерококков обычно ассоциируется с высоким уровнем резистентности к ванкомицину (МИК >128 мкг/мл). Большинство таких штаммов также устойчивы к тейкопланину (МИК >8 мкг/мл). Ген *vanA* кодирует D-ala-D-lac-лигазу, синтезирующую терминальный дипептид D-ala-D-lac, снижающий аффинность связывания с молекулой ванкомицина. Ген *vanH* кодирует дегидрогеназу, которая продуцирует D-лактат. D-пептидаза, гидролизующая дипептид D-lac-D-lac, кодируется геном *vanX*. Помимо этого, 2 регуляторных гена *vanR* и *vanS* кодируют двухкомпонентную сигнальную систему распознавания присутствия гликопептидов, которая также иницирует экспрессию генов резистентности. Продукт гена *vanS* функционирует в качестве сенсора присутствия ванкомицина. Ген *vanY* кодирует D-D-карбоксилпептидазу, элиминирующую D-ala последовательность из дипептида, а ген *vanZ* кодирует резистентность к тейкопланину [12]. Летальность пациентов при инфекционном эндокардите, вызванном ванкомицин-резистентными штаммами *E. faecalis*, может достигать 20—46% [5]. В лечении абдоминальной энтерококковой инфекции и сепсиса рекомендуется назначать комбинацию ампициллина со стрептомицином или гентамицином, а также ванкомицином, даптомицином, линезолидом [6]. *E. faecalis* входит в состав списка ВОЗ из 12 устойчивых к антибиотикам «супербактерий» [13].

Анализ данных мониторинга частоты выделения инвазивных штаммов *E. faecalis* от пациентов в период 2014—2017 гг. в Республике Беларусь показал, что данный микроорганизм в 95% случаев выделялся из крови пациентов с бактериемией и сепсисом, преимущественно у лиц мужского пола (60%) в возрасте 20—65 лет (85%), проходивших лечение в отделениях хирургического и урологического профиля. Примерно половина из них нуждалась в лечении в условиях отделений анестезиологии и реанимации. Штаммы бактерий характеризовались высокой резистентностью к аминопенициллинам (50—75%) и гентамицину (40—50%). Резистентность к ванкомицину находилась в пределах 3%. Данная информация указывает на высокую клиническую и научную актуальность проблемы энтерококковых инфекций в нашей стране и мире в целом [14—16].

Обсуждение. С. Remschmidt и соавт. проанализировали данные национальной системы мониторинга Германии за 10-летний период (2007—2016) [17]. Интерес представляли нозокомиальные инфекции, вызванные энтерококками, у пациентов интенсивной терапии, отделений урологии и хирургии. Авторы оценивали долю ВРЭ и основные тренды, наблюдаемые в динамике наблюдения. Доля ВРЭ выделяемых энтерококков из крови выросла в 2,83 раза — с 5,9 до 16,7%, из мочи — в 1,67 раза — с 2,9 до 9,9%, от пациентов с хирургическими инфекциями — в 5,8 раза — с 0,9 до 5,2%. Исследование частоты выявления множественно резистентных штаммов *E. faecalis* от пациентов с госпитальными раневыми инфекциями и бактериемией в Египте показало, что изоляты были устойчивы к цефепиму (100%), ампициллину (100%), тетрациклину (96%) и эритромицину (53,8%) [18].

Энтерококки, выделенные из мочи, крови и мокроты пациентов в госпиталях Ирана, также характеризовались достаточно высокой резистентностью к антибиотикам. К пенициллину оказались устойчивы 48% штаммов, к ципрофлоксацину — 44,5%, к эритромицину — 61,5%, к тетрациклину — 71%, к ко-тримаксазолу — 48%. Резистентность к тейкопланину составляла 5,5%, к ванкомицину — 6%, в то время как устойчивость к линезолиду отсутствовала [19, 20]. Исследование из Индии в 2015 г. показало, что из 153 штаммов *E. faecalis*, выделенных из мочи, раневого отделяемого и крови, все 100%

оказались чувствительны к ванкомицину и линезолиду, 22,8% из них были резистентны к ампициллину, 71,24% — к эритромицину, 49,67% — к ципрофлоксацину, 45,75% — к гентамицину [21]. Исследование резистентности к антибиотикам 175 штаммов *E. faecalis*, выделенных из мочи, проведенное в Индии в 2017 г., продемонстрировало, что 66,3% из них были устойчивы к эритромицину, 56% — к ципрофлоксацину, 49,7% — к пенициллину [22]. Высокий уровень резистентности к аминогликозидам (гентамицину) выявлен у 37,2% изолятов, к ванкомицину были резистентны 5,7% штаммов. Высокая чувствительность энтерококков проявлялась к нитрофурантоину (86,9%) и амоксициллин/клавулановой кислоте (81,1%).

Штаммы фекального энтерококка из ЖКТ пациентов университетского госпиталя в Бразилии выявлены в 28,3% проб [23], среди них 9,4% были резистентны к пенициллину, 33,4% — к хлорамфениколу, 66,7% — к эритромицину, 42,4% — к тетрациклину, 18,25% — к гентамицину. Штаммов, устойчивых к ванкомицину, обнаружено не было. Среди штаммов *E. faecalis*, выделенных из стула пациентов в госпитале в Эфиопии в 2013 г. [24], резистентными к ампициллину оказались 14,7%, к пенициллину — 100%, к гентамицину — 26,5%, к стрептомицину — 73,5%, к ципрофлоксацину — 61,8%, к норфлоксацину — 58,6%, к эритромицину — 73,5%, к хлорамфениколу — 73,5%, к тетрациклину — 94,1%, к нитрофурантоину — 50%. Устойчивостью к ванкомицину обладало около 5% изолятов. Резистентность штаммов *E. faecium* к ванкомицину была выше, чем среди штаммов *E. faecalis*. Сравнительный анализ профиля резистентности штаммов *E. faecalis*, выделенных от пациентов из разных стран, свидетельствует о достаточно широком варьировании уровней резистентности как к препаратам разных классов, так и в пределах каждого из них.

Заключение. Наблюдаемая в мире тенденция роста числа случаев заболеваний, ассоциированных с оказанием медицинской помощи в лечебных учреждениях и вызванных резистентными к антибиотикам энтерококками, обусловлена, с одной стороны, наличием у них как природной, так и приобретенной резистентности ко многим классам антибактериальных препаратов, с другой — увеличением в популяции человека доли лиц с недостаточной функцией иммунной системы (иммунокомпроментированных)

и, соответственно, обладающих повышенной восприимчивостью к эмерджентным нозокоммунальным патогенам [25]. Следует отметить также расширение спектра выполняемых инвазивных диагностических и лечебных манипуляций в учреждениях здравоохранения, применение новых материалов в качестве протезов, что способствует контаминации тканей бактериями эндогенного происхождения, среди которых энтерококки являются одними из наиболее частых агентов [26]. Концепция вирулентности/патогенности энтерококков имеет важное клиническое значение и подразумевает, что не все штаммы, выделяемые из клинического материала от пациентов, в одинаковой степени представляют риск здоровью и способны вызывать тяжелые формы инфекционного процесса. Чем более снижены естественные защитные механизмы организма пациента, тем меньшая вирулентность требуется для того, чтобы такой штамм вызвал развитие заболевания, что подтверждается отсутствием генов ряда факторов вирулентности у изолятов энтерококков клинического происхождения, исследованных методом ПЦР [27]. Данная концепция предполагает, что определенное число штаммов в пределах вида является обладателями значительного числа генов, кодирующих факторы вирулентности и резистентности, что обеспечивает им эффективное прикрепление к эпителию слизистых оболочек, эндотелию сосудов, мембранам клеток крови, проникновение в ткани и органы, инициацию воспалительной реакции и повреждение тканей [28]. Несомненное значение для развития заболевания, обусловленного микробом, имеет и концепция клинически значимого количественного содержания микроорганизмов (КОЕ/мл) как в естественных биотопах, так и в патологическом биологическом материале пациентов. В зависимости от характера инфекционного процесса энтерококки выявляются в разных концентрациях в норме и при патологических состояниях. Наличие энтерококков в высоких концентрациях повышает риск развития неблагоприятных процессов и определяет более тяжелое течение заболеваний.

В лечении эндокардитов энтерококкового происхождения рекомендуется использовать комбинацию препаратов, повреждающих клеточную стенку бактерий (пенициллин, ампициллин, амоксициллин, пиперациллин, ванкомицин) и аминогликозидов (гентамицин, стрептомицин)

для достижения бактерицидной активности. Для лечения энтерококкового сепсиса, обусловленного *E. faecalis*, рекомендуют назначать комбинацию ампициллин + стрептомицин/гентамицин или ванкомицин + стрептомицин/гентамицин. В случаях наличия резистентности могут использоваться тейкоплатин и линезолид. Наиболее распространенными для энтерококков являются инфекции мочевыводящих путей [29].

В контексте борьбы с распространением резистентности в популяциях энтерококков первостепенное значение приобретает качественная лабораторная диагностика вызываемых ими инфекций с определением чувствительности культур к антибиотикам фенотипическими и молекулярно-генетическими методами, что помогает осуществить выбор наиболее эффективных схем лечения [30]. На современном этапе вторым важным элементом является осуществление систематического микробиологического мониторинга за резистентностью и вирулентностью выделяемых от пациентов штаммов, создание локальных и страновых баз данных, ограничение использования малоэффективных антимикробных препаратов на уровне лечебного учреждения отдельного региона и страны [14].

Контактная информация:

Титов Леонид Петрович — член-корреспондент НАН Беларуси, д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической и экспериментальной микробиологии. РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. Ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск. Сл. тел. +375 17 374-69-98.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mundy L. M., Sahm D. F., Gilmore M. Relationships between Enterococcal Virulence and Antimicrobial Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13(4): 513—22.
2. Бондаренко В. М., Суворов А. Н. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4967/>. Дата доступа: 22.05.2021. [Bondarenko V. M., Suvorov A. N. Symbiotic enterococci and problems of enterococcal opportunistic infection. *Rezhim dostupa: https://medi.ru/info/4967/*. Data dostupa: 22.05.2021. (in Russian)]
3. Murray B. E. The life and times of the Enterococcus. *Clin. Microbiol. Rev.* 1990; 3(1): 46—65.
4. Paulsen I. T. Role of Mobile DNA in the Evolution of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis*. *Science.* 2003; 299(5615): 2071—4.
5. He Q., Hou Q., Wang Ya. et al. Comparative genomic analysis of *Enterococcus faecalis*: insights into their environmental adaptations. *BMC Genomics.* 2018; 19(1): 527.
6. Ruiz-Garbajosa P., Bonten M. J. M., Robinson D. A. et al. Multilocus Sequence Typing Scheme for *Enterococcus*

faecalis Reveals Hospital-Adapted Genetic Complexes in a Background of High Rates of Recombination. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44(6): 2220—8.

7. The Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology, and Antibiotic Resistance. *The Enterococci*. Washington: ASM Press; 2002. 417 p.

8. Schaik W. van, Willems R. J. L. Genome-based insights into the evolution of enterococci. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16(6): 527—32.

9. PubMLST — Public databases for molecular typing and microbial genome diversity. Available at: <https://pubmlst.org/> (accessed May 22 2021).

10. Шух Е. В., Морозова Т. Е., Дроздов В. Н. и др. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Enterococcus faecalis*. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2019; 15(4): 586—92. [Shikh E. V., Morozova T. E., Drozdov V. N. i dr. Antimicrobial Treatment of Infective Endocarditis, Caused by *Enterococcus Faecalis*. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2019; 15(4): 586—92. (in Russian)]

11. Garrido A. M., Galvez A., Pulido R. P. Antimicrobial Resistance in Enterococci. *J. Infect. Dis. Ther.* 2014; 2(4): 150.

12. Faron M. L., Ledebouer N. A., Buchan B. W. Resistance Mechanisms, Epidemiology, and Approaches to Screening for Vancomycin-Resistant *Enterococcus* in the Health Care Setting. *J. Clin. Microbiol.* 2016; 54(10): 2436—47.

13. Huycke M. Multiple-Drug Resistant Enterococci: The Nature of the Problem and an Agenda for the Future. *Emerg. Infect. Dis.* 1998; 4(2): 239—49.

14. Титов Л. П., Горбунов В. А., Хархаль А. Н. и др. Тренды резистентности к антибиотикам возбудителей инвазивных бактериальных заболеваний: микробиологический мониторинг 2012—2017 гг. *Здравоохранение. Healthcare*. 2019; 7: 5—6. [Titov L. P., Gorbunov V. A., Kharkhal A. N. i dr. Trends in antibiotic resistance in pathogens of invasive bacterial diseases: microbiological monitoring 2012—2017. *Zdravookhraneniye. Healthcare*. 2019; 7: 5—6. (in Russian)]

15. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе. Ежегодный отчет ВОЗ, 2016: 29—37. [Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. *Ezhegodnyy otchet VOZ*. 2016: 29—37. (in Russian)]

16. Титов Л. П., Горбунов В. А., Хархаль А. Н. и др. Микрофлора нижних отделов дыхательных путей и резистентность к антибиотикам у детей: результаты 2016—2017 гг. *Здравоохранение. Healthcare*. 2020; 5: 5—16. [Titov L. P., Gorbunov V. A., Kharkhal A. N. i dr. Lower Respiratory Tract Microflora and Childish Resistance to Antibiotics: Results of Monitoring for 2016—2017. *Zdravookhraneniye. Healthcare*. 2020; 5: 5—16. (in Russian)]

17. Remschmidt C., Schroder C., Behnke M. et al. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany — 10 years of surveillance. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2018; 7(1): 54.

18. Esmail M. A. M., Abdulghany H. M., Khairy R. M. Prevalence of Multidrug-Resistant *Enterococcus faecalis* in Hospital-Acquired Surgical Wound Infections and Bacteremia: Concomitant Analysis of Antimicrobial Resistance Genes. *Infect. Dis. (Auckl)*. 2019; 12: 1178633719882929.

19. Zadeh H. A., Shojapour M., Nazari R. et al. Genotyping of Vancomycin Resistant Enterococci in Arak Hospitals. *Jundishapur J. Microbiol.* 2015; 8(4): e16287.

20. Gebrish S., Fikadu B., Asfaw T. Magnitude of Drug-resistant *Enterococcus* species from Intestinal Tracts of Hospitalized Pediatric Patients in Jimma University Specialized Hospital, Southwest, Ethiopia. *J. Bacteriol. Mycol.* 2019; 6(1): 1094.

21. Chakraborty A., Pal N. K., Sarkar S., Gupta M. S. Antibiotic resistance pattern of Enterococci isolates from nosocomial infections in a tertiary care hospital in Eastern India. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2015; 6(2): 394—7.

22. Kalpana D. V., Chander, S., Abigail S. Antibiotic resistance pattern of Enterococcal isolates from patients with urinary tract infection. *Int. J. Biomed. Res.* 2017; 8(6). DOI: 10.7439/ijbr.v8i6.4182.

23. Maschieto A., Martinez R., Palazzo I. C. V., Darini A. L. Antimicrobial resistance of *Enterococcus* sp. isolated from the intestinal tract of patients from a university hospital in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2004; 99(7): 763—7.

24. Abamecha A., Wondafrash B., Abdissa A. Antimicrobial resistance profile of *Enterococcus* species isolated from intestinal tracts of hospitalized patients in Jimma, Ethiopia. *BMC Res. Notes.* 2015; 8(1): 213.

25. Orsi G. B., Ciorba V. Vancomycin resistant enterococci healthcare associated infections, G.B. Orsi, V. Ciorba. *Ann. Ig.* 2013; 25(6): 485—92.

26. Sava I. G., Heikens E., Huebner J. Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16(6): 533—40.

27. Bhardwaj S. B. Enterococci: An Important Nosocomial Pathogen. *Enterococci. IntechOpen*; 2019. Doi: 10.5772/intechopen.90550.

28. Van Tyne D., Gilmore M. S. Friend turned foe: evolution of enterococcal virulence and antibiotic resistance. *Ann. Rev. Microbiol.* 2014; 68: 337—56.

29. Карпов И. А., Горбич Ю. Л., Соловей Н. В. и др. Антибактериальная терапия сепсиса. Инструкция по применению. Минск; 2014. 11 с. [Karpov I. A., Gorbich Yu. L., Solovei N. V. Antibacterial therapy of sepsis. *Instruktsiya po primeneniyu*. Minsk; 2014. 11 s. (in Russian)]

30. Fraser S. L. What is the role of lab tests in the diagnosis of enterococcal infections? Available at: <https://www.medscape.com/answers/216993-31068/what-is-the-role-of-lab-tests-in-the-diagnosis-of-enterococcal-infections> (accessed at May 22 2021).

Поступила 04.06.2021

Принята к печати 25.06.2021

^{1,2}М. Ю. РЕВТОВИЧ, ²В. Т. МАЛЬКЕВИЧ

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ЖЕЛУДКА: ОПРАВДАНО ЛИ ПАЛЛИАТИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. ЧАСТЬ 1

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,²РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Приводятся общие принципы и накопленный к настоящему времени в мировой литературе опыт применения одного из подходов к лечению метастатического рака желудка — конверсионной хирургии. Обсуждаются показания, противопоказания, а также условия для применения конверсионной хирургии. Приводится анализ основных научных публикаций, посвященных лечению рака желудка с олигометастатическим поражением печени. Подчеркивается целесообразность и необходимость хирургического лечения рассматриваемой категории пациентов при условии соблюдения принципов конверсионной хирургии.

Ключевые слова: метастатический рак желудка, конверсионная хирургия.

The article describes general principles of conversion surgery as one of approaches to the management of metastatic gastric cancer and reviews the relevant body of experience accumulated to date in the world literature. Also indications and contraindications, and preconditions for application of conversion surgery are discussed. The article contains an analysis of key scientific publications devoted to the treatment of gastric cancer with an oligometastatic disease of the liver. The advisability and necessity of surgical management of this cohort of patients by condition the adherence to the principles of conversion surgery are underscored.

Key words: metastatic gastric cancer, conversion surgery.

HEALTHCARE. 2021; 10: 25—35.

METASTATIC GASTRIC CANCER: WHETHER PALLIATIVE SURGICAL TREATMENT IS JUSTIFIED. PART 1.

M. Yu. Reutovich, V. T. Malkevich

Проблема лечения метастатического рака желудка (РЖ) сохраняет свою актуальность в связи с высоким удельным весом данной формы заболевания, а также с недостаточной эффективностью существующих на сегодняшний день подходов к его лечению. В Республике Беларусь среди пациентов с впервые установленным диагнозом РЖ метастатические формы заболевания выявляются не менее чем у трети пациентов, при этом доля таких пациентов за последнее десятилетие неуклонно увеличивается: 2010 г. — 30,4%; 2016 г. — 37,3%; 2019 г. — 38,8% [1, 2].

Признаки, позволяющие отнести РЖ к IV стадии: перитонеальная диссеминация, метастазы в печени, метастазы в нерегионарных лимфоузлах, наличие опухолевых клеток в смывах с брюшины до начала лечения, а также метастазы экстраабдоминальной локализации [3]. Пациенты с IV стадией РЖ представляют собой достаточно разнородную категорию как из-за различного влияния на прогноз метастатического поражения той или иной локализации, так и из-за различной степени распространенности метастатического поражения (например, наличие у одного пациента перитонеальной диссеминации в сочетании с метастатическим

поражением печени или сочетание отдаленных метастазов абдоминальной и экстраабдоминальной локализации). Прогностическая неоднородность метастатического РЖ является фактором, определяющим возможность применения дифференцированной тактики ведения рассматриваемой категории пациентов (консервативная, предполагающая проведение лекарственного или симптоматического лечения, либо активная хирургическая, применяемая при более прогностически благоприятных вариантах метастатического РЖ, в основе которой лежит проведение хирургического лечения в сочетании с дооперационной или послеоперационной химиотерапией). Однако в практических условиях прогностическая неоднородность пациентов с метастатическим РЖ не учитывается при определении тактики ведения подобных пациентов. В частности, согласно действующим на сегодняшний день как в странах Европы, так и в странах Северной Америки протоколам лечения метастатического РЖ, для пациентов данной категории предусмотрена только лекарственная терапия (полихимиотерапия (ПХТ) в комбинации с трастузумабом или без такового в зависимости от статуса HER2 neu, иммунотерапия и т. д.) или симптоматическое

лечение [4]. Исключение составляют случаи осложнений опухолевого процесса: кровотечение и/или перфорация опухоли, декомпенсированный стеноз антрального и пилорического отделов желудка.

Если рассматривать неосложненное клиническое течение метастатического РЖ, то вопрос о целесообразности хирургического лечения на сегодняшний день является предметом дискуссий. Наряду с исследователями — сторонниками активной хирургической тактики — существуют сторонники прямо противоположной точки зрения, предполагающей проведение только лекарственного лечения, а также исследователи, указывающие на целесообразность дифференцированного подхода, который зависит от степени распространенности опухолевого процесса при IV стадии РЖ (например, наличие солитарного метастаза в печени или множественных отдаленных метастазов абдоминальной или экстраабдоминальной локализации), от наличия ответа на проведенную ПХТ, от прогноза того или иного варианта метастатического поражения (к примеру, прогнозируемая выживаемость пациентов с синхронной перитонеальной диссеминацией существенно отличается от ожидаемой продолжительности жизни пациентов с метастатическим поражением печени) и т. д.

Остановимся подробнее на вопросе о целесообразности хирургического лечения метастатического РЖ. Сторонники активной хирургической тактики указывают на то, что выполнение паллиативной гастрэктомии/субтотальной резекции желудка способствует, во-первых, восстановлению перорального приема пищи и нормализации нутритивного статуса при наличии стенозирующего поражения желудка, что является необходимым при проведении ПХТ; во-вторых, является зачастую единственным вариантом остановки кровотечения из опухоли [5]. Кроме того, ряд исследователей сообщают о возможности улучшения качества жизни и отдаленных результатов лечения при условии проведения системной ПХТ, проводимой в послеоперационном периоде [6—9].

Сторонники дифференцированного подхода, зависящего от ответа на предоперационную ПХТ, отмечают следующие преимущества подобной тактики лечения [10—12]:

1. Предоперационное лекарственное лечение назначают пациентам в состоянии более ком-

пенсированном, нежели после проведения хирургического лечения. Кроме того, 15—25% пациентов не могут получить послеоперационную ПХТ из-за осложнений послеоперационного периода как связанных с перенесенной операцией, так и обусловленных сопутствующей патологией.

2. Послеоперационную противоопухолевую терапию назначают только тем пациентам, у которых зарегистрирован полный или частичный ответ на проведенное лечение. То есть отсутствие хирургического компонента у пациентов на фоне прогрессирования РЖ, а также послеоперационной ПХТ позволяет предотвратить «избыточность» лечения у достаточно сложной категории пациентов.

Несмотря на, казалось бы, очевидные преимущества хирургического лечения у пациентов с метастатическим РЖ, сторонники консервативной тактики обосновывают ее тем, что длительное послеоперационное выздоровление (особенно в случае осложненного течения послеоперационного периода), с одной стороны, препятствует проведению ПХТ (особенно на фоне развившихся осложнений), с другой — негативно сказывается на качестве жизни пациентов, снижая переносимость ПХТ и, следовательно, эффективность лечения в целом [13, 14]. В качестве причин, указывающих на нецелесообразность паллиативной гастрэктомии/субтотальной резекции желудка, называют также высокую биологическую агрессивность желудочной аденокарциномы, нарушение нутритивного статуса пациентов, обусловленное нарушением энтерального питания, иммуносупрессивное действие первичной опухоли, тормозящее рост отдаленных метастазов (ликвидируется после ее удаления, что может спровоцировать быстрое прогрессирование РЖ). Ряд сторонников консервативной тактики лечения приводят данные о том, что выполнение паллиативных гастрэктомий не дает преимуществ в выживаемости по сравнению с пациентами, при лечении которых была применена только ПХТ [15—18]. В связи с вышеизложенным, по мнению ряда исследователей, консервативная тактика лечения метастатического РЖ оправдана только при развитии осложнений, представляющих угрозу для жизни пациента, в частности профузное кровотечение из опухоли, перфорация опухоли и т. д. [19].

В качестве примера практического использования подобного подхода можно привести

проспективное рандомизированное исследование REGATTA, в котором не было продемонстрировано увеличения показателей выживаемости после выполнения паллиативной гастрэктомии с послеоперационной ПХТ по сравнению с самостоятельной ПХТ у пациентов рассматриваемой категории [18]. Сходные результаты были продемонстрированы в ряде других исследований аналогичного дизайна [20—22].

Однако в литературе существует и другая точка зрения. Так, начиная с 2011г. стандарты по лечению РЖ в Японии допускают возможность хирургического лечения метастатического РЖ [4, 23]. К моменту выхода данной редакции стандартов в литературе появился ряд публикаций, свидетельствующих о возможности изменения традиционно принятой консервативной тактики ведения пациентов при IV стадии РЖ в пользу выполнения паллиативных гастрэктомий/субтотальных резекций желудка. В частности, в ряде работ приведены данные о возможности получения приемлемых отдаленных результатов лечения при выполнении паллиативных гастрэктомий даже без проведения последующей ПХТ [24, 25]. Одной из первых работ, в которой была продемонстрирована возможность улучшения отдаленных результатов лечения метастатического РЖ после проведения ПХТ с последующей хирургической операцией, было исследование Т. Nakajima и соавт. [26]. В данном исследовании подчеркнуто, что необходимым условием увеличения показателей выживаемости является обязательное выполнение паллиативной операции (гастрэктомии/субтотальной резекции желудка).

В последующем перспективность подобной тактики получила подтверждение в ряде исследований. В частности, было продемонстрировано, что выполнение паллиативной гастрэктомии сопровождается статистически значимым увеличением выживаемости (относительный риск (ОР) — 0,62; 95% ДИ (0,49—0,78); $p < 0,0001$), при этом эффект увеличения выживаемости был отмечен для пациентов с синхронной перитонеальной диссеминацией (ОР — 0,76; 95% ДИ (0,63—0,92); $p = 0,005$), метастазами в печени (ОР — 0,41; 95% ДИ (0,30—0,55); $p < 0,00001$), метастазами в парааортальных лимфоузлах (ОР — 0,36; 95% ДИ (0,23—0,59); $p < 0,00001$) [27]. Необходимость выполнения паллиативной гастрэктомии в сочетании с ПХТ была продемонстрирована в исследовании

Х. Не и соавт. [28]. Было отмечено, что выполнение циторедуктивного хирургического лечения снижало риск летального исхода, обусловленного прогрессированием РЖ (ОР 0,55, 95% ДИ 0,49—0,61), также было отмечено, что пациенты, перенесшие паллиативную гастрэктомию, имели большую продолжительность общей (ОР — 0,47; 95% ДИ (0,44—0,49); $p < 0,001$) и канцер-специфической (ОР — 0,46; 95% ДИ (0,44—0,50); $p < 0,001$) выживаемости. Недостатком исследования Х. Не и соавт. явилось то, что результаты лечения не анализировались в зависимости от локализации отдаленных метастазов [28], хотя это имеет важное прогностическое значение. Например, D. Y. Kim и соавт. отметили, что выполнение паллиативных гастрэктомий имеет смысл только в случае отсутствия у пациента синхронной перитонеальной диссеминации [24]. Данное исследование явилось одним из первых, в котором была продемонстрирована необходимость дифференцированного подхода при оценке целесообразности хирургического лечения метастатического РЖ в зависимости от имеющегося в каждом конкретном случае варианта метастатического поражения. Авторы обратили внимание на зависимость прогноза при IV стадии РЖ от локализации отдаленных метастазов [24], что в последующем было продемонстрировано в целом ряде исследований [29—32].

Эффект увеличения выживаемости при выполнении паллиативной гастрэктомии с послеоперационной ПХТ также был продемонстрирован в исследовании W. Peng и соавт., в котором приведен анализ результатов лечения 6529 пациентов с РЖ IV стадии за период 2011—2016 гг. на основании базы данных SEER (SEER database — Surveillance, Epidemiology, and End Results) [30]. Было продемонстрировано, что медиана общей выживаемости (ОВ) составила в группах: гастрэктомия+ПХТ — 12 мес; ПХТ — 6 мес ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$), в многофакторном анализе выполнение хирургического лечения явилось фактором благоприятного прогноза — ОР — 0,45, 95% ДИ 0,41—0,51, $p < 0,001$. К аналогичному выводу пришли Morgagni P. и соавт. (2018) [31]: при определении факторов прогноза метастатического РЖ по результатам многофакторного анализа отметили, что единственным фактором, способствующим увеличению продолжительности жизни рассматриваемой категории пациентов, является выполнение

принципа «конверсионной хирургии» (ОР — 0,12 (95% ДИ 0,05—0,29; $p < 0,0001$)), при этом медиана выживаемости составила 50 мес; для сравнения: после проведения системной ПХТ (то есть при консервативной тактике ведения пациентов) медиана составила 14 мес ($p < 0,0001$). Аналогичные результаты приведены в исследовании He X. и соавт. [28].

В исследовании Solaini L. и соавт. [32] у пациентов после выполнения конверсионной хирургии отмечены показатели 3- и 5-летней выживаемости, в частности 1-, 3-, 5-летняя ОВ составила 57,2, 36,1 и 24% соответственно, а 1- и 3-летняя выживаемость, свободная от прогрессирования — 46,4 и 33,9% соответственно. Sato Y. и соавт. [33] сообщили, что при применении комбинации периоперационной ПХТ (доцетаксел, цисплатин, S-1) и паллиативной гастрэктомии медиана ОВ составила 47,8 мес, а 1-, 3-, 5-летняя ОВ — 97,0, 63,6 и 42,4% соответственно, в то время как после ПХТ эти же показатели составили 15,7 мес и соответственно 65,9, 18,7 и 0%. Аналогичные результаты, иллюстрирующие преимущества активной тактики ведения пациентов, были продемонстрированы в ряде ретроспективных исследований [34—38].

На сегодняшний день очевиден тот факт, что когорта пациентов с метастатическим РЖ является прогностически неоднородной как по локализации отдаленных метастазов, так и по распространенности опухолевого процесса (одиночный или множественный характер метастатического поражения, наличие одной или одновременно нескольких локализаций отдаленных метастазов — печень, брюшина, экстраабдоминальные метастазы и т. д.). Прогностическая неоднородность метастатического РЖ диктует необходимость дифференцированного подхода при определении тактики лечения данных пациентов, которое зависит прежде всего от локализации метастатического поражения. Кроме того, учет прогностической неоднородности локализации метастатического поражения важен в связи с необходимостью оценки отдаленных результатов лечения метастатического РЖ в группах, имеющих сходный прогноз.

Попытка разделить пациентов с IV стадией РЖ на прогностически однородные когорты была предпринята японским хирургом K. Yoshida и соавт., в 2016 г. они опубликовали

классификацию, согласно которой в качестве основного прогностического фактора, определяющего тактику ведения пациентов, рассматривается перитонеальный канцероматоз [10]. Согласно данной классификации все пациенты с IV стадией разделены на категории:

— категория 1 (потенциально резектабельные метастазы) — одиночные метастазы в печени менее 5 см в диаметре, наличие опухолевых клеток в смывах с брюшины (cytology positive status), метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов (№ 16a2 и/или 16b1);

— категория 2 (относительно резектабельные метастазы) — одиночный метастаз в печени более 5 см в диаметре, или множественные метастазы (более 2 опухолевых узлов), или одиночный метастаз, располагающийся рядом с печеночными венами либо рядом с воротной веной или ее ветвями; метастазы в парааортальных лимфоузлах (за исключением № 16a2 и/или 16b1), метастазы в лимфоузлах средостения, надключичных и подмышечных лимфоузлах; лимфогематогенные метастазы в других органах;

— категория 3 (потенциально нерезектабельные метастазы) — перитонеальная диссеминация без метастазов в других органах;

— категория 4 (неизлечимые метастазы) — пациенты с сочетанием перитонеальной диссеминации и метастазов в других органах.

Согласно K. Yoshida и соавт., объем лечебных мероприятий у пациентов с метастатическим РЖ зависит не только от локализации метастатического поражения, но и от распространенности опухолевого процесса, а также от наличия объективного эффекта от проведенной ПХТ [10]. Иными словами, при определении тактики ведения пациента с IV стадией РЖ (активная или консервативная) во внимание должны быть приняты особенности метастатического поражения с учетом: а) влияния определенных локализаций отдаленных метастазов в брюшной полости и их сочетаний на прогноз и ожидаемую продолжительность жизни; б) наличия или отсутствия метастазов экстраабдоминальной локализации, степени метастатического поражения печени; в) наличия перитонеальной диссеминации (как наиболее прогностически неблагоприятной локализации отдаленных метастазов РЖ) и ее распространенности в различных отделах брюшной полости; г) одновременного метастатического поражения нескольких

органов, включая сочетание абдоминальных и экстраабдоминальных отдаленных метастазов.

Целесообразность подобного подхода при определении тактики ведения метастатического РЖ получила подтверждение в последующем в ряде исследований [39, 40]. Так, согласно данным W. Peng и соавт., экстраабдоминальные метастазы (например, в легких) являются фактором неблагоприятного прогноза, ассоциированного с увеличением риска летального исхода от прогрессирования опухолевого процесса (ОР — 1,32; 95% ДИ (1,06—1,66); $p=0,014$) [30]. В американском исследовании GYMSSA также было показано, что результаты мультимодального подхода, включающего хирургическое лечение с предоперационной или периоперационной ПХТ, позволяют улучшить результаты лечения РЖ IV стадии только при условии адекватного отбора пациентов с учетом прогностически значимых факторов (клинико-морфологические особенности опухолевого процесса, функциональная операбельность пациентов и т. д.) [41].

На сегодняшний день в мире накоплен достаточный большой опыт по применению периоперационной ПХТ при лечении метастатического РЖ, позволяющей в ряде случаев рассчитывать на выполнение R0-резекции. Подобный подход в современной литературе получил название конверсионной хирургии (в англоязычной литературе — *conversion surgery*). Синонимы термина «конверсионная хирургия» — «конверсионная терапия рака желудка» (*conversion therapy for gastric cancer*), «адьювантная хирургия» (*adjuvant surgery*). Все вышеперечисленные термины характеризуют подход к комплексному лечению метастатического РЖ, включающий хирургическое лечение, направленное на выполнение операции R0 после ПХТ опухолей, которые первоначально были нерезектабельны или технически/онкологически сомнительно резектабельны. Достаточно близко по смыслу понятие спасительной хирургии (*salvage surgery*), при которой производится хирургическое лечение по поводу злокачественных опухолей с инвазией рядом расположенных органов или структур после проведенной лучевой или химиолучевой терапии [42]. Основное отличие заключается в том, что спасительную хирургию применяют при местно распространенных опухолях, а конверсионную — у пациентов с метастатическими формами злокачественных опухолей (предполагает удаление как

первичного очага, так и метастатических опухолей).

Важным условием определения возможности осуществления конверсионной хирургии является наличие объективного эффекта от проведения ПХТ, документированного как по результатам КТ-исследования, так и по результатам оценки посттерапевтического патоморфоза при морфологическом исследовании первичной опухоли и/или отдаленных метастазов. В исследовании Y. Sato и соавт. по результатам многофакторного анализа было продемонстрировано, что именно гистологически подтвержденный ответ на предоперационную ПХТ был ассоциирован с увеличением ОВ (ОР — 0,139; 95% ДИ (0,031—0,617); $p=0,009$) [33].

Не менее важным для проведения конверсионной хирургии является возможность выполнения операции в объеме R0. На основании данного критерия еще на этапе предоперационного планирования и оценки возможности проведения конверсионной хирургии пациентов относят к категориям резектабельных и нерезектабельных. При этом отнесение пациентов к последней категории может быть сделано уже на этапе исходной оценки степени распространенности опухолевого процесса при планировании выполнения конверсионной хирургии. Например, распространенная перитонеальная диссеминация в сочетании со множественными метастазами в печени или метастазами экстраабдоминальной локализации и т. д. делают проведение конверсионной хирургии абсолютно бессмысленной и нецелесообразной. Это подчеркивают большинство исследователей, использовавших принцип конверсионной хирургии при лечении РЖ IV стадии [10—12, 24, 43]. Необходимость выполнения операции в объеме R0 подчеркивают L. Solaini и соавт., которые при проведении многофакторного анализа установили, что фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом для выживаемости, свободной от прогрессирования, явилась операция в объеме R1 (ОР — 5,72; 95% ДИ (1,04—31,4); $p=0,045$), фактором неблагоприятного прогноза ОВ — наличие более одной локализации отдаленных метастазов (ОР — 4,41; 95% ДИ (1,72—11,3); $p=0,002$) [32]. Это подчеркивает важность отбора пациентов, у которых выполнение конверсионной хирургии будет соответствовать критерию R0 и сопровождаться приемлемыми отдаленными результатами лечения.

Именно необходимость проведения хирургического лечения в объеме, соответствующем R0, диктует необходимость выполнения лимфодиссекции D2 как позволяющей адекватно удалить метастатически измененные регионарные лимфоузлы, как правило, поражающиеся при метастатическом РЖ [44, 45].

К сожалению, в большинстве случаев сложно четко установить границу между погранично резектабельными и нерезектабельными опухолями, в связи с этим сложно рассматривать классификацию K.Yoshida в качестве стандарта при отборе пациентов. Более рациональным в данной ситуации будет использование индивидуального подхода к определению тактики ведения пациентов с РЖ IV стадии путем привлечения мультидисциплинарных консилиумов с обязательным участием не только химиотерапевтов, но и онкохирургов, терапевтов, а по показаниям — эндокринологов, кардиологов, кардиохирургов и т.д. Мультидисциплинарный подход будет способствовать выработке не только рациональной тактики ведения пациента с точки зрения планирования и проведения оптимального противоопухолевого лечения, но и плана коррекции сопутствующей патологии. Кроме того, привлечение специалистов смежных специальностей важно при определении функциональной переносимости планируемого противоопухолевого лечения.

Несмотря на некоторую условность в определении резектабельности у пациентов с IV стадией РЖ при использовании классификации K. Yoshida, абсолютное большинство последних опубликованных исследований, посвященных конверсионной хирургии РЖ, использовали именно ее при определении тактики ведения метастатического РЖ. Возможной причиной популярности классификации является подход, лежащий в ее основе и предполагающий выделение в когорте пациентов с метастатическим РЖ прогностически однородных групп, требующих в известной степени идентичных лечебных мероприятий. Именно такой подход облегчает как практическое применение данной классификации, так и оценку отдаленных результатов лечения, которую проводят в прогностически однородных группах. Именно это и позволило продемонстрировать возможности конверсионной хирургии в сравнении с традиционным консервативным ведением пациентов с метастатическим

РЖ, подразумевающим преимущественно лекарственное лечение.

Так, в исследовании K. Yamaguchi и соавт. [46] медиана выживаемости для пациентов различных категорий (по классификации K. Yoshida и соавт. [10]) после выполнения конверсионной хирургии и проведения ПХТ составила соответственно: категория 1 — 28,3 и 5,8 мес; категория 2 — 30,5 и 11,0 мес; категория 3 — 31,0 и 18,5 мес; категория 4 — 24,7 и 10,0 мес. Эффект конверсионной хирургии был выше после операций R0 по сравнению с R1/R2, составив при различных локализациях метастатического поражения соответственно: категория 1 — 41,3 и 21,2 мес; категория 2 — 56,2 и 16,3 мес; категория 3 — 33,3 и 29,6 мес; категория 4 — 40,7 и 17,8 мес [46].

Таким образом, обязательное проведение ПХТ с оценкой эффекта и определением потенциальной возможности последующего выполнения операции R0 позволяет существенно улучшить результаты лечения практически некурабельной категории пациентов, страдающих метастатическим РЖ. Закономерно возникает вопрос в отношении адекватности консервативной тактики ведения метастатического РЖ, являющейся стандартом в большинстве европейских стран и в Северной Америке. Ретроспективный анализ результатов рандомизированного исследования REGATTA, в котором оценивалась эффективность паллиативной гастрэктомии с послеоперационной ПХТ в сравнении с изолированным применением ПХТ, позволил установить ряд недостатков в дизайне исследования, негативно повлиявших на трактовку результатов исследования и выводы о целесообразности консервативной тактики ведения РЖ IV стадии [18]:

— большинство из включенных в исследование пациентов имели на момент операции признаки перитонеальной диссеминации — наиболее прогностически неблагоприятный вариант отдаленного метастазирования РЖ;

— объем выполняемой лимфодиссекции ограничивался D1;

— ПХТ была назначена в послеоперационном периоде;

— у более чем 1/3 пациентов, у которых выполнена циторедуктивная гастрэктомия в сочетании с ПХТ, имела место проксимальная локализация РЖ, что прогностически более

неблагоприятно по сравнению с другими локализациями в связи со склонностью к раннему прогрессированию после радикального лечения, в том числе с развитием метастатической перитонеальной диссеминации.

В то же время ранее на основании анализа результатов лечения 97 060 пациентов X. Wang и соавт. подчеркивали, что при стратификации пациентов в процессе оценки результатов научных исследований, направленных на разработку и оценку эффективности новых вариантов тактики ведения, удельный вес пациентов с дистальной и проксимальной локализацией РЖ в группах сравнения должен быть по возможности одинаковым ввиду значительных прогностических отличий данных вариантов РЖ [47].

Более того, в ряде исследований сообщается, что применение именно активной тактики лечения с послеоперационной ПХТ (принцип конверсионной хирургии, напротив, предполагает проведение предоперационной ПХТ) позволяет улучшить отдаленные результаты лечения рассматриваемой категории пациентов по сравнению с традиционным подходом, предусматривающим проведение только лекарственной терапии [9, 35, 48]. Ретроспективный критический анализ протокола REGATTA [18], а также приведенные выше данные литературы ставят под сомнение целесообразность использования исключительно лекарственного лечения метастатического РЖ и обосновывают изменение общепринятой тактики ведения данных пациентов.

Остановимся подробнее на лечении метастатического РЖ при различной локализации отдаленных метастазов, в частности, на лечении РЖ с синхронным метастатическим поражением печени.

Метастатическое поражение печени является одним из вариантов распространенного опухолевого процесса, позволяющего отнести данных пациентов к IV стадии заболевания, для которых на сегодняшний день проведение системной ПХТ является стандартом лечения. В то же время активная тактика ведения пациентов, основанная на принципах конверсионной хирургии, получает все большую популярность. Сообщается, что при адекватном подходе к отбору пациентов 5-летняя выживаемость может достигать 40% [44, 49—51]. Так, в исследовании M. Fukuchi и соавт. при проведении конверсионной хирургии у рассматриваемой кате-

гории пациентов показатель 5-летней ОВ составил 41%, в группе пациентов, у которых проводилась только ПХТ, этот же показатель составил 1% ($p < 0,01$) [51]. Под адекватным отбором пациентов следует понимать не только соблюдение принципов конверсионной хирургии, упомянутых выше, а именно проведение предоперационной ПХТ с обязательной оценкой эффекта, определение возможности выполнения операции R0 и т. д. Обязательной в данном случае является оценка факторов неблагоприятного прогноза, наличие которых может существенно снизить эффективность проводимого комплексного лечения. Так, в исследовании T. Kinoshita и соавт. по данным анализа отдаленных результатов лечения 256 пациентов с РЖ с метастазами в печени были определены факторы неблагоприятного прогноза, а именно: инвазия первичной опухолью серозной оболочки желудка, количество метастазов более 3, размер метастазов 5 см и более [52]. По мнению авторов, наличие 2 вышеуказанных факторов и более может рассматриваться как относительное противопоказание к операции по поводу РЖ с синхронными метастазами в печени [52]. Аналогичный вывод сделали G. A. Tiberio и соавт. [53].

В работе Z. Luo и соавт. выполнена попытка разделить пациентов, страдающих РЖ с метастатическим поражением печени, на прогностически однородные когорты для стандартизации подходов при выборе тактики ведения пациентов и облегчения оценки отдаленных результатов лечения [44]. В частности, эти авторы метастазы в печени разделили на 3 категории: I — потенциально резектабельные; II — погранично резектабельные; III — нерезектабельные.

К I категории относятся случаи унилобарного поражения с размером метастазов менее 5 см и количеством не более 3 (≤ 3). У пациентов данной категории должна применяться предоперационная ПХТ с последующей операцией, включающей паллиативную гастрэктомию с лимфодиссекцией D2 и послеоперационной химиотерапией. В частности, при сравнении результатов лечения у пациентов с размерами наибольшего из метастазов в печени более 5 см и менее 5 см отдаленные результаты лечения были лучше в последнем случае: 5-летняя ОВ составила 51,7 и 14,3% соответственно [54]. Применение предоперационной ПХТ FLOT в исследовании AIO-FLOT3 у пациентов, соответствовавшим категории I, имело следствием

увеличение медианы ОВ (31,3 мес против 15,9 мес) и медианы ВСП (26,7 мес против 8,4 мес) по сравнению с пациентами, у которых не применялась конверсионная хирургия [55].

Ко II категории относятся случаи билобарного поражения печени, когда размеры наибольшего из метастазов превышают 5 см, а их общее количество более 3. По мнению Z. Luo и соавт., лечение пациентов данной категории укладывается в понятие конверсионной, а не спасительной хирургии [44], поскольку в данной ситуации речь идет о лечении исходно погранично резектабельного процесса, когда проведение предоперационной ПХТ должно иметь своим следствием перевод пациента в резектабельное состояние, а проведение последующего хирургического лечения возможно только у пациентов с наличием документально подтвержденного ответа на проведенную ПХТ. В исследовании K. Yamaguchi и соавт. проведение конверсионной хирургии у пациентов с погранично резектабельными метастазами в печени привело к увеличению медианы ОВ до 30,5 мес по сравнению с группой ПХТ, где ОВ составила 11 мес ($p < 0,05$), при этом авторы отметили большую продолжительность жизни после операций R0 (56,2 мес против 16,3 мес) [46].

К III категории относятся пациенты с метастатическим поражением печени, сочетающимся с наличием синхронной перитонеальной диссеминации, а также пациенты, у которых не зарегистрирован эффект от проведения ПХТ или имеются другие отдаленные метастазы, в том числе экстраабдоминальной локализации. Пациенты данной категории подлежат проведению системного лекарственного лечения, включая применение таргетных препаратов, иммунотерапии и т. д., а в некоторых случаях более рациональным будет остановиться на симптоматическом лечении. Несмотря на исследования Z. Luo и соавт., пациенты III категории могут быть отнесены к категории нерезектабельных условно [44]. Согласно ряду последних исследований, при сочетании метастатического поражения печени с перитонеальной диссеминацией также могут быть получены благоприятные отдаленные результаты при условии соблюдения принципов конверсионной хирургии, поэтому отнесение их в категорию нерезектабельных достаточно условно [51, 53, 56].

На сегодняшний день широкое применение активной хирургической тактики при наличии

синхронной перитонеальной диссеминации сдерживается сложностью оценки ответа диссеминатов по брюшине на проводимую лекарственную терапию (особенно при применении компьютерной томографии брюшной полости и/или магнитно-резонансной томографии). Именно последний фактор ограничивает широкое применение принципа конверсионной хирургии у данной когорты пациентов и позволяет относить их к категории нерезектабельных. Отсутствие канцероматоза на момент проведения хирургического лечения по поводу метастатического РЖ несколько улучшает прогноз заболевания. Кроме того, более благоприятный прогноз при РЖ с метастазами в печени имеют пациенты: а) в случае отсутствия инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка; б) при отсутствии экстрапеченочных метастазов (особенно перитонеальной диссеминации); в) в случае метахронного метастатического поражения печени; г) с HER2-положительными опухолями, при лечении которых потенциально может быть применен трастузумаб [44].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о целесообразности хирургического лечения РЖ с олигометастатическим поражением печени при условии соблюдения принципов конверсионной хирургии, упомянутых выше.

В заключение необходимо упомянуть, что в абсолютном большинстве клинических наблюдений, в том числе описанных выше, конверсионную хирургию выполняли после проведения химиотерапии I линии при условии полного или частичного ответа на проведенное лечение. В литературе опубликованы единичные сообщения, свидетельствующие о возможности применения конверсионной хирургии после 3 линий лекарственного лечения, когда в качестве III линии использовали иммунотерапию [57—59]. В частности, в сообщении S. Toyota и соавт. приведены результаты 3 случаев успешного применения ниволумаба (человеческого моноклонального антитела, блокирующего взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2) [60]) в качестве монотерапии III линии лекарственного лечения метастатического РЖ [57]. Сообщается, что проведение 24 курсов монотерапии ниволумабом (в рамках III линии лекарственного лечения) позволило провести конверсионное хирургическое вмешательство

с благоприятными ближайшими результатами — в сроки до 6 мес после операции констатировано отсутствие признаков прогрессирования РЖ [57]. Аналогичные данные приведены в двух других упомянутых выше публикациях, в частности, проведение от 20 до 23 курсов монотерапии ниволумабом позволило выполнить конверсионное хирургическое вмешательство, при этом в сроки от 3 мес [58] до 7 мес [59] после операции не отмечено признаков прогрессирования РЖ. Принимая во внимание небольшой опыт применения иммунотерапии в рамках реализации стратегии конверсионной хирургии, а также небольшой период наблюдения за пациентами после завершения противоопухолевого лечения в упомянутых выше исследованиях, достаточно сложно говорить об эффективности и целесообразности иммунотерапии как одного из вариантов предоперационного лекарственного лечения метастатического РЖ. Тем не менее представленные выше результаты выглядят многообещающими и свидетельствуют о необходимости продолжения данного направления исследований.

Таким образом, проблема хирургического лечения метастатического РЖ сохраняет свою актуальность и обосновывает необходимость продолжения данного направления исследований. Представленный обзор литературы свидетельствует о том, что изменение тактики ведения пациентов с метастатическим РЖ с консервативной терапии (то есть преимущественно лекарственную терапию, когда хирургическое лечение применяют только по факту развития осложнений опухолевого процесса) на активную, предполагающую применение принципа конверсионной хирургии, может способствовать значительному улучшению результатов лечения одной из наиболее проблемных категорий пациентов. В последующих сообщениях будет дана оценка возможности хирургического лечения при наличии синхронной перитонеальной диссеминации и в случаях метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

Контактная информация:

Ревтович Михаил Юрьевич — д.м.н., доцент, доцент кафедры онкологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +37517 389-95-98.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М. Ю. Р. Сбор и обработка материала: М. Ю. Р.

Написание текста: М. Ю. Р., В. Т. М.

Редактирование: М. Ю. Р., В. Т. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Евмененко А. А., Левин Л. Ф. 25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990—2014 гг. Минск: ГУ РНМБ; 2016. 415 с. [Okeanov A. E., Mojseev P. I., Evmenenko A. A., Levin L. F. 25 years contrary cancer. The successes and challenges of cancer control in Belarus for the years 1990—2014. Minsk: GU RNMB; 2016. 415 s. (in Russian)]
2. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф., Евмененко А. А. Статистика онкологических заболеваний. Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова; 2018. 286 с. [Okeanov A. E., Mojseev P. I., Levin L. F., Evmenenko A. A. Statistics of oncological diseases. Minsk: RNPTs OMR im. N. N. Aleksandrova; 2018. 286 s. (in Russian)]
3. Maehara Y., Hasuda S., Koga T. et al. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Brit. J. Surg.* 2000; 87(3): 353—7.
4. Ajani J. A., Bentrem D. J., Besh S. et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2013; 11: 531—46
5. Monson J. R., Donohue J. H., McIlrath D. C. et al. Total gastrectomy for advanced cancer. A worthwhile palliative procedure. *Cancer.* 1991; 68(9): 1863—8.
6. Bonenkamp J. J., Sasako M., Hermans J., Van de Velde C. J. H. Tumor load and surgical palliation in gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48(41): 1219—21.
7. Medina-Franco H., Contreras-Saldivar A., Ramos-De La Medina A. et al. Surgery for stage IV gastric cancer. *Am. J. Surg.* 2004; 187(4): 543—6.
8. Samarasam I., Chandran B. S., Sitaram V. et al. Palliative gastrectomy in advanced gastric cancer: is it worthwhile? *ANZ J. Surg.* 2006; 76(1—2): 60—3.
9. Lin S. Z., Tong H. F., You T. et al. Palliative gastrectomy and chemotherapy for stage IV gastric cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2008; 134(2): 187—92.
10. Yoshida K., Yamaguchi K., Okumura N. et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer.* 2016; 19(2): 329—38.
11. Zurleni T., Gjoni E., Altomare M., Rausei S. Conversion surgery for gastric cancer patients: a review. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2018; 10: 398—409.
12. Хомяков В. М., Соболев Д. Д., Колобаев И. В. и др. Конверсионная хирургия при раке желудка IV стадии. Обзор литературы и опыт МНИОИ им. П. А. Герцена. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(1): 50—7 [Khomjakov V. M., Sobolev D. D., Kolobaev I. V. i dr. Conversion surgery for stage IV gastric cancer. Literature review and own experience. *Voprosy onkologii.* 2020; 66(1): 50—7. (in Russian)]
13. Maekawa S., Saku M., Maehara Y. et al. Surgical treatment for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterol.* 1996; 43(7): 178—86.
14. Ouchi K., Sugawara T., Ono H. et al. Therapeutic significance of palliative operations for gastric cancer for survival and quality of life. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1998; 69(1): 41—4.
15. Mahar A. L., Coburn N. G., Singh S. et al. A systematic review of surgery for non-curative gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012; Suppl. 1: 12—37.

16. Tokunaga M., Terashima M., Tanizawa Y. et al. Survival benefit of palliative gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *World J. Surg.* 2012; 36(11): 2637—43.
17. Takahashi T., Saikawa Y., Kitagawa Y. Gastric cancer: current status of diagnosis and treatment. *Cancers* 2013; 5(1): 48—63.
18. Fujitani K., Yang H. K., Mizusawa J. et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 309—18.
19. Miner T. J., Jaques D. P., Karpeh M. S., Brennan M. F. Defining palliative surgery in patients receiving non-curative resections for gastric cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2004; 198(6): 1013—21.
20. Parisi A., Porzio G., Ficarella C. Multimodality treatment in metastatic gastric cancer: from past to next future. *Cancers* 2020; 12: 2598.
21. Chang Y. R., Han D. S., Kong S. H. et al. The value of palliative gastrectomy in gastric cancer with distant metastasis. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 1231—9.
22. Tokunaga M., Makuuchi R., Miki Y. et al. Surgical and survival outcome following truly palliative gastrectomy in patients with incurable gastric cancer. *World J. Surg.* 2016; 40: 1172—7.
23. Kanda T., Yajima K., Kosugi S. et al. Gastrectomy as a secondary surgery for stage IV gastric cancer patients who underwent S-1-based chemotherapy: a multi-institute retrospective study. *Gastric Cancer* 2012; 15: 235—44.
24. Kim D. Y., Joo J. K., Park Y. K. et al. Is palliative resection necessary for gastric carcinoma patients? *Langenbecks Arch. Surg.* 2008; 393(1): 31—5.
25. Li C., Yan M., Chen J. et al. Survival benefit of non-curative gastrectomy for gastric cancer patients with synchronous distant metastasis. *J. Gastrointest. Surg.* 2010; 14(2): 282—8.
26. Nakajima T., Ota K., Ishihara S. et al. Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurable gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 1997; 4: 203—8.
27. Sun J., Song Y., Wang Z. et al. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2013; 13: 577.
28. He X., Lai S., Su T. et al. Survival benefits of gastrectomy in gastric cancer patients with stage IV: a population-based study. *Oncotarget* 2017; 8: 106577—86.
29. Uemura N., Kikuchi S., Sato Y. et al. A phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and S-1 (mDCS) chemotherapy for unresectable advanced gastric cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2017; 80: 707—13.
30. Peng W., Ma T., Xu H. et al. Survival benefits of palliative gastrectomy in stage IV gastric cancer: a propensity score matched analysis. *J. Gastrointest. Oncol.* 2020; 11(2): 376—85.
31. Morgagni P., Solaini L., Framarini M. et al. Conversion surgery for gastric cancer: a cohort study from a western center. *Int. J. Surg.* 2018; 53: 360—5.
32. Solaini L., Ministrini S., Bencivenga M. et al. Conversion gastrectomy for stage IV unresectable gastric cancer: a GIRCG retrospective cohort study. *Gastric Cancer.* 2019; 22: 1285—93.
33. Sato Y., Ohnuma H., Nobuoka T. et al. Conversion therapy for inoperable advanced gastric cancer patients by docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) chemotherapy: a multi-institutional retrospective study. *Gastric Cancer.* 2017; 20: 517—26.
34. Yazici O., Ozdemir N., Duran A.O. et al. The effect of the gastrectomy on survival in patients with metastatic gastric cancer: a study of ASMO. *Future Oncol.* 2016; 12: 343—54.
35. Kunisaki C., Makino H., Takagawa R. et al. Impact of palliative gastrectomy in patients with incurable advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 2008; 28: 1309—15.
36. Hsu J. T., Liao J. A., Chuang H. C. et al. Palliative gastrectomy is beneficial in selected cases of metastatic gastric cancer. *BMC Palliat. Care.* 2017; 16: 19.
37. Chiu C. F., Yang H. R., Yang M. D. et al. Palliative gastrectomy prolongs survival of metastatic gastric cancer patients with normal preoperative CEA or CA19-9 values: a retrospective cohort study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016; 2016: 6846027.
38. Kinoshita J., Fushida S., Tsukada T. et al. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015; 41(10): 1354—60.
39. Kong J. H., Lee J., Yi C. A. et al. Lung metastases in metastatic gastric cancer: pattern of lung metastases and clinical outcome. *Gastric Cancer.* 2012; 15: 292—8.
40. Qiu M. Z., Shi S. M., Chen Z. H. et al. Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: A SEER-based study. *Cancer Med.* 2018; 7: 3662—72.
41. He M. M., Zhang D. S., Wang F. et al. The role of non-curative surgery in incurable, asymptomatic advanced gastric cancer. *PLoS One.* 2013; 8: e83921.
42. Nakamura T., Hayashi K., Ota M. et al. Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *Am. J. Surg.* 2004; 188: 161—6.
43. Kim S.W. The result of conversion surgery in gastric cancer patients with peritoneal seeding. *J. Gastric Cancer.* 2014; 14: 266—70.
44. Luo Z., Rong Z., Huang C. Surgery strategies for gastric cancer with liver metastasis. *Front. Oncol.* 2019; 9: 1353.
45. Ministrini S., Bencivenga M., Solaini L. et al. Stage IV Gastric Cancer: The Surgical Perspective of the Italian Research Group on Gastric Cancer. *Cancers* 2020; 12: 158.
46. Yamaguchi K., Yoshida K., Tanahashi T. et al. The long-term survival of stage IV gastric cancer patients with conversion therapy. *Gastric Cancer.* 2018; 21:315—23.
47. Wang X., Liu F., Li Y. et al. Comparison on clinicopathological features, treatments and prognosis between proximal gastric cancer and distal gastric cancer: a national cancer data base analysis. *J. Cancer.* 2019; 10: 3145—53.
48. Fujitani K., Yang H.-K., Kurokawa Y. et al. Randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor: japan clinical oncology group study JCOG 0705 and korea gastric cancer association study KGCA01. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008; 38(7): 504—6.
49. Al-Batran S. E., Goetze Th. O., Mueller D. W. et al. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric

junction — a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer*. 2017; 17: 893.

50. Oguro S., Imamura H., Yoshimoto J. et al. Liver metastases from gastric cancer represent systemic disease in comparison with those from colorectal cancer. *J. Hepatobiliary Pancr. Sci.* 2016;23: 324—32.

51. Fukuchi M., Ishiguro T., Ogata K. et al. Prognostic role of conversion surgery for unresectable gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22: 3618—24.

52. Kinoshita T., Kinoshita T., Saiura A. et al. Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases. *Brit. J. Surg.* 2015; 102(1): 102—7.

53. Tiberio G. A., Baiocchi G. L., Morgagni P. et al. Gastric cancer 494 and synchronous hepatic metastases: is it possible to recognize candidates to R0 resection? *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22: 589—96.

54. Komeda K., Hayashi M., Kubo S. et al. High survival in patients operated for small isolated liver metastases from gastric cancer: a multi-institutional study. *World J. Surg.* 2014; 38: 2692—7.

55. Al-Batran S. E., Homann N., Pauligk C. et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or

gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1237—44.

56. Kitayama J., Ishigami H., Yamaguchi H. et al. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21: 539—46.

57. Toyota S., Naito H., Motoyoshi S. et al. Extended total gastrectomy after nivolumab for unresectable multivisceral invasive gastric cancer. *Surg. Case Rep.* 2020; 6: 298.

58. Matsumoto R., Arigami T., Natsushita D. et al. Conversion surgery for stage IV gastric cancer with a complete pathological response to nivolumab: a case report. *World J. Surg. Oncol.* 2020; 21(18): 179.

59. Toyota S., Orita H., Fukuyama Y. et al. Successful conversion surgery following chylous ascites after nivolumab for advanced gastric cancer. *Vivo.* 2020; 34: 583—5.

60. Matsuda K., Shoji H., Nagashima K. et al. Correlation between immunerelated adverse events and prognosis in patients with gastric cancer treated with novolumab. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 974.

Поступила 29.06.2021.

Принята к печати 12.07.2021.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ✓ Дорошкевич И. П. и соавт. Особенности подострого тиреоидита у пациентов с инфекцией COVID-19
- ✓ Суркова Л. К. и соавт. Нетуберкулезный микобактериоз легких: морфологические проявления и особенности диагностики

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Гаврилик А. А. Клиентоориентированные векторы для продвижения экспорта медицинских услуг в Гродненской области

Лекции и обзоры

- ✓ Пивоварчик С. Н. Сравнительный анализ открытой, видеоассистированной и роботизированной хирургии при раке легкого



¹А. Д. ТАГАНОВИЧ, ¹Н. Н. КОВГАНКО, ²В. И. ПРОХОРОВА, ²О. В. ГОТЬКО, ²Л. А. ДЕРЖАВЕЦ, ¹Д. И. МУРАШКО

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ В ДОТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ НА РАННИХ СТАДИЯХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ПУТЕМ АНАЛИЗА КОНЦЕНТРАЦИИ КЛЕТОК И БЕЛКОВ КРОВИ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
²РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить возможности использования клеточного состава, концентрации С-реактивного белка (СРБ) и альбумина в крови пациентов с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) для определения риска прогрессирования опухоли на дотерапевтическом этапе.

Материал и методы. У 103 пациентов с НМКРЛ в крови определяли содержание клеток, в сыворотке крови — СРБ и альбуминов. Пациенты для последующего анализа были объединены в группы низкого риска рецидива НМКРЛ (I стадия G1, G2, II стадия G1 — 57 человек) и высокого риска (I стадия G3, II стадия G2, G3 — 46 человек).

Результаты. Отношение концентрации лимфоцитов к концентрации моноцитов было достоверно ниже, а содержание альбумина и отношение уровня альбумина к уровню СРБ были достоверно выше в группе высокого риска. Диагностическая эффективность (ДЭ) их измерения для рассчитанных пороговых значений с целью прогноза вероятности прогрессирования составила от 62,1% для альбумина и до 65% для отношения лимфоциты/моноциты. Для повышения прогностической ценности построены 2 математические модели в виде логистических уравнений. Модель 1 включает отношения лимфоциты/моноциты и СРБ/альбумин, пороговое значение — 0,403; чувствительность — 67,4%, специфичность — 78,9, ДЭ — 73,8%. Модель 2 включает эти же показатели и обоснованные ранее как перспективные для прогнозирования опухолевой прогрессии на ранних стадиях НМКРЛ — уровень CYFRA 21-1 и рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6; пороговое значение — 0,507, чувствительность — 87,0%, специфичность — 91,2, ДЭ — 89,3%.

Заключение. Риск прогрессирования НМКРЛ можно прогнозировать с высокой степенью надежности у пациентов на ранних стадиях НМКРЛ с помощью комплекса рутинных показателей крови и биомаркеров белковой природы — метаболитов развивающейся опухоли.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, прогрессирование, прогноз, клетки крови, альбумин, С-реактивный белок, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, CD44v6.

Objective. To assess the possibility of using the cellular composition, concentration of C-reactive protein (CRP) and albumin in blood of patients with early stages of non-small cell lung cancer (NSCLC) for determination of a risk of tumor progression at the pretreatment period.

Material and methods. In 103 NSCLC patients the blood cell concentration was determined in whole blood and CRP and albumin concentration — in blood serum. All patients were divided for further analysis on groups of low (I stage G1, G2, II stage G1 — 57 patients) and high risk of relapse of NSCLC (I stage G3, II stage G2, G3 — 46 patients).

Results. The ratio of the concentration of lymphocytes to the concentration of monocytes was significantly lower, and the concentration of albumin and the ratio of the level of albumin to the level of CRP were significantly higher in the high-risk group. The diagnostic efficiency (DE) of their measurement for the calculated threshold values in order to predict the probability of progression ranged between 62.1% for albumin and 65% for the lymphocyte/monocyte ratio. To increase the predictive value two mathematical models were built in the form of logistic equations. The 1-st model includes the ratio of lymphocytes/monocytes and CRP/albumin: the threshold value is 0.403; sensitivity — 67.4%, specificity — 78.9, DE — 73.8%. 2-nd model includes the same indicators, the level of CYFRA 21-1 and receptors CXCR1, CXCR2, CD44v6, previously substantiated by us as promising for predicting tumor progression on early stages of NSCLC; the obtained threshold value is 0.507, sensitivity — 87.0%, specificity — 91.2, DE — 89.3%.

Conclusion. The risk of progression of NSCLC can be predicted with a high degree of reliability in patients with early stages of NSCLC using a complex of routine blood parameters and protein biomarkers — metabolites of the developing tumor.

Key words: non-small cell lung cancer, progression, prognosis, blood cells, albumin, C-reactive protein, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, CD44v6.

HEALTHCARE. 2021; 10: 36—42.

PREDICTION OF THE RISK OF TUMOR PROGRESSION AT PRETREATMENT PERIOD ON EARLY STAGES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER USING THE ANALYSIS OF BLOOD CELL AND PROTEIN CONCENTRATION

A. D. Tahanovich, N. N. Kauhanka, V. I. Prohorova, O. V. Gotko, L. A. Dzerzavets, D. I. Murashko

Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) остается смертельно опасным заболеванием с плохим прогнозом. Даже у пациентов с I стадией НМКРЛ 5-летний барьер выживаемости преодолевают 60—70%, при II стадии — до 35—40%. Причиной столь высокой смертности практически всегда является рецидив заболевания, который обусловлен наличием скрытых метастазов, несмотря на постановку диагноза в ранней стадии. Это свидетельствует о разном течении заболевания в пределах одной стадии.

Перед специалистами-онкологами всегда стоит вопрос, целесообразно ли ограничиться только хирургическим удалением опухоли (низкий риск рецидива заболевания) или дополнительно использовать адъювантную терапию (высокий риск развития рецидива). Таким образом, есть необходимость в разработке прогностических показателей, которые позволяли бы предсказывать прогрессирование заболевания у пациентов на ранних стадиях развития опухоли, чтобы правильно построить стратегию и тактику лечения.

Согласно национальным комплексным правилам сети по борьбе с раком (NCCN, США), при отнесении пациентов к категории высокого риска прогрессирования, соответственно, рецидивирования опухоли после проведенного лечения, рекомендуется основываться на комбинации стадии НМКРЛ по классификации TNM (IB и IIA) и 6 клинико-патологических критериев, среди которых на первом месте находится наличие малодифференцированной опухоли [1]. Однако эти критерии никогда не валидировались. Кроме того, в начале заболевания многие исследователи отмечают их малую эффективность [2].

К настоящему времени накопилось достаточно аргументов, подтверждающих наличие взаимосвязи между системным воспалением и раком [3—6]. Воспаление в зоне опухоли особенно к пролиферации и выживанию клеток злокачественной опухоли, ангиогенезу в ткани опухоли и метастазированию [7]. Поэтому в качестве прогностических маркеров при раке внимание исследователей все более привлекают системные воспалительные маркеры, такие как лимфоциты, нейтрофилы, тромбоциты, С-реактивный белок (СРБ) и альбумин, а также соотношение нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов, уровня СРБ и альбумина, тромбоцитов и альбумина [8—14,

18—21]. Интерес к подобным показателям понятен, поскольку количественная и полуколичественная оценка клеток крови — рутинный и относительно недорогой тест, который, как правило, проводят для каждого поступающего в стационар. Его результаты используют для прогноза выживаемости вообще и безрецидивной выживаемости в частности.

Для этих же целей предложен расчет системного иммуновоспалительного индекса (SII), который хорошо зарекомендовал себя в определении стратегии лечения самых разных форм рака, и воспалительного прогностического индекса (IPI) [15, 16]. Преимущество названных лабораторных показателей заключается не только в невысокой стоимости, но и в стабильности и воспроизводимости результатов определения. Кроме того, все они измеряются в крови — наименее инвазивном и наиболее доступном материале для исследования.

Однако вышеназванные маркеры не нашли широкого применения в практической деятельности. Это обусловлено отсутствием единого дизайна исследования и критериев стратификации пациентов, невысокими значениями диагностической чувствительности и/или специфичности [20—22]. Вместе с тем перспективность использования результатов их определения для прогнозирования исхода злокачественных новообразований, оценки эффективности проводимого лечения дают основание предположить их изменение в зависимости от риска опухолевой прогрессии.

Целью исследования явилась оценка возможности использования клеточного состава, концентрации СРБ и альбумина в крови пациентов на ранних стадиях НМКРЛ для определения риска прогрессирования опухоли на дотерапевтическом этапе.

Материал и методы

Исследование лабораторных показателей крови проводили у 103 пациентов (72 мужчины и 31 женщина), поступивших в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период с 01.01.2019 по 31.12.2020, у которых впервые диагностирован НМКРЛ I или II стадии. Средний возраст пациентов составил $56 \pm 22,5$ года. Стадия I была диагностирована у 62 пациентов — 42 мужчин и 20 женщин. По результатам гистологического исследования высокодифференцированная

опухоль (G1) была у 20 пациентов, средней степени дифференцировки (G2) — у 23, низкодифференцированная (G3) — у 19. Стадия II была выявлена у 41 пациента — 30 мужчин и 11 женщин. Из них по степени злокачественности опухоли G1 была у 14 пациентов, G2 — у 15, G3 — у 12.

Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено решением Комитета по биомедицинской этике УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Кровь из локтевой вены собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-К2. Анализ клеточного состава крови выполнен на геманализаторе Sysmex ХЕ-5000 (Sysmex Group, Япония). Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем. Концентрацию СРБ и альбумина в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США) с использованием оригинальных наборов реагентов.

SII рассчитывали по уравнению $P \times N / L$, где P, N и L — соответственно тромбоциты, нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты. IPI рассчитывали как $([СРБ] \times N) / (L \times [альбумин])$ [15, 16].

Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критериям Колмогорова—Смирнова, Шапиро—Уилка, а также путем построения гистограмм распределения. Поскольку количественные значения показателей не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили методами непараметрической статистики с использованием программы статистического анализа данных MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Рассчитывали медиану и интерквартильный размах [25—75%]. Для оценки различий между двумя независимыми группами применяли U-критерий Манна—Уитни. О взаимосвязи между показателями судили на основании расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Построение диагностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной стандартизованного коэффициента регрессии. Качество приближения регрессионной модели оценивали при

помощи функции правдоподобия, мерой которой служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции (-2LL). Согласованность полученной модели (регрессионного уравнения) проверяли с помощью теста Хосмера—Лемешева.

Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов осуществляли с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов и диагностической эффективности теста. Расчет производили по общепринятым формулам. Пороговое значение определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали равным 5%.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования основывались на данных, представленных в предыдущей работе [17]. В ней получил обоснование принцип разделения обследованных пациентов с НМКРЛ на группы низкого и высокого риска прогрессирования опухоли. Первая включает пациентов с более длительной безрецидивной выживаемостью. В нее вошли те, у кого была I стадия НМКРЛ и опухоль высокодифференцированная (G1) или средней степени дифференцировки (G2), а также пациенты со II стадией заболевания и высокодифференцированной опухолью (G1). Вторая группа объединяет пациентов с более коротким периодом безрецидивной выживаемости. В нее входят те, у кого была I стадия и низкодифференцированная опухоль (G3) и пациенты со II стадией, опухолевые клетки у которых были средней (G2) или низкой (G3) степени дифференцировки.

В соответствии с полученными ранее данными все обследованные пациенты в настоящем исследовании для последующего анализа были объединены в группы низкого (57 человек) и высокого (46 человек) риска прогрессирования опухоли.

Оказалось, что уровень абсолютного большинства показателей клеточного состава крови в этих группах не имеет существенных различий (табл. 1).

Другие исследователи также не всегда обнаруживали взаимосвязь клеточного состава крови с безрецидивной выживаемостью пациентов с НМКРЛ [19, 22]. Исключение составило отношение концентрации лимфоцитов к концентрации моноцитов. Оно было статистически достоверно ниже в группе высокого риска. Этот же показатель продемонстрировал наличие коррелятивной связи средней силы со степенью риска ($R=0,435$).

Связь между отношением лимфоциты/моноциты и клиническим исходом рака легкого обнаруживалась и раньше [18]. Основываясь на этих данных, а также на роли лимфоцитов и макрофагов в канцерогенезе, можно сделать вывод, что высокие значения отношения у пациентов с раком легкого соответствуют благоприятному прогнозу.

В группе высокого риска рецидива НМКРЛ по сравнению с группой низкого риска статистически достоверно ниже была концентрация альбумина в сыворотке крови. Соответственно, существенно более высокой была медиана отношения уровня альбумина к уровню СРБ.

Таблица 1

Уровень рецепторов и их лигандов у пациентов с низким и высоким риском прогрессирования опухоли

Показатель	Низкий риск	Высокий риск	p	R
Нейтрофильные лейкоциты, 10^9 /л	4,05 [3,22; 5,33]	4,68 [3,64; 5,49]	0,189	—
Нейтрофильные лейкоциты, %	55,95 [49,40; 62,75]	58,00 [53,63; 61,58]	0,544	—
Базофильные лейкоциты, 10^9 /л	0,032 [0,03; 0,04]	0,030 [0,0275; 0,040]	0,518	—
Базофильные лейкоциты, %	0,50 [0,30; 0,60]	0,40 [0,30; 0,50]	0,464	—
Эозинофильные лейкоциты, 10^9 /л	1,89 [0,97; 2,93]	2,20 [1,30; 3,40]	0,128	—
Эозинофильные лейкоциты, %	2,50 [1,40; 3,90]	2,20 [1,30; 3,40]	0,628	—
Моноциты, 10^9 /л	0,65 [0,47; 0,87]	0,76 [0,57; 0,94]	0,076	—
Моноциты, %	8,70 [7,00; 9,95]	8,60 [7,88; 11,08]	0,217	—
Лимфоциты, 10^9 /л	2,39 [1,89; 2,74]	2,36 [1,74; 2,79]	0,847	—
Лимфоциты, %	30,70 [25,45; 37,00]	29,30 [25,83; 32,93]	0,478	—
Тромбоциты, 10^9 /л	249,00 [217,00; 281,50]	251,00 [223,25; 276,50]	0,697	—
Отношение лимфоциты/моноциты	3,78 [3,06; 4,75]	3,27 [2,23; 3,89]	0,041	0,435
Отношение нейтрофильные лейкоциты/лимфоциты	1,73 [1,29; 2,33]	1,99 [1,61; 2,36]	0,281	—
Отношение тромбоциты/лимфоциты	105,49 [85,40; 133,84]	102,80 [82,24; 146,18]	0,954	—
СРБ, мг/дл	0,38 [0,11; 0,85]	0,50 [0,22; 1,22]	0,071	—
Альбумин, г/л	45,70 [43,09; 47,60]	43,90 [41,78; 45,95]	0,047	0,409
Отношение СРБ/альбумин	0,007 [0,003; 0,012]	0,012 [0,009; 0,030]	0,037	0,427
IPI	0,015 [0,004; 0,034]	0,023 [0,008; 0,059]	0,127	—
SII	429,03 [308,41; 580,24]	512,88 [383,74; 601,78]	0,142	—

Разница для последнего была более выраженной. Об этом свидетельствуют значения критерия достоверности p и коэффициента корреляции с риском прогрессирования опухоли R , который рассчитывали только для тех показателей, которые продемонстрировали статистически достоверную разницу в сравниваемых группах (см. табл. 1).

Таким образом, из 19 определяемых параметров 3 продемонстрировали различия в группах пациентов, отнесенных к низкому и высокому риску прогрессирования НМКРЛ. Диагностическая эффективность их измерения для пороговых значений, рассчитанных в ходе построения ROC-кривых с целью прогнозирования вероятности прогрессирования после проведенного лечения, составила от 62,1% для альбумина до 65% для отношения лимфоциты/моноциты. Столь невысокой она была главным образом за счет низкой диагностической чувствительности (табл. 2).

Ожидалось, что вовлечение этих показателей в логистический регрессионный анализ

$$Y_1 = \frac{\exp(-0,567 + 4,447 \times X_5 - 0,237 \times X_6)}{1 + \exp(-0,567 + 4,447 \times X_5 - 0,237 \times X_6)}; \quad (1)$$

$$Y_2 = \frac{\exp(-0,728 + 0,401 \times X_1 + 0,153 \times X_2 + 0,811 \times X_3 + 0,673 \times X_4)}{1 + \exp(-0,728 + 0,401 \times X_1 + 0,153 \times X_2 + 0,811 \times X_3 + 0,673 \times X_4)}; \quad (2)$$

$$Y_3 = \frac{\exp(-1,247 + 0,097 \times X_1 + 0,014 \times X_2 + 0,011 \times X_3 + 0,004 \times X_4 + 5,317 \times X_5 - 0,311 \times X_6)}{1 + \exp(-1,247 + 0,097 \times X_1 + 0,014 \times X_2 + 0,011 \times X_3 + 0,004 \times X_4 + 5,317 \times X_5 - 0,311 \times X_6)}; \quad (3)$$

где X_1 — результат определения концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови; X_2 — интенсивность флуоресценции рецептора CXCR1 в гранулоцитах; X_3 — относительное количество рецептора CXCR2 в лимфоцитах (%); X_4 — относительное количество рецептора CD44v6 в моноцитах (%); X_5 — отношение СРБ/альбумин в крови; X_6 — отношение лимфоциты/моноциты в крови; Y_1, Y_2, Y_3 — результат соответствующего регрессионного уравнения; числа перед значениями X_1 — X_6 — коэффициенты логистической регрессии; $\exp (\approx 2,718)$ — основание натурального логарифма; -0,567, -0,728, -1,247 — константы логистических уравнений.

Таблица 2

Диагностическая значимость индивидуального и комбинированного определения показателей в группах пациентов с низким и высоким риском опухолевой прогрессии

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
Альбумин, г/л	<44,2	45,7	75,4	60,0	63,2	0,615	62,1
СРБ/альбумин	>0,009	47,8	77,2	62,9	64,7	0,627	64,1
Отношение лимфоциты/моноциты	<3,53	54,3	73,7	62,5	66,6	0,638	65,0
Комбинация Y_1	>0,403	67,4	78,9	72,1	75,0	0,711	73,8
Комбинация Y_2	>0,467	84,8	84,2	81,2	87,3	0,821	84,5
Комбинация Y_3	>0,507	87,0	91,2	88,9	89,7	0,863	89,3

Примечание: ПЗ — пороговое значение; ДЧ — диагностическая чувствительность; ДС — диагностическая специфичность; ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата; AUC — площадь под ROC-кривой; ДЭ — диагностическая эффективность.

и создание математической модели, включающей их комбинацию, повысит прогностическую ценность. Полученное логистическое уравнение включает два параметра: отношения лимфоциты/моноциты и СРБ/альбумин. Пороговое значение составило 0,403. При этом значительно выросла диагностическая чувствительность его расчета для прогнозирования риска прогрессирования опухоли — до 67,4%. Повысилась и диагностическая эффективность. В целом прогностическая эффективность составила 73,8%, что существенно больше значений этих показателей, полученных другими исследователями без использования логистического регрессионного анализа [22].

Уравнения логистической регрессии для предсказания развития опухолевой прогрессии у пациентов с НМКРЛ представлены ниже.

Несколько ранее нами был обоснован комплекс лабораторных показателей, включающий уровень CYFRA 21-1 и параметры рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6 в крови пациентов с НМКРЛ на ранних стадиях заболевания

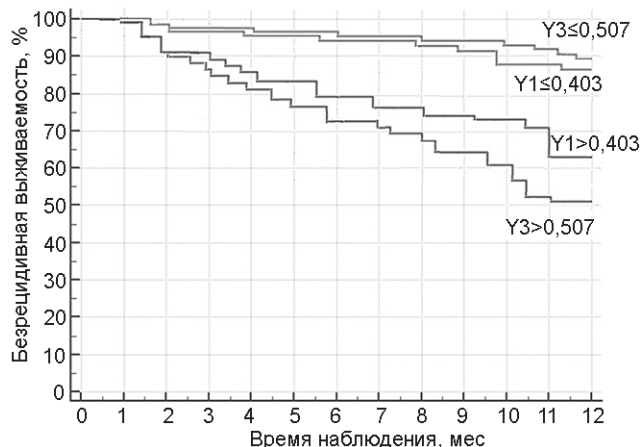
с целью оценки у них риска прогрессирования опухоли [17]. Их комбинированное определение и последующее вовлечение в логистическое регрессионное уравнение позволило достигнуть прогностической эффективности 84,5% (уравнение 2; см. табл. 2 — комбинация Y2).

На заключительном этапе исследования в регрессионный анализ были вовлечены все полученные результаты. В результате было получено уравнение, содержащее шесть независимых переменных (уравнение 3).

Анализ качества созданных моделей показал, что все отобранные показатели вносили существенный вклад в логистическое уравнение. Это следует из того обстоятельства, что их включение в уравнение приводит к существенному снижению отрицательного удвоенного значения логарифма функции правдоподобия ($\Delta(-2LL_1)=18,3$, $p<0,05$; $D(-2LL_2)=22,1$, $p<0,05$) и соответствует хорошему качеству предложенной модели. Об этом же свидетельствуют рассчитанные критерии согласия Хосмера—Лемешева, равные 7,19 ($p=0,358$) и 8,23 ($p=0,411$) для вновь предложенных моделей Y1 и Y3 соответственно. Тем самым подтверждается согласованность данных регрессионных уравнений при отнесении пациентов к низкому или высокому риску прогрессирования опухоли при НМКРЛ.

Оценка прогностической ценности результатов уравнения Y3 показывает, что при пороговом его значении 0,507 пациенты с ранними стадиями заболевания НМКРЛ в 88,9% случаев будут правильно отнесены в группу высокого риска прогрессирования опухоли еще до начала лечения. У тех пациентов, у которых по результатам уравнения отвергается высокий риск прогрессирования, в 89,7% случаев будет низкий риск прогрессирования заболевания.

С целью проверки работоспособности предложенных регрессионных моделей на основе полученных пороговых значений $Y1=0,403$ и $Y3=0,507$ были построены графики Каплана—Мейера однолетней безрецидивной выживаемости обследованных пациентов с ранними стадиями НМКРЛ (рисунок). Выживаемость к концу первого года для пациентов с низким риском развития опухолевой прогрессии (пороговые значения $Y1\leq 0,403$, $Y3\leq 0,507$) составила 86 и 89% соответственно. Для пациентов с высоким риском опухолевой прогрессии (порого-



Графики Каплана—Мейера однолетней безрецидивной выживаемости пациентов с ранними стадиями НМКРЛ в зависимости от значений Y1 и Y3 регрессионного уравнений

вые значения $Y1>0,403$, $Y3>0,507$) выживаемость к концу первого года наблюдения составила 63 и 52% соответственно.

Таким образом, включение в логистическое уравнение шести параметров, характеризующих уровень белков и клеток крови, приводит к существенному улучшению стратифицирующей функции разработанной модели Y3.

Проведенное исследование показало, что риск прогрессирования НМКРЛ можно прогнозировать у пациентов на ранних стадиях заболевания с помощью комплекса рутинных показателей крови и биомаркеров белковой природы — метаболитов развивающейся опухоли. Создана математическая модель, определены ее пороговое значение и прогностическая эффективность. В последующих исследованиях целесообразна ее дальнейшая верификация как на дотерапевтическом этапе, так и на этапах лечения пациентов, чтобы не только прогнозировать развитие опухоли, заболевания в целом, но и оценивать эффективность проводимой терапии.

Контактная информация:

Таганович Анатолий Дмитриевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой биологической химии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-17-64.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Д. Т., Н. Н. К., В. И. П. Сбор и обработка материала: Н. Н. К., Г. О. В., Л. А. Д., Д. И. М. Статистическая обработка данных: Н. Н. К., О. В. Г. Написание текста: А. Д. Т., Н. Н. К., В. И. П. Редактирование: О. В. Г., Л. А. Д., Д. И. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Non-Small Cell Lung Cancer Clinical practice guidelines. Version 4. 2017. Available at: http://www.nccn.org/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
2. Katsunari M., Shinichi S., Nariyasu N. et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 2007; 3(3): 435—9.
3. Zamay T. N., Zamay G. S., Kolovskaya O. S. et al. Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017; 9(11): E155.
4. Yu Z., Zhang G., Yang M. et al. Systematic review of CYFRA 21-1 as a prognostic indicator and its predictive correlation with clinicopathological features in Non-Small Cell Lung Cancer: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(3): 4043—50.
5. De Groot P. M., Wu C. C., Carter B. W., Munden R. F. The epidemiology of lung cancer. *Trans. Lung Cancer Res.* 2018; 7(3): 220—33.
6. Greten F. R., Grivennikov S. I. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms and consequences. *Immunity.* 2019; 51(1): 27—41.
7. Gomes M., Teixeira A.L., Coelho A. et al. The Role of Inflammation in Lung Cancer. In: *Inflammation and Cancer. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Aggarwal B., Sung B., Gupta S. (eds.). Springer, Basel. 2014; 816.
8. Zhang J., Huang S.H., Li H. et al. Preoperative lymphocyte count is a favorable prognostic factor of disease-free survival in non-small-cell lung cancer. *Med. Oncol.* 2013; 30(1): 352.
9. Song X., Chen D., Yuan M. et al. Total lymphocyte count, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer with chemoradiotherapy. *Cancer Manag. Res.* 2018; 10: 6677—83.
10. Suzuki R., Wei X., Allen P. K. et al. Prognostic significance of total lymphocyte count, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in limited-stage small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer.* 2019; 20(2): 117—23.
11. Agassandian M., Shurin G. V., Ma Y., Shurin M. R. C-reactive protein and lung diseases. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014; 53: 77—88.
12. Li X., Qin S., Sun X. et al. Prognostic significance of albumin-globulin score in patients with operable non-small-cell lung cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; 25(12): 3647—59.
13. Yang J. R., Xu J. Y., Chen G. C. et al. Post-diagnostic C-reactive protein and albumin predict survival in Chinese patients with non-small cell lung cancer: 0a prospective cohort study. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 8143.
14. Okugawa Y., Toiyama Y., Yamamoto A. et al. Lymphocyte-C-reactive protein ratio as promising new marker for predicting surgical and oncological outcomes in colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2020; 272(2): 342—51.
15. Yang R., Chang Q., Meng X. et al. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J. Cancer.* 2018; 9(18): 3295—302.
16. Dirican N., Dirican A., Anar C. et al. A New Inflammatory Prognostic Index, Based on C-reactive Protein, the Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Serum Albumin is Useful for Predicting Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer Cases. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016; 17(12): 5101—6.
17. Таганович А. Д., Ковганко Н. Н., Прохорова В. И. др. Обоснование комплексного определения уровня CYFRA 21-1 и рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44V6 в крови пациентов с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого для прогнозирования риска опухолевой прогрессии. *Изв. НАН Беларуси. Сер. Мед. наук.* 2021 — (В печати). [Taganovich A. D., Kauhanka N. N., Prokhorova V. I. idr. Substantiation of the complex determination of the level of CYFRA 21-1 and receptors CXCR1, CXCR2, CD44V6 in the blood of patients with early stages of non-small cell lung cancer to predict the risk of tumor progression. *Izv. NAN Belarusi. Ser. Med. nauk.* 2021. — (In press). (in Russian)]
18. Takada K., Takamori S., Matsubara T. et al. Clinical significance of preoperative inflammatory markers in non-small cell lung cancer patients: A multicenter retrospective study. *PLoS ONE* 2020; 15(11): e0241580.
19. Huang Q., Diao P., Li C-L. et al. Lang Preoperative platelet-lymphocyte ratio is a superior prognostic biomarker to other systemic inflammatory response markers in non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(4): e18607.
20. Wang Y., Hu X., Xu W. et al. Prognostic value of a novel scoring system using inflammatory response biomarkers in non-small cell lung cancer: A retrospective study. *Thorac. Cancer.* 2019; 10(6): 1402—11.
21. Zhang H., Xia H., Zhang L. et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer. *Am. J. Surg.* 2015; 210(3): 526—35.
22. Sylman J. L., Mitrugno A., Atallah M. et al. The Predictive Value of Inflammation-Related Peripheral Blood Measurements in Cancer Staging and Prognosis. *Front. Oncol.* 2018; 8: 78.

Поступила 13.05.2021.

Принята к печати 28.05.2021.

Н. Ф. СОРОКА, С. Е. ФЕДОРОВИЧ

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Провести комплексную оценку поражений легких у пациентов со спондилоартритами (СпА) и ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включены 172 пациента с РА и СпА. Изучали анамнез, объективные данные пациентов, выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки, определяли показатели легочной вентиляции и диффузионную способность легких. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 10.

Результаты. Поражения легких обнаружены у 77,5% пациентов с СпА и у 90,0% пациентов с РА. Установлено, что у мужчин с РА поражения легких чаще носят распространенный характер, вовлекают бронхиальное дерево и паренхиму легких по сравнению с мужчинами с СпА. Группы женщин с СпА и РА оказались сравнимы между собой по объему и большинству вариантов поражений легких.

Показатели легочной вентиляции у пациентов с СпА и РА были значимо ниже при большем объеме поражения легких, а диффузионная способность легких снижалась при поражении паренхимы легких. Диффузионная способность легких была значимо ниже у пациенток с СпА и РА при сопутствующих заболеваниях щитовидной железы.

Заключение. Поражения легких чаще встречаются у мужчин с РА, чем у мужчин с СпА. Объем поражения легких у пациентов с СпА и РА в большей степени отражается на показателях легочной вентиляции, а поражения паренхимы легких и наличие сопутствующей патологии щитовидной железы в большей степени снижают величину легочного газообмена.

Ключевые слова: спондилоартриты, ревматоидный артрит, поражения легких, легочная вентиляция, легочный газообмен.

Objective. To carry out a comprehensive assessment of pulmonary involvements in patients with spondylarthritides and rheumatoid arthritis.

Materials and methods. The research involved 172 patients with spondylarthritides and rheumatoid arthritis. The past medical history and the objective data of the patients were studied. The multispiral computer tomography of thoracic organs was performed. The lung ventilation parameters and diffusion lung capacity were tested. In order to process the data Statistica 10 software package was used.

Results. Pulmonary involvements were found in 77.5% of patients with spondylarthritides and 90.0% patients with rheumatoid arthritis. The study showed that pulmonary involvements in men with rheumatoid arthritis have a diffuse nature and involve the bronchial tree and pulmonary parenchyma more frequently than in men with spondylarthritides. Women with spondylarthritides and rheumatoid arthritis turned out to be comparable among them both in volume and in most varieties of pulmonary involvements.

The lung ventilation parameters in patients with spondylarthritides and rheumatoid arthritis were significantly lower with larger dimension of pulmonary involvements along with a decrease in diffusion lung capacity when the lung parenchyma was involved. Diffusion lung capacity was significant decrease in women with spondylarthritides and rheumatoid arthritis when concomitant thyroid disorders were present.

Conclusion. Pulmonary involvements are present more frequently in men with rheumatoid arthritis than in men with spondylarthritides. Dimension of pulmonary involvements in patients with spondylarthritides and rheumatoid arthritis to a larger extent affects lung ventilation parameters whereas lung parenchyma involvement and concomitant pathology of thyroid more considerably reduce pulmonary gas exchange parameter.

Key words: spondylarthritides, rheumatoid arthritis, pulmonary involvements, lung ventilation, lung pulmonary gas exchange.

HEALTHCARE. 2021; 10: 43—49.

CLINICAL AND INSTRUMENTAL MANIFESTATIONS OF PULMONARY INVOLVEMENTS IN PATIENTS WITH SPONDYLARTHRISES AND RHEUMATOID ARTHRITIS

N. F. Soroka, S. E. Fedorovich

Поражения легких относятся к одним из наиболее частых системных проявлений многих ревматических болезней. Они встречаются у 10—80% пациентов с ревматоидным артритом (РА) [1]. При спондилоартритах (СпА) пора-

жения легких обнаружены у 2—95% пациентов. Исследования проводили в основном с участием пациентов с анкилозирующим спондилитом [2, 3]. При СпА и РА изменения могут затрагивать паренхиму легких, бронхиальное

дерево, легочный интерстиций, сосуды легких, плевру. Частота встречаемости вариантов поражений легких различна и зависит от используемых методов диагностики и интерпретации результатов. Помимо характера поражения легких у пациентов с РА и СпА при комплексной оценке клинической значимости необходимо учитывать объем поражения легких.

Наряду с изучением клинических вариантов поражений легких при СпА и РА внимание уделяют изменению функции внешнего дыхания (ФВД). В первую очередь интерес вызывают характеристики легочной вентиляции и диффузионная способность легких (ДСЛ). В настоящее время снижение ДСЛ рассматривают как предиктор прогрессирования поражений легких при РА [4]. Показатель ДСЛ, отражающий состояние легочного газообмена, может послужить маркером тяжелых поражений легких у пациентов с РА и СпА. Все вышеперечисленное явилось основанием для выполнения данного исследования.

Цель исследования — провести комплексную оценку поражений легких у пациентов с РА и СпА.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 172 пациента с РА и СпА: 82 — с СпА, 90 — с РА. Характеристика пациентов с РА и СпА приведена в табл. 1.

Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

Проводили опрос всех пациентов, осуществляли объективный осмотр. Объем и характер поражения легочной ткани определяли при проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Исследование проводили на компьютерном томографе Light Speed 32 pro (General Electric, США). МСКТ ОГК была выполнена 169 пациентам из 172: 80 — с СпА, 89 — с РА. К распространенным поражениям легочной ткани относили поражение всех сегментов легких, к локальным — поражение 2 сегментов легких и менее. Характер поражения легочной ткани описывали как поражение паренхимы легких, интерстиция, бронхиального дерева, плевры.

Выполняли исследование ФВД с определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и ДСЛ. Исследование ФВД проводили на спирометре MAC-1 (УП «Унитехпром БГУ», Беларусь) и бодиплетизмографе MasterScreen (E. Jaeger, Германия). Из 172 пациентов определение ЖЕЛ и ОФВ1 выполнено у 165, ДСЛ — у 114. Для интерпретации полученных результатов использовали рекомендации Европейской рабочей группы по стандартизации функциональных легочных тестов 1983 г. [5]. Значения показателей ФВД выражали в процентах от должной величины.

Клиническая часть исследования была завершена до начала пандемии COVID-19.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с РА и СпА

Характеристика	СпА (n=82)	РА (n=90)
Соотношение мужчины: женщины	2 : 1	1 : 1,3
Возраст, лет	43,0 [33,0—53,0]	51,5 [40,0—59,0]
Длительность болезни, лет	10,0 [5,0—16,0]	6,0 [2,0—13,0]
Форма СпА:		
аксиальный	14 (17,1%)	—
периферический	68 (82,9%)	
Серовариант РА:		
серопозитивный	—	80 (88,9%)
серонегативный		10 (11,1%)
Активность:		
низкая	6 (7,3%)	8 (8,9%)
умеренная	27 (32,9%)	33 (36,7%)
высокая	49 (59,8%)	49 (54,4%)
Стадия:		
I	0	7 (7,8%)
II	21 (25,6%)	34 (37,8%)
III	37 (45,1%)	23 (25,5%)
IV	24 (29,3%)	26 (28,9%)

программ STATISTICA 10. При нормальном распределении количественных признаков результаты представляли в виде средних значений и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). При распределении количественных признаков, отличным от нормального, результаты представляли в виде исходных данных или медиан и межквартильных интервалов ($Me [25\%—75\%]$). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили с использованием критерия Стьюдента или Манна — Уитни. При сравнении двух групп и более по качественному бинарному признаку применяли построение и анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона, критерия χ^2 с поправкой Йетса, точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группу пациентов с СпА составили 45 пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), 21 пациент с псориатическим СпА (ПсСпА) и 16 пациентов с реактивным СпА (РеСпА). Группы нозологий СпА были сравнимы по полу ($\chi^2=3,58$; $p=0,167$), но различались по возрасту ($H=12,84$; $p=0,002$; $z=3,33$; $p=0,003$). Возраст пациентов с ПсСпА составил 50,0 [45,0—58,0] лет, с АС — 38,0 [32,0—51,0] лет, с РеСпА — 37,5 [31,0—49,0] лет.

Несмотря на различия в возрасте между пациентами с АС, ПсСпА и РеСпА, отличий по поражениям легких при данных нозологиях в пределах общей группы СпА выявлено не было ($\chi^2=0,59$; $p=0,746$). Также не было различий в пределах группы СпА по объему поражения легочной ткани ($\chi^2=2,04$; $p=0,361$ — для распространенных поражений легочной ткани; $\chi^2=5,26$; $p=0,072$ — для локальных поражений легочной ткани).

При оценке поражений легких при СпА и РА анализировали объем и характер поражений легких у пациентов. Результаты анализа объема поражений легких приведены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, поражения легких обнаружены у 77,5% пациентов с СпА (62 пациента из 80), двусторонние изменения присутствовали у 68,8% пациентов с СпА (55 пациентов из 80). У пациентов с СпА локальные поражения легких обнаруживали чаще, чем распространенные: у 58,8% (47 пациентов из 80) и 7,5% (6 пациентов из 80) соответственно. У пациентов с РА поражения легких выявлены в 90,0%

Таблица 2
Объем поражения легких у пациентов с РА и СпА по данным МСКТ ОГК

Поражение легочной ткани	СпА (n=80)	РА (n=89)
Наличие поражений	77,5 (62%)	90,0 (80%)
Двусторонние поражения	68,8 (55%)	86,5 (77%)
Распространенные поражения	7,5 (6%)	32,6 (29%)
Локальные поражения	58,8 (47%)	28,1 (25%)

случаев (80 пациентов из 89), двусторонние изменения присутствовали у 86,5% пациентов с РА (77 пациентов из 89). Локальные и распространенные поражения легочной ткани у пациентов с РА отмечались практически в одинаковом проценте случаев: 28,1% (25 пациентов из 89) и 32,6% (29 пациентов из 89) соответственно.

Поскольку группы пациентов с РА и СпА были различны по полу (среди пациентов с СпА преобладали мужчины, среди пациентов с РА — женщины, см. табл. 1), сравнительный анализ объема и характера поражения легочной ткани проводили в группе мужчин и в группе женщин с РА и СпА. Мужчины с РА и СпА были сравнимы между собой по возрасту ($U=819,0$; $p=0,052$), длительности болезни ($U=820,5$; $p=0,054$), курению ($\chi^2=3,71$; $p=0,054$), индексу курящего человека (ИКЧ) ($U=203,0$; $p=0,678$). Женщины с РА и СпА также были сравнимы между собой по возрасту ($U=514,0$; $p=0,068$), длительности болезни ($U=637,5$; $p=0,596$), курению ($\chi^2=0,31$; $p=0,577$), ИКЧ ($U=17,0$; $p=1,0$).

Анализ объема поражения легочной ткани у пациентов с РА и СпА представлен в табл. 3 и 4.

При анализе клинических проявлений поражений легких при СпА и РА оценивали как объем, так и характер поражений легких. У пациентов с РА и СпА в патологический процесс могут вовлекаться паренхима легких, легочный интерстиций, бронхиальное дерево, сосудистое русло, плевра. По данным МСКТ ОГК у пациентов с РА и СпА были обнаружены эмфизема легких, мелкие фиброзные изменения и крупные зоны фиброза, узелки, плотности по типу «матового стекла», изменения, свойственные обычной или неспецифической интерстициальной пневмонии (ОИП или НСИП), полости распада в легких, утолщения стенок бронхов, бронхоэктазы, варианты поражения плевры. Сравнительный анализ поражений

Таблица 3

Сравнительный анализ объема поражения легочной ткани у мужчин с РА и СПА по данным МСКТ ОГК

Объем поражения легочной ткани	СПА (n=53)	РА (n=39)	Статистическая значимость различий
Наличие поражений	75,5 (40%)	92,3 (36%)	F=4,43; p=0,031
Двусторонние поражения	66,0 (35%)	89,7 (35%)	F=2,46; p=0,126
Распространенные поражения	5,7 (3%)	41,0 (16%)	F=17,15; p<0,001
Локальные поражения	62,3 (33%)	25,6 (10%)	$\chi^2=12,11$; p<0,001

Таблица 4

Сравнительный анализ объема поражения легочной ткани у женщин с РА и СПА по данным МСКТ ОГК

Объем поражения легочной ткани	СПА (n=27)	РА (n=50)	Статистическая значимость различий
Наличие поражений	81,5 (22%)	88,0 (44%)	$\chi^2=0,61$; p=0,435
Двусторонние поражения	74,1 (20%)	84,0 (42%)	F=0,53; p=0,407
Распространенные поражения	11,1 (3%)	26,0 (13%)	F=2,36; p=0,105
Локальные поражения	51,9 (14%)	30,0 (15%)	$\chi^2=3,57$; p=0,059

легких у пациентов с РА и СПА представлен в табл. 5 и 6.

Как следует из табл. 3—6, мужчины с РА значительно отличались от мужчин с СПА как по объему поражения легких, так и по многим вариантам характера поражений легких. Так, у мужчин с РА значительно чаще обнаружены поражения легких в целом, а также распространенные поражения легких (см. табл. 3). У мужчин с РА значительно чаще обнаружены зоны фиброза в легких, плотности по типу «матового стекла», утолщения стенок бронхов, бронхоэктазы (см. табл. 5). Только у пациентов с РА были обнаружены полости распада в легких, поражения интерстиция легких в виде ОИП или НСИП.

В группе женщин с РА и СПА, в отличие от мужчин, практически не было различий как по объему, так и по характеру поражений легких. Женщины с РА и СПА не различались между собой по объему поражения легких (см. табл. 4).

У женщин с РА чаще были обнаружены узелки в легких и утолщение стенок бронхов (см. табл. 6).

В исследуемой группе у женщин с СПА чаще, чем у женщин с РА, были обнаружены заболевания щитовидной железы (F=6,92; p=0,012). Всего в группе женщин с РА и СПА заболевания щитовидной железы выявлены у 12 женщин, из них у 6 имелся многоузловой зоб, у 5 — хронический аутоиммунный тиреоидит, у 1 — первичный гипотиреоз. Заместительную терапию левотироксином по поводу гипотиреоза принимали 5 женщин из 12. Наличие заболеваний щитовидной железы у женщин с РА и СПА сопровождалось более низкими значениями ДСЛ (74,0 [66,9—78,4] и 81,7 [71,6—86,4] соответственно; U=120,0; p=0,042). Значения остальных показателей ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1) были сравнимы у женщин независимо от наличия заболеваний щитовидной железы.

Таблица 5

Сравнительный анализ характера поражения легочной ткани у мужчин с РА и СПА по данным МСКТ ОГК

Характер поражения легочной ткани	СПА (n=53)	РА (n=39)	Статистическая значимость различий
Эмфизема легких	5 (9,4%)	9 (23,1%)	$\chi^2=3,24$; p=0,072
Крупные зоны фиброза	9 (17,0%)	17 (43,6%)	$\chi^2=7,85$; p=0,005
Узелки	9 (17,0%)	8 (20,5%)	$\chi^2=0,19$; p=0,666
ОИП или НСИП	0	5 (12,8%)	F=7,19; p=0,012
Синдром «матового стекла»	3 (5,7%)	8 (20,5%)	F=4,71; p=0,033
Полости распада	0	2 (5,1%)	F=2,78; p=0,177
Утолщение стенок бронхов	4 (7,5%)	12 (30,8%)	F=8,43; p=0,004
Бронхоэктазы	0	5 (12,8%)	F=7,19; p=0,012
Мелкие фиброзные изменения	7 (13,2%)	2 (5,1%)	F=1,66; p=0,176
Плеврально-пульмональные тяжи	19 (35,8%)	9 (23,1%)	$\chi^2=1,73$; p=0,188
Плевральные наложения	8 (15,1%)	10 (25,6%)	$\chi^2=1,59$; p=0,208
Утолщения плевры	7 (13,2%)	9 (23,1%)	$\chi^2=1,52$; p=0,217

Таблица 6

Сравнительный анализ характера поражения легочной ткани у женщин с РА и СпА по данным МСКТ ОГК

Характер поражения легочной ткани	СпА (n=27)	РА (n=50)	Статистическая значимость различий
Эмфизема легких	2 (7,4%)	6 (12,0%)	F=0,40; p=0,419
Крупные зоны фиброза	7 (25,9%)	22 (44,0%)	$\chi^2=2,44$; p=0,118
Узелки	1 (3,7%)	10 (20,0%)	F=3,80; p=0,047
ОИП или НСИП	0	1 (2,0%)	F=0,55; p=0,649
Синдром «матового стекла»	7 (25,9%)	9 (18,0%)	$\chi^2=0,67$; p=0,413
Полости распада	0	1 (2,0%)	F=0,55; p=0,649
Утолщение стенок бронхов	0	12 (24,0%)	F=7,68; p=0,003
Бронхоэктазы	1 (3,7%)	5 (10,0%)	F=0,97; p=0,308
Мелкие фиброзные изменения	6 (22,2%)	9 (18,0%)	$\chi^2=0,20$; p=0,655
Плевропюльмональные тяжи	7 (25,9%)	16 (32,0%)	$\chi^2=0,31$; p=0,578
Плевральные наложения	10 (37,0%)	18 (36,0%)	$\chi^2=0,01$; p=0,928
Утолщения плевры	4 (14,8%)	7 (14,0%)	F=0,01; p=0,586

У пациентов мужского пола с РА и СпА заболеваний щитовидной железы обнаружено не было.

Анализ показателей ФВД продемонстрировал, что пациенты с РА и СпА сравнимы по величине ФЖЕЛ, ОФВ1, ДСЛ. Различия коснулись только показателя ЖЕЛ. Мужчины с СпА имели более низкий показатель ЖЕЛ по сравнению с мужчинами с РА (86,5 [77,5—98,0] и 94,0 [84,0—108,0] соответственно; U=757,0; p=0,040).

Значения показателей ФВД у пациентов с РА и СпА в зависимости от объема поражения легочной ткани представлены в табл. 7 и 8.

Как следует из табл. 7 и 8, показатели легочной вентиляции ЖЕЛ, ОФВ1 у пациентов с РА, СпА и распространенными поражениями легких оказались значимо ниже, чем у пациентов без распространенных поражений легких. Наличие локальных поражений легких у пациентов с РА

и СпА значимо не отразилось на показателях легочной вентиляции и газообмена.

Говоря о характере поражения легочной ткани у пациентов с РА и СпА, следует отметить, что снижение всех показателей ФВД выявлено только у пациентов с бронхоэктазами. Показатель ЖЕЛ у пациентов с бронхоэктазами составил 84,0 [52,0—96,0] к 92,0 [82,0—106,0] (U=542,5; p=0,049). Показатель ОФВ1: 62,0 [43,0—78,0] к 94,0 [79,0—103,0] (U=375,5; p=0,002). Показатель ДСЛ у пациентов с эмфиземой легких составил 73,9 [58,2—81,6] и 81,2 [70,7—90,6] соответственно (U=506,0; p=0,024), с крупными зонами фиброза в легких — 75,0±2,4 и 81,1±1,6 соответственно (p=0,031), с полостями распада в легких — 53,5 и 80,7 соответственно (U=19,0; p=0,046), с синдромом «матового стекла» — 72,7 [59,4—74,1] и 81,6 [70,7—90,6] соответственно (U=392,0; p=0,019).

Таблица 7

Показатели ФВД у пациентов с РА и СпА при распространенных поражениях легких (n=35)

Показатель	Пациенты с РА, СпА и распространенными поражениями легких	Пациенты с РА, СпА без распространенных поражений легких	Статистическая значимость различий
ЖЕЛ	85,0 [63,0—99,0]	93,0 [83,0—106,0]	U=1648,5; p=0,015
ФЖЕЛ	82,5 [62,0—101,0]	96,5 [83,5—107,0]	U=734,5; p=0,025
ОФВ1	81,0 [60,0—98,0]	95,0 [81,0—104,0]	U=1599,0; p=0,008
ДСЛ	75,4 [59,3—93,4]	80,8 [72,1—89,0]	U=909,5; p=0,237

Таблица 8

Показатели ФВД у пациентов с РА и СпА при локальных поражениях легких (n=72)

Показатель ФВД	Пациенты с РА, СпА и распространенными поражениями легких	Пациенты с РА, СпА без распространенных поражений легких	Статистическая значимость различий
ЖЕЛ	91,0 [79,0—104,0]	93,0 [82,0—106,0]	U=3215,5; p=0,750
ФЖЕЛ	96,0 [82,0—108,5]	94,5 [78,0—102,0]	U=1239,0; p=0,425
ОФВ1	94,0 [78,0—104,5]	91,0 [73,5—102,5]	U=3116,0; p=0,517
ДСЛ	80,1±1,7	78,3±2,0	p=0,521

Учитывая результаты анализа показателей ФВД при различном объеме и характере поражения легких, следует отметить, что показатели легочной вентиляции ЖЕЛ, ОФВ1 были значительно ниже при распространенных поражениях легких, а характер поражения легких у пациентов с РА и СпА значимо не отражался на изменении легочной вентиляции. Показатели легочной вентиляции у пациентов с РА и СпА оказались снижены только при бронхоэктазах и фиброзных изменениях в легких, в то время как показатель легочного газообмена ДСЛ не зависел от объема поражения легких, однако значимо снижался при определенном характере поражений легких. Так, показатель ДСЛ был значимо снижен при многих вариантах поражения паренхимы легких: эмфиземе, крупных зонах фиброза, полостях распада, синдроме «матового стекла». При всех вариантах поражения плевры значимого снижения ДСЛ обнаружено не было.

Поражения легких как проявления системности заболевания свойственны пациентам как с СпА, так и с РА. Первые описания поражения легких при РА в виде узелков относятся к середине XX в. [6]. Позже было установлено, что поражения легких при РА разнообразны и встречаются достаточно часто. Первые упоминания о поражении легких при СпА относятся к 1940-м гг. и касаются обнаружения у некоторых пациентов с АС (1,2% случаев) апикального пневмофиброза [7]. В настоящее время поражения легких при СпА отмечаются значительно чаще, их характер также различен. В литературе имеются единичные исследования, касающиеся сравнительного анализа поражений легких у пациентов с РА и СпА [8]. В нашем исследовании как объем, так и характер поражения легких различался у мужчин и женщин с РА и СпА. По нашим данным, у мужчин с РА значимо чаще, чем у мужчин с СпА, обнаружены распространенные поражения легких, плотности по типу «матового стекла», утолщения стенок бронхов, бронхоэктазы, крупные фиброзные зоны в легких. При этом группы мужчин с РА и СпА были сравнимы по возрасту, длительности болезни, курению, ИКЧ. Группы женщин с РА и СпА оказались сравнимы по объему и характеру поражения легких, различия коснулись только узелков в легких и утолщения стенок бронхов. В доступной для изучения литературе отдельного сравнительного анализа мужчин и женщин с РА и СпА не обнаружено.

В исследуемой группе женщин с РА и СпА различия коснулись также заболеваний щитовидной железы. У женщин с СпА они выявлялись чаще (у 8 пациенток с СпА и у 4 — с РА). Как уже отмечалось выше, из 12 пациенток с заболеваниями щитовидной железы у 5 имелись хронический аутоиммунный тиреоидит, у 6 — многоузловой зоб. Существует мнение о схожести патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и системных аутоиммунных заболеваний. Патогенез хронического аутоиммунного тиреоидита, как и патогенез РА, традиционно соотносят с Th1-иммунным ответом [9]. Под воздействием провоспалительных Th1-цитокинов происходит экспрессия лигандов и рецепторов, например α -фактора некроза опухоли, что приводит к активации апоптоза фолликулярных клеток щитовидной железы и постепенному нарастанию гипотиреоза. Кроме того, цитокины могут прямо воздействовать на тиреоциты, вызывая функциональные нарушения [10]. Высокая продукция провоспалительных цитокинов является ключевой и в патогенезе СпА. В нашем исследовании наличие у женщин с РА и СпА заболеваний щитовидной железы сопровождалось значимо более низкими значениями ДСЛ. Механизм снижения ДСЛ у пациентов с сочетанием двух аутоиммунных патологий, возможно, связан с утолщением альвеолярно-капиллярной мембраны, однако данное предположение требует уточнения. К тому же у 5 из 12 пациенток с заболеваниями щитовидной железы был обнаружен гипотиреоз. Снижение функции щитовидной железы может сопровождаться мышечной, инспираторной и экспираторной слабостью, гипоксемией и гиперкапнией, нарушением газообмена. Литературные сведения, касающиеся роли патологии щитовидной железы при поражении легких у пациентов с РА и СпА, практически отсутствуют. Поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, поражения легких по данным МСКТ ОГК обнаружены у 77,5% пациентов с СпА и у 90,0% пациентов с РА. У мужчин с РА значимо чаще отмечались распространенные поражения легочной ткани, а у мужчин с СпА значимо чаще встречались локальные поражения легочной ткани. У мужчин с РА значимо чаще выявлялись синдром «матового стекла», утолщения стенок бронхов, бронхоэктазы, зоны фиброза в легких. Женщины с РА и СпА оказались

сравнимы по объему и большинству вариантов поражения легочной ткани, однако были значительно различны по наличию заболеваний щитовидной железы.

При анализе нарушений ФВД у пациентов с РА и СпА было обнаружено, что показатели легочной вентиляции ЖЕЛ и ОФВ1 снижались в зависимости от объема поражения легочной ткани, а показатель легочного газообмена ДСЛ — в зависимости от характера поражения легочной ткани. Показатель ДСЛ был снижен и у пациенток с РА, СпА и заболеваниями щитовидной железы.

Контактная информация:

Сорока Николай Федорович — д. м. н., профессор, профессор 2-й кафедры внутренних болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Ул. Семашко, 8, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-11-86.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. Ф. С., С. Е. Ф.
Сбор и обработка материала: Н. Ф. С., С. Е. Ф.
Написание текста: С. Е. Ф.
Редактирование: Н. Ф. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shaw M., Collins B. F., Ho L. A., Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24(135): 1—16.
2. Ozdemir O., Gulsun A. M., Inanici F., Hascelik H. Z. Pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in ankylosing spondylitis: relationship to disease duration and pulmonary function testing. *Rheumatol. Int.* 2012; 32(7): 2031—6.
3. Yuksekkaya R., Almus F., Celikyay F. et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis assessed by multidetector computed tomography. *Pol. J. Radiol.* 2014; 79: 156—63.
4. Assayag D., Lubin M., Lee J. S. et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology.* 2014; 19(4): 493—500.
5. Quanjer P. H. Standardized lung function testing. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Coal and Steel. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1983; 19(5): 1—95.
6. Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax.* 1953; 8(1): 29—37.
7. Dunham C. L. K., Kautz F. G. Spondylarthritis ankylopoietica: a review and report of twenty cases. *The American Journal of the Medical Sciences.* 1941; 201: 232—50.
8. Ayhan-Ardic F. F., Oken O., Yorgancioglu Z. R. et al. Pulmonary involvement in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without respiratory symptoms. *Clin. Rheumatol.* 2006; 25(2): 213—8.
9. Nanba T., Watanabe M., Inoue N., Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid.* 2009; 19(5): 495—501.
10. Giordano C., Richiusa P., Bagnasco M. et al. Differential regulation of Fas-mediated apoptosis in both thyrocyte and lymphocyte cellular compartments correlates with opposite phenotypic manifestations of autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2001; 11(3): 233—44.

Поступила 12.05.2021.

Принята к печати 24.05.2021.

¹В. А. ПРИЛУЦКАЯ, ¹А. В. СУКАЛО, ²И. В. КУРЛОВИЧ, ²Т. Н. СКРИПЛЕНОК, ²Ю. А. ШИШКО

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ОБРАЗОВАНИЯ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА НА ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,²РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь,

Цель исследования. Оценить влияние уровня образования матерей с сахарным диабетом (СД) 1-го типа на перинатальные исходы и осложнения у новорожденных детей.

Материал и методы. Ретроспективно проанализирована медицинская документация 430 новорожденных детей и их матерей с СД 1-го типа, находящихся в специализированном перинатальном центре РНПЦ «Мать и дитя» в 2015—2020 гг. С учетом уровня образования матерей с СД 1-го типа новорожденные дети разделены на 3 группы наблюдения, проведен анализ особенностей течения беременности, перинатальных исходов и состояния младенцев в периоде новорожденности. 1-ю группу составили 70 детей от матерей со средним общим образованием, 2-ю — 204 от матерей со средним специальным образованием, в 3-ю — 156 от женщин с высшим образованием.

Результаты. Уровень образования женщины с СД 1-го типа является важным фактором, связанным с некоторыми неблагоприятными неонатальными исходами. По сравнению с матерями со средним образованием у женщин с СД 1-го типа и высшим образованием значимо ниже частота преждевременных родов ($p=0,009$) и антенатальной гибели плода ($p=0,029$). У новорожденных от матерей с СД 1-го типа и средним образованием по сравнению детьми от женщин со средним специальным образованием и матерей с высшим образованием были статистически значимо выше риск недоношенности (ОР=1,62, 95% ДИ (1,13—2,31), $\chi^2=6,46$, $p=0,011$ и ОР=1,53, 95% ДИ (1,06—2,22), $\chi^2=4,84$, $p=0,028$ соответственно), риск респираторной поддержки в виде ИВЛ на 5-й минуте жизни вследствие респираторного дистресс-синдрома и низкой оценки по шкале Апгар (ОР=1,54, 95% ДИ (1,04—2,28), $\chi^2=4,30$, $p=0,038$ и ОР=1,62, 95% ДИ (1,06—2,47), $\chi^2=4,78$, $p=0,029$) и риск развития неонатальной гипогликемии (ОР=1,48, 95% ДИ (1,08—2,05) и ОР=2,13, 95% ДИ (1,45—3,13)). Уровень образования матери не влиял на частоту рождения крупновесных и маловесных к сроку гестации новорожденных, а также детей с чрезвычайно крупной массой тела. Показано влияние уровня гликированного гемоглобина во время беременности на антропометрические показатели новорожденных.

Заключение. Настоящее исследование позволило установить влияние образовательного статуса матери на некоторые неонатальные исходы у детей, рожденных матерями с СД 1-го типа.

Ключевые слова: новорожденный, перинатальные исходы, масса тела при рождении, неонатальная гипогликемия, недоношенность, сахарный диабет, беременность, уровень образования.

Objective. To assess influence of the educational level of mothers with diabetes mellitus type 1 (T1DM) on neonatal outcomes and complications in newborns.

Materials and methods. A retrospective study was carried out among 430 children from mothers with T1DM born in 2015—2020 in Mother and Child RRPC. Taking into account the education level of T1DM mothers, the newborns were divided into 3 observation groups, the characteristics of the course of pregnancy, perinatal outcomes and the condition of infants during the neonatal period were analyzed. Group 1 consisted of 70 children from mothers with low education, Group 2 included 204 babies from mothers with intermediate education, Group 3 was formed of 156 babies from women with higher education.

Results. The educational level of a T1DM mother is an important factor associated with some adverse neonatal outcomes. T1DM women having higher education have a significantly lower probability of premature labor ($p=0.009$) and antenatal fetal death ($p=0.029$) compared to mothers having low education. Babies born by T1DM mothers having low education had a statistically significantly higher risk of prematurity (RR=1.62, 95% CI 1.13—2.31, $\chi^2=6.46$, $p=0.011$ and RR=1.53, 95% CI 1.06—2.22, $\chi^2=4.84$, $p=0.028$, respectively), risk of need in mechanical ventilation on the 5th minute of life due to respiratory distress syndrome and a low Apgar score (RR=1.54, 95% CI 1.04—2.28, $\chi^2=4.30$, $p=0.038$ and RR=1.62, 95% CI 1.06—2.47, $\chi^2=4.78$, $p=0.029$) and risk of neonatal hypoglycemia (RR=1.48, 95% CI 1.08—2.05 and RR=2.13, 95% CI 1.45—3.13) compared with the babies born by women with intermediate education or with higher education. The mother's education level did not affect the frequency of bearing large or small for the gestational age newborns, babies with extremely large body weight. The glycosylated hemoglobin levels during pregnancy were shown to effect the anthropometric indicators of newborns.

Conclusion. The present study established the influence of mother's educational status on some neonatal outcomes in babies born by T1DM mothers.

Key words: newborn, outcomes, birth weight, neonatal hypoglycemia, prematurity, diabetes mellitus, pregnancy, educational level.

HEALTHCARE. 2021; 10: 50—58.

INFLUENCE OF EDUCATIONAL LEVEL OF MOTHERS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 ON PERINATAL OUTCOMES AND COMPLICATIONS IN NEWBORNS

V. A. Prylutskaya, A. V. Sukalo, I. V. Kurlovich, T. N. Skryplionak, Y. A. Shyshko

Сахарный диабет (СД) 1-го типа — хроническое заболевание, характеризующееся абсолютным дефицитом инсулина и пожизненной необходимостью терапии экзогенным инсулином. Данная патология представляет собой серьезную социально-экономическую проблему. Применение современных препаратов и способов введения инсулина, методов контроля компенсации диабета и его осложнений позволило значительно улучшить качество жизни пациентов, минимизировать или отсрочить неблагоприятные последствия СД 1-го типа, обеспечить возможности материнства у женщин с данной патологией [1, 2]. Беременность у пациенток с СД требует особого внимания к мониторингу состояния женщины и плода, анализу их социально-демографических, репродуктивных и клинических характеристик [2].

В когорте женщин с СД 1-го типа отмечаются повышенные риски врожденных пороков развития, прерывания беременности, внутриутробной гибели плода, беременность часто осложняется преэклампсией, многоводием, могут прогрессировать сосудистые осложнения СД (нефропатия, ретинопатия, кардиальная патология) [2, 3]. Степень компенсации СД имеет существенное значение для определения прогноза беременности и адаптации новорожденного. При планировании беременности важно учитывать необходимость достижения максимально безопасных уровней глюкозы [2, 3]. В литературе приводятся различные данные о целевом уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) [4—8]. Уровень HbA1c менее 6,5% (48 ммоль/л) на этапе планирования беременности связан с самым низким риском преэклампсии, преждевременных родов, а также врожденных аномалий развития [4, 5]. Из-за повышенного обмена эритроцитов содержание HbA1c при нормально протекающей беременности несколько ниже, чем у здоровых небеременных женщин. В идеале целевой уровень HbA1c во время беременности составляет менее 6% (42 ммоль/л), если это может быть достигнуто без значительной гипогликемии, но целевой показатель может быть снижен до менее 7% (53 ммоль/л), если это необходимо для предотвращения гипогликемий [6]. Во II и III триместрах беременности при уровне HbA1c менее 6% (42 ммоль/л) вероятность рождения крупных для гестационного возраста новорожденных, преждевременных родов и преэклампсии самая низкая [2, 7].

Частыми ранними осложнениями для ребенка являются макросомия, неонатальная гипогликемия, респираторный дистресс-синдром, патология сердечно-сосудистой и нервной систем [2, 8]. Макросомия связана с повышенным риском дистонии плечиков, родового травматизма, низкой оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте жизни и госпитализацией в отделение интенсивной терапии новорожденных. Возможные долгосрочные неблагоприятные последствия для здоровья, связанные с макросомией плода, включают нарушения углеводного и жирового обмена [9].

В настоящее время не вызывает сомнений влияние медико-социальных факторов на течение беременности. Показано, что социально-экономический статус матери оказывает влияние на здоровье ребенка [10, 11]. Согласно систематическому обзору исследований, в промышленно развитых странах образование матери коррелирует с исходами родов [12]. Ряд исследователей утверждают, что уровень образования сам по себе может объяснить значительные различия, наблюдаемые в результатах лечения пациентов с различным социально-экономическим статусом [13, 14].

Целью исследования является оценка влияния уровня образования матерей с СД 1-го типа на перинатальные исходы и осложнения у новорожденных детей.

Материал и методы

Ретроспективное одноцентровое исследование проведено у 430 (229 мальчиков и 201 девочка) детей от матерей с СД 1-го типа, рожденных в 2015—2020 гг. в Республиканском перинатальном центре «Мать и дитя». Средний срок гестации составил 36,9 [36,1—38,0] нед, 189 детей рождено от первой беременности, 241 ребенок — от второй и более. Проанализированы сведения медицинской документации: «История родов» (форма 096/у), «История развития новорожденного» (форма 097/у) и «Медицинская карта стационарного пациента» (форма 003/у-07). Из «Обменной карты беременной» и формы 096/у «История родов» получена информация об уровне образования, специальности, количестве беременностей и родов, особенностях течения и сроке гестации настоящей беременности, о прегравидарной массе тела и прибавке массы женщины за время беременности. Дополнительные анамнестические

данные матерей новорожденных получены в результате опроса врачом-эндокринологом с регистрацией в форме 096/у: ведение дневника самоконтроля, виды и способы инсулинотерапии, применяемые препараты инсулина и их дозы, степени компенсации углеводного обмена по уровню HbA1c накануне и во время беременности. Кроме того, у всех пациенток рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) до беременности по формуле Кетле (отношение массы тела в кг к росту в м, возведенному в квадрат). Для оказания персонифицированной медицинской помощи пациенткам использовали классификацию P. White [8].

С учетом уровня образования матерей новорожденные разделены на 3 группы наблюдения: 1-ю группу составили 70 детей от матерей со средним общим образованием, 2-ю — 204 ребенка от матерей со средним специальным образованием, 3-ю — 156 детей от женщин с высшим образованием. Общая характеристика анамнестических данных матерей новорожденных детей обследованных групп представлена в табл. 1. Стаж СД и гестационная прибавка массы тела у женщин групп наблюдения не имели статистически значимых различий. Стаж СД у матерей 1-й группы составил 11 [6—16] лет, 2-й — 13 [7—18] лет, 3-й — 11 [6,5—17,5] лет. Возраст женщин в группах наблюдения был 26,5 [24,0—32,0] года, 27,0 [24,0—30,5] года и 28,5 [25,0—32,0] года соответственно ($p_{1-2}=0,717$, $p_{1-3}=0,116$, $p_{2-3}=0,011$). Женщин моложе 18 и старше 43 лет не было. Матери детей 2-й группы характеризовались статистически значимо более высоким прегравидарным ИМТ по сравнению с женщинами 3-й группы (24,3 [22,1—26,9] и 23,0 [21,3—25,2] кг/м², $p_{2-3}=0,002$). Гестационная прибавка массы тела у матерей 1-й группы составила 12,0 [9,0—14,0] кг, 2-й — 12,0 [10—15] кг, 3-й — 12 [9,0—15,0] кг ($p>0,05$). Потребность в инсулинах (МЕ/кг массы тела) накануне родов не имела значимых различий в группах наблюдения.

Все младенцы были обследованы и при необходимости получали лечение в соответствии с отраслевыми стандартами обследования и лечения детей с патологией неонатального периода в стационарных условиях [15]. Физическое развитие новорожденных оценивали с помощью Intergrowth-21st [16]. При массе тела ребенка, равной значению более 90-го перцентиля для гестационного возраста, регистрировали его как

«крупновесный к сроку гестации» (МКБ-10: P08.1). Если масса тела при рождении превышала 4500 г, шифровали как «чрезмерно крупный ребенок» (МКБ-10: P08.0). При массе тела ребенка, равной значению менее 10-го перцентиля для гестационного возраста и пола, устанавливали одно из следующих нарушений, классифицируемых МКБ-10 как «Замедленный рост и недостаточность питания плода (P05)». Выделяли «P05.0 Маловесный для гестационного возраста», когда масса тела была менее, а длина тела — более 10-го перцентиля для гестационного возраста и «P05.1 Малый для гестационного возраста», когда масса и длина тела были менее 10-го перцентиля для гестационного возраста. При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитывали ИМТ и показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к гестационному возрасту и полу. В первые часы жизни определяли уровень гликемии, при содержании глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л диагностировали неонатальную гипогликемию.

Программа исследования одобрена и утверждена на заседании комитета по этике при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», протокол от 14.02.2019 № 1.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ STATISTICA 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивали тестами Колмогорова — Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее и среднеквадратичное отклонение ($M\pm SD$) с указанием доверительного интервала, критерий Стьюдента (t), при отличном от нормального — медиану (Me) и интерквартильный размах (25%—75%), критерий Манна — Уитни (U). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовали метод хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера (F). При статистически значимых различиях проводили расчет относительного риска (ОР) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). При оценке связи между показателями использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Статистическую значимость различий принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ($p<0,05$).

Таблица 1

Анамнестические данные матерей новорожденных детей с СД 1-го типа в зависимости от уровня образования

Показатель	Матери новорожденных детей			Статистическая значимость различий	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	U, χ^2 , F	p
Возраст матери, лет	26,5 [24,0—32,0]	27,0 [24,0—30,5]	28,5 [25,0—32,0]	$U_{1-2}=6932,0$ $U_{1-3}=4744,5$ $U_{2-3}=13413,5$	$p_{1-2}=0,717$ $p_{1-3}=0,116$ $p_{2-3}=0,011$
Прегравидарный ИМТ, кг/м ²	23,0 [21,9—25,5]	24,3 [22,1—26,9]	23,0 [21,3—25,2]	$U_{1-2}=6159,5$ $p_{1-2}=5137,5$ $U_{2-3}=12800,0$	$p_{1-2}=0,087$ $p_{1-3}=0,479$ $p_{2-3}=0,002$
Прибавка массы тела за беременность, кг	12,0 [9,0—14,0]	12,0 [10,0—15,5]	12,0 [9,0-15,0]	$U_{1-2}=6520,0$ $p_{1-2}=4975,0$ $U_{2-3}=15726,0$	$p_{1-2}=0,392$ $p_{1-3}=0,406$ $p_{2-3}=0,995$
Стаж СД, лет	11 [6—16]	13 [7—18]	11 [6,5—17,5]	$U_{1-2}=6429,5$ $p_{1-2}=5100,5$ $U_{2-3}=15452,0$	$p_{1-2}=0,215$ $p_{1-3}=0,430$ $p_{2-3}=0,639$
Класс СД 1-го типа:					
В	23 (32,6%)	69 (33,8%)	63 (40,4%)	$\chi^2_{1-2}=0,02$	$p_{1-2}=0,883$
С	13 (18,6%)	39 (19,1%)	22 (14,1%)	$\chi^2_{2-3}=1,16$	$p_{1-3}=0,281$
D	12 (17,1%)	47 (23,0%)	33 (21,2%)	$\chi^2_{2-3}=1,64$	$p_{2-3}=0,200$
R	4 (5,7%)	16 (7,8%)	18 (11,5%)	$\chi^2_{1-2}=0,01$	$p_{1-2}=0,920$
F	7 (10,0%)	14 (6,7%)	9 (5,8%)	$\chi^2_{1-3}=0,74$	$p_{1-3}=0,391$
F/R	11 (15,7%)	18 (8,8%)	11 (7,1%)	$\chi^2_{2-3}=1,58$	$p_{2-3}=0,209$
T	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	$\chi^2_{1-2}=1,07$	$p_{1-2}=0,300$
				$\chi^2_{1-3}=0,49$	$p_{1-3}=0,485$
				$\chi^2_{2-3}=0,18$	$p_{2-3}=0,670$
				$\chi^2_{1-2}=0,35$	$p_{1-2}=0,555$
				$\chi^2_{1-3}=1,87$	$p_{1-3}=0,172$
				$\chi^2_{2-3}=1,41$	$p_{2-3}=0,235$
				$\chi^2_{1-2}=0,72$	$p_{1-2}=0,395$
				$\chi^2_{1-3}=1,31$	$p_{1-3}=0,252$
				$\chi^2_{2-3}=0,18$	$p_{2-3}=0,674$
				$\chi^2_{1-2}=2,61$	$p_{1-2}=0,106$
				$\chi^2_{1-3}=4,13$	$p_{1-3}=0,042$
				$\chi^2_{2-3}=0,37$	$p_{2-3}=0,540$
				$F_{1-2}=0,001$	$p_{1-2}=0,745$
				$F_{2-3}=0,002$	$p_{2-3}=0,567$
Доза инсулина накануне родов, МЕ/кг	0,70 [0,59—0,90]	0,79 [0,60—0,93]	0,80 [0,63—0,96]	$U_{1-2}=6437,5$ $U_{1-3}=4582,0$ $U_{2-3}=14598,5$	$p_{1-2}=0,242$ $p_{1-3}=0,072$ $p_{2-3}=0,285$

Результаты и обсуждение

Анализ степени компенсации углеводного обмена в группах наблюдения показал, что накануне беременности и в I триместре гестации у пациенток независимо от уровня образования в среднем содержание HbA1c было выше целевых значений [4, 5]. Женщины с СД и средним образованием имели высокие уровни HbA1c перед беременностью, а также в I, II и III триместрах гестации, что отражено в табл. 2. Уровень HbA1c у женщин 1-й группы в III триместре беременности составил 6,9 [6,1—7,8]%, 2-й — 6,8 [6,1—7,4]%, 3-й — 6,2 [5,7—6,8]% ($p_{1-2}=0,257$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}<0,001$ соответственно). У женщин с высшим образованием

уровень HbA1c во II (6,2 [5,6—6,8]%) и III (6,2 [5,7—6,8]%) триместрах беременности был ближе к оптимальным значениям.

Осложнения беременности в виде гипертензивных расстройств, отеков, протеинурии, многоводия, патологических прибавок массы тела отмечались во всех группах наблюдения. Анализ данных табл. 3 свидетельствует об отсутствии существенных различий в частоте многоводия, гипертензивных расстройств, абдоминального родоразрешения. Следует подчеркнуть, что более 80% женщин были родоразрешены путем кесарева сечения (88,6% в 1-й группе, 84,3% — во 2-й, 83,9% — в 3-й). Однако известно, что абдоминальное родоразрешение приводит

Таблица 2

Уровни HbA1c в сыворотке крови у матерей новорожденных накануне беременности и в динамике гестации

Срок обследования	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Статистическая значимость различий	
				U	p
Накануне беременности, %	8,0 [6,3—9,0]	7,6 [6,5—8,3]	6,8 [6,0—7,9]	U ₁₋₂ =554,5 U ₁₋₃ =480,5 U ₂₋₃ =1211,5	p ₁₋₂ =0,250 p ₁₋₃ =0,006 p ₂₋₃ =0,016
В I триместре, %	7,8 [7,0—9,0]	7,2 [6,4—8,5]	6,7 [6,1—7,9]	U ₁₋₂ =3129,5 U ₁₋₃ =2123,0 U ₂₋₃ =8378,0	p ₁₋₂ =0,036 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,020
Во II триместре, %	7,2 [6,5—8,2]	6,7 [6,0—7,3]	6,2 [5,6—6,8]	U ₁₋₂ =2087,0 U ₁₋₃ =1168,0 U ₂₋₃ =6579,0	p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
В III триместре, %	6,9 [6,1—7,8]	6,8 [6,1—7,4]	6,2 [5,7—6,8]	U ₁₋₂ =3468,0 U ₁₋₃ =1901,5 U ₂₋₃ =7147,0	p ₁₋₂ =0,257 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Таблица 3

Исход и частота осложнений беременности у женщин с СД 1-го типа и различным уровнем образования

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Статистическая значимость различий	
				U, χ^2 , F	p
Продолжительность гестации, сут	259 [245—266]	261 [256—266]	263 [256—266]	U ₁₋₂ =6168,5 U ₁₋₃ =4379,0 U ₂₋₃ =14547,0	p ₁₋₂ =0,090 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,163
Преждевременные роды	32 (45,7%)	56 (27,5%)	44 (28,2%)	χ^2_{1-2} =7,97 χ^2_{1-3} =6,64 χ^2_{2-3} =0,03	p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₃ =0,009 p ₂₋₃ =0,874
Аntenатальная смерть	3 (4,3%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	F ₁₋₂ =0,01 F ₁₋₃ =0,03 F ₂₋₃ =0,004	p ₁₋₂ =0,107 p ₁₋₃ =0,029 p ₂₋₃ =0,320
Многоводие	20 (28,6%)	58 (28,4%)	34 (21,8%)	χ^2_{1-2} =0,00 χ^2_{1-3} =1,22 χ^2_{2-3} =2,05	p ₁₋₂ =0,980 p ₁₋₃ =0,269 p ₂₋₃ =0,153
Гипертензивные расстройства, отеки, протеинурия	34 (48,6%)	98 (48,0%)	61 (39,1%)	χ^2_{1-2} =0,00 χ^2_{1-3} =1,78 χ^2_{2-3} =2,87	p ₁₋₂ =0,938 p ₁₋₃ =0,182 p ₂₋₃ =0,091
Абдоминальное родоразрешение	62 (88,6%)	172 (84,3%)	131 (83,9%)	χ^2_{1-2} =0,76 χ^2_{1-3} =0,82 χ^2_{2-3} =0,01	p ₁₋₂ =0,384 p ₁₋₃ =0,366 p ₂₋₃ =0,930

к отсутствию эволюционно закрепленного физиологического родового стресса для плода, функциональной незрелости органов и систем, увеличению частоты респираторного дистресс-синдрома, транзиторному тахипноэ у новорожденного, нарушению колонизации кишечника. Доля неблагоприятных исходов беременности в виде антенатальной смерти плода оказалась значимо выше у матерей со средним школьным образованием (4,3%) по сравнению с женщинами с высшим образованием (0%) (F_{1-3} =0,03, p_{1-3} =0,029), что согласуется с результатами ряда исследований [17, 18]. Выявлено достоверное увеличение

частоты преждевременных родов в 1-й группе, которое составило 45,7% против 27,5% во 2-й (OR=1,67, 95% ДИ (1,19—2,34), χ^2_{1-2} =7,97, p =0,005) и 28,2% в 3-й (OR=1,62, 95% ДИ (1,13—2,32), χ^2_{1-3} =6,64, p =0,009). В метаанализе, проведенном в 12 европейских странах (75 296 новорожденных от матерей без сведений о наличии СД у матерей), показано повышение риска преждевременных родов, связанное с низким уровнем образования матери (OR=1,48, 95% ДИ (1,29—1,69)) [19].

Прямые и производные антропометрические показатели новорожденных детей представлены

в табл. 4. Масса тела у детей, рожденных матерями с СД и средним образованием, была статистически значимо ниже аналогичных показателей у младенцев 2-й и 3-й групп наблюдения. Масса тела новорожденных в 1-й группе составила 3320 [2800—3730] г, во 2-й — 3550 [3000—3945] г, в 3-й — 3585 [3150—3885] г ($p_{1-2}=0,021$, $p_{1-3}=0,011$, $p_{2-3}=0,739$ соответственно). Перцентильное распределение показателей физического развития с учетом гестационного срока и пола свидетельствовало о преобладании высоких значений (более 90-го перцентиля) как массы, так и длины тела у новорожденных во всех группах наблюдения. Значение перцентиля массы тела при рождении в 1-й группе оказалось 95,0 [85,9—99,2], во 2-й — 94,9 [81,2—99,3], в 3-й — 94,6 [81,7—99,4]. Z-score массы тела составил 1,65 [1,08—2,41], 1,63 [0,89—2,45] и 1,61 [0,90—2,49] соответственно ($p_{1-2}=0,784$, $p_{1-3}=0,847$, $p_{2-3}=0,881$). Во многом такие результаты обусловлены недостаточной компенсацией углеводного обмена с относительно высокими уровнями HbA1c. Нами выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между значениями уровня HbA1c в I триместре беременности и Z-score массы тела ($p=-0,356$, $p<0,05$), Z-score длины ($p=-0,420$, $p<0,05$) и ИМТ новорожденных в 1-й группе ($p=-0,334$, $p<0,05$). У новорожденных 2-й группы прослежена статистически значимая

($p<0,05$) взаимосвязь между значениями HbA1c в III триместре беременности и сроком гестации ($p=-0,226$, $p<0,05$), Z-score массы тела ($p=0,328$, $p<0,05$), ИМТ ($p=0,250$, $p<0,05$). У женщин 3-й группы уровни HbA1c на протяжении всей беременности имели положительную взаимосвязь с Z-score массы тела их детей ($p=0,178$, $p<0,05$, $p=0,245$, $p<0,05$ и $p=0,356$, $p<0,05$ в I, II и III триместрах соответственно).

Взаимосвязь между образованием матери и отдельными неонатальными исходами обобщена в табл. 5. Дети 1-й группы достоверно чаще рождались раньше положенного срока гестации по сравнению с новорожденными 3-й группы (37,0 [35,0—38,0] нед и 37,5 [36,5—38,0] нед соответственно, $U=4379,0$, $p_{1-3}=0,015$). Недоношенных детей среди новорожденных 1-й группы было 43,3%, что в 1,5 раза превышало аналогичный показатель во 2-й (26,7%) и в 3-й (28,2%). Доля недоношенных новорожденных в 1-й группе была статистически значимо больше, чем во 2-й ($OR=1,62$, 95% ДИ (1,13—2,31), $\chi^2_{1-2}=6,46$, $p=0,011$) и в 3-й ($OR=1,53$, 95% ДИ (1,06—2,22), $\chi^2_{1-3}=4,84$, $p=0,028$). Крупновесных к сроку гестации регистрировали достаточно часто во всех группах наблюдения, они составили среди новорожденных 1-й группы 65,7%, 2-й — 64,4%, 3-й — 61,5% ($p_{1-2}=0,963$, $p_{1-3}=0,709$, $p_{2-3}=0,652$ соответственно).

Таблица 4

Антропометрические показатели новорожденных обследованных групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Статистическая значимость различий	
				U	p
Масса тела, г	3320 [2800—3730]	3550 [3000—3945]	3585 [3150—3885]	$U_{1-2}=5816,5$ $U_{1-3}=4297,5$ $U_{2-3}=15585,5$	$p_{1-2}=0,021$ $p_{1-3}=0,011$ $p_{2-3}=0,739$
Перцентиль массы тела	95,0 [85,9—99,2]	94,9 [81,2—99,3]	94,6 [81,7—99,4]	$U_{1-2}=6979,0$ $U_{1-3}=5372,0$ $U_{2-3}=15578,5$	$p_{1-2}=0,779$ $p_{1-3}=0,847$ $p_{2-3}=0,876$
Z-score массы тела	1,65 [1,08—2,41]	1,63 [0,89—2,45]	1,61 [0,90—2,49]	$U_{1-2}=6983,0$ $U_{1-3}=5371,0$ $U_{2-3}=15764,5$	$p_{1-2}=0,784$ $p_{1-3}=0,847$ $p_{2-3}=0,881$
Длина тела, см	51 [48—53]	52 [49—54]	52 [50—54]	$U_{1-2}=6235,5$ $U_{1-3}=4511,5$ $U_{2-3}=15248,0$	$p_{1-2}=0,114$ $p_{1-3}=0,369$ $p_{2-3}=0,498$
Перцентиль длины тела	99,1 [89,9—99,9]	99,4 [90,9—99,9]	99,3 [93,6—99,9]	$U_{1-2}=7121,0$ $U_{1-3}=5215,0$ $U_{2-3}=15248,5$	$p_{1-2}=0,974$ $p_{1-3}=0,591$ $p_{2-3}=0,876$
Z-score длины тела	2,36 [1,28—3,08]	2,48 [1,34—3,15]	2,44 [1,52—3,25]	$U_{1-2}=7112,5$ $U_{1-3}=5200,5$ $U_{2-3}=15233,0$	$p_{1-2}=0,962$ $p_{1-3}=0,569$ $p_{2-3}=0,488$
ИМТ, кг/м ²	12,8 [11,9—13,3]	13,0 [12,3—14,0]	12,8 [12,1—13,9]	$U_{1-2}=5970,0$ $U_{1-3}=4797,0$ $U_{2-3}=15272,0$	$p_{1-2}=0,041$ $p_{1-3}=0,145$ $p_{2-3}=0,513$

Таблица 5

Частота некоторых неонатальных исходов у новорожденных обследованных групп в зависимости от уровня образования матерей

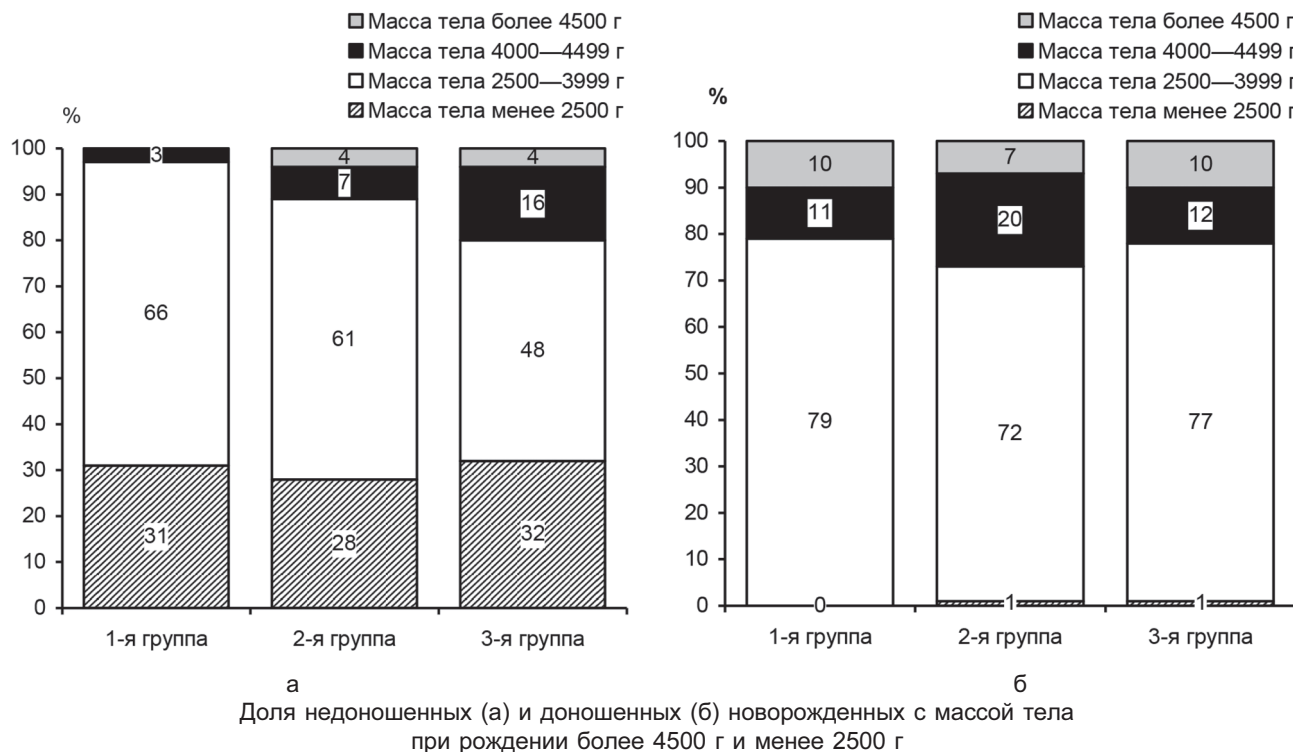
Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Статистическая значимость различий	
				U, χ^2 , F	p
Средний срок гестации, нед	37,0 [35,0—38,0]	37,3 [36,5—38,0]	37,5 [36,5—38,0]	U ₁₋₂ =6168,5 U ₁₋₃ =4379,0 U ₂₋₃ =14547,0	p ₁₋₂ =0,089 p ₁₋₃ =0,015 p ₂₋₃ =0,153
Недоношенность	29 (43,3%)	54 (26,7%)	44 (28,2%)	χ^2_{1-2} =6,46 χ^2_{1-3} =4,84 χ^2_{2-3} =0,10	p ₁₋₂ =0,011 p ₁₋₃ =0,028 p ₂₋₃ =0,757
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, балл	7 (6—8%)	8 (6—8%)	8 (6—8%)	U ₁₋₂ =6313,0 U ₁₋₃ =5068,5 U ₂₋₃ =15153,0	p ₁₋₂ =0,411 p ₁₋₃ =0,722 p ₂₋₃ =0,535
ИВЛ на 5-й минуте жизни	25 (37,3%)	49 (24,2%)	36 (23,1%)	χ^2_{1-2} =4,30 χ^2_{1-3} =4,78 χ^2_{2-3} =0,07	p ₁₋₂ =0,038 p ₁₋₃ =0,029 p ₂₋₃ =0,795
Неонатальная гипогликемия	32 (47,8%)	65 (32,2%)	35 (22,4%)	χ^2_{1-2} =5,30 χ^2_{1-3} =14,30 χ^2_{2-3} =4,15	p ₁₋₂ =0,021 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,042
Маленькая масса тела при рождении	10(14,9%)	23(11,4%)	15(9,6%)	χ^2_{1-2} =0,59 χ^2_{1-3} =1,33 χ^2_{2-3} =0,29	p ₁₋₂ =0,444 p ₁₋₃ =0,249 p ₂₋₃ =0,590
Фетальная макросомия	9(13,4%)	44(21,8%)	29(18,6%)	χ^2_{1-2} =2,22 χ^2_{1-3} =0,88 χ^2_{2-3} =0,55	p ₁₋₂ =0,137 p ₁₋₃ =0,348 p ₂₋₃ =0,457
Чрезмерно крупный плод (более 4500 г)	4 (6,0%)	12 (5,9%)	13 (8,3%)	F ₁₋₂ =0,00 F ₁₋₃ =0,002 χ^2_{2-3} =0,78	p ₁₋₂ =0,597 p ₁₋₃ =0,381 p ₂₋₃ =0,338
Маленький плод/маловесный к сроку гестации	0 (0,0%)	5 (2,5%)	1 (0,6%)	F ₁₋₂ =0,006 F ₁₋₃ =0,002 F ₂₋₃ =0,005	p ₁₋₂ =0,236 p ₁₋₃ =0,700 p ₂₋₃ =0,180
Крупный плод/крупновесный к сроку гестации	43 (65,7%)	129 (64,4%)	96 (61,5%)	χ^2_{1-2} =0,00 χ^2_{1-3} =0,14 χ^2_{2-3} =0,20	p ₁₋₂ =0,963 p ₁₋₃ =0,709 p ₂₋₃ =0,652

Маленькие и маловесные дети встречались в единичных случаях во 2-й и 3-й группах. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни не имела различий. К 5-й минуте жизни респираторную поддержку получили 37,3% новорожденных 1-й группы, 24,2% детей 2-й группы и 24,4% — 3-й. Среди детей, получавших респираторную поддержку на 5-й минуте жизни, достоверно чаще встречались дети матерей с СД и средним общим образованием — 37,3% в 1-й группе против 24,2% во 2-й (OR=1,54, 95% ДИ (1,04—2,28), χ^2_{1-2} =4,30, p=0,038) и 23,1% в 3-й (OR=1,62, 95% ДИ (1,06—2,47), χ^2_{1-3} =4,78, p=0,029).

Установлено, что по мере повышения уровня образования частота неонатальной гипогликемии уменьшалась. Риск неонатальной гипогликемии в 1-й группе был статистически значимо выше, чем во 2-й (OR=1,48, 95% ДИ (1,08—2,05), p=0,021) и в 3-й (OR=2,13, 95% ДИ

(1,45—3,13), p<0,001), что во многом обусловлено более высокими показателями HbA1c у женщин со средним общим образованием и большей незрелостью обменных процессов у новорожденных с уменьшением срока гестации. Риск развития гипогликемии оказался значимо выше и у младенцев матерей со средним специальным образованием по сравнению с рожденными матерями с СД и высшим образованием (OR=1,43, 95% ДИ (1,01—2,04), χ^2_{2-3} =4,30, p=0,042). Исследованиями убедительно показана четкая взаимосвязь между развитием поражения ЦНС у новорожденных и детей первых лет жизни и низкими уровнями гликемии в раннем неонатальном периоде [20].

При внутригрупповом анализе не выявлено статистически значимых различий антропометрических характеристик: масса тела при рождении более 4500 г (чрезмерно крупный ребенок) и менее 2500 г (маленькая масса тела



по МКБ-10) среди недоношенных и доношенных новорожденных с учетом образовательного статуса матери (рисунок).

Выводы

1. Установлено влияние образовательного статуса матери на неонатальные исходы у детей, рожденных матерями с СД 1-го типа. Уровень образования женщин с СД 1-го типа является важным фактором, связанным с некоторыми неблагоприятными неонатальными исходами. По сравнению с матерями со средним образованием у женщин с СД 1-го типа и высшим образованием значительно ниже риск преждевременных родов и антенатальной гибели плода.

2. У новорожденных от матерей с СД 1-го типа и средним образованием по сравнению с детьми от женщин со средним специальным образованием и матерей с высшим образованием были статистически значимо выше риск недоношенности, риск респираторной поддержки в виде ИВЛ на 5-й минуте жизни вследствие респираторного дистресс-синдрома и низкой оценки по шкале Апгар и риск развития неонатальной гипогликемии. Риск развития гипогликемии достоверно выше и у младенцев матерей со средним специальным образованием по сравнению с детьми раннего неонатального периода, рожденными матерями с СД и высшим образованием.

3. Уровень образования матери не влиял на частоту рождения крупновесных и маловесных к сроку гестации новорожденных, а также детей с чрезвычайно крупной массой тела.

4. В условиях активной разработки подходов к персонализированному оказанию медицинской помощи пациенткам комплексный анализ клинических характеристик сахарного диабета 1-го типа, репродуктивного анамнеза женщин, социально-демографических факторов, в том числе уровня образования матерей, позволит снизить частоту осложнений беременности, будет способствовать минимизации макросомии, профилактике нарушений неонатальной адаптации детей.

Контактная информация:

Прилуцкая Вероника Анатольевна — к. м. н., доцент, доцент 1-й кафедры детских болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 369-57-61.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: — В. А. П., А. В. С.
Сбор информации и обработка материала: — В. А. П., И. В. К., Т. Н. С., Ю. А. Ш.
Написание текста: — В. А. П., Т. Н. С., Ю. А. Ш.
Редактирование текста: — В. А. П., А. В. С., И. В. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мохорт Т. В. Инсулиноterapia сахарного диабета 1 типа: состояние проблемы и где мы теперь. *Лечебное дело*. 2018; 4 (62): 42—8. [Mokhort T. V. Insulin therapy for type 1 diabetes mellitus: the state of the problem

and where we are now. *Lechebnoe delo*. 2018; 4 (62): 42—8. (in Russian)]

2. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabet. Care*. 2021; 44: 200—10.

3. Tennant P. W. G., Glinianaia S. V., Bilous R. W. et al. Pre-existing diabetes, maternal glycosylated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia*, 2014; 57(2): 285—94.

4. Guerin A., Nisenbaum R., Ray J. G. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabet. Care*. 2007; 30: 1920—5.

5. Jensen D. M., Korsholm L., Ovesen P. Periconceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabet. Care*. 2009; 32: 1046—8.

6. Maresh M. J., Holmes V. A., Patterson C. C. et al. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabet. Care*. 2015, 38(1): 34—42.

7. Temple R. C., Aldridge V., Stanley K., Murphy H. R. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes. *BJOG*. 2006; 113(11): 1329—32.

8. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й вып. Сахарный диабет. 2019; 22(1S1): 1—144. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. i dr. Standards of specialized diabetes care. Ed. I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. *Sakharny diabet*. 2019; 22(1S1): 1—144. (in Russian)]

9. Lasheen A. E., Abdelbasit O. B., Seidahmed M. Z. et al. Infants of diabetic mothers. *Saudi Med. J*. 2014; 35(6): 572—7.

10. Joseph K. S., Liston R. M., Dodds L. et al. Socioeconomic status and perinatal outcomes in a setting with universal access to essential health care services. *CMAJ*. 2007; 177(6): 583—90.

11. Mortensen L. H., Helweg-Larsen K., Andersen A. M. Socioeconomic differences in perinatal health and disease. *Scand. J. Public Health*. 2011; 39(7 Suppl.): 110—4.

12. Blumenshine P., Egerter S., Barclay C. J. et al. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *Am. J. Prev. Med.* 2010; 39(3): 263—72.

13. Andrade C. S., Ribeiro G. S., Santos CAST. et al. Factors associated with high levels of glycosylated haemoglobin in patients with type 1 diabetes: a multicentre study in Brazil. *BMJ Open*. 2017; 7(12): e018094.

14. Cantarutti A., Franchi M., Monzio Compagnoni M. et al. Mother's education and the risk of several neonatal outcomes: an evidence from an Italian population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17: 221.

15. Шишко Г. А., Горетая С. П., Гнедько Т. В. и др. Отраслевые стандарты обследования и лечения детей с патологией неонатального периода в стационарных условиях: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 30.09.2003 № 156. Минск, 2003: 58. [Shishko G. A., Goretaya S. P., Gnedko T. V. i dr. Industry standards for examination and treatment of children with pathology of the neonatal period in inpatient conditions: Order of Ministry of Public Health of the Republic of Belarus of 30.09.2003 № 156. Minsk, 2003: 58. (in Russian)]

16. Intergrowth-21st (2014). Available at: <http://intergrowth21.tghn.org/> (accessed 1 February 2021).

17. Сувернева А. А., Мамиев О. Б. Некоторые медико-социальные аспекты перинатальной смертности по Астраханской области. Фундаментальные исследования. 2013; 5: 148—52. [Suverneva A. A., Mamiev O. B. Some medical and social aspects of perinatal mortality in the Astrakhan region. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013; 5: 148—52. (in Russian)]

18. Иванов Д. О., Радзинский В. Е., Петренко Ю. В. и др. Недоадминистративный ресурс. Междисциплинарный обзор проблемы перинатальной смертности доношенных детей. *StatusPraesens, Педиатрия и неонатология*. 2018; 2(48): 18—24. [Ivanov D. O., Radzinskiy V. E., Petrenko Yu. V. i dr. Under-administrative resource. An interdisciplinary review of perinatal mortality in term infants. *StatusPraesens, Pediatriya i neonatologiya*. 2018; 2(48): 18—24. (in Russian)]

19. Ruiz M., Goldblatt P., Morrison J. et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *J. Epidemiol. Commun. Health*. 2015; 69(9): 826—33.

20. McKinlay C. J. D., Alsweiler J. M., Anstice N. S. et al. Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(10): 972—83.

Поступила 03.03.2021.

Принята к печати 14.04.2021.



¹О. А. КОТОВА, ²И. А. БАЙКОВА, ³О. А. ТЕСЛОВА

ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ

¹Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны, Гомель, Беларусь,

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

³Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Выявить психопатологические особенности пациентов с последствиями спинальной травмы.

Материал и методы. Использованы результаты исследования психического статуса пациентов с последствиями спинальной травмы.

Результаты. Среди пациентов с последствиями спинальной травмы преобладают лица мужского пола (80,2%), средний возраст — 30 лет. Для них характерны тревожно-депрессивные реакции широкого спектра, ощущения телесной дисфункции, избегающий, шизоидный стиль жизни. Депрессивные реакции характеризуются проявлениями легкой степени, в то время как тревожные симптомы соответствуют среднему уровню. Психические расстройства встречаются у 76,2% пациентов с последствиями спинальной травмы. В структуре психических расстройств выявлены посттравматическое стрессовое расстройство (24,6%), расстройства адаптации (38,1%), легкий депрессивный эпизод (13,5%).

Заключение. В программу реабилитации пациентов с последствиями спинальной травмы необходимо включить диагностику тревожно-депрессивной симптоматики и психических расстройств, что позволит своевременно включить психокоррекцию в схему дальнейшего лечения, повысить эффективность восстановления и улучшить адаптацию к последствиям травмы.

Ключевые слова: спинальная травма, психопатология, реабилитация.

Objective. To reveal the psychopathological features of patients with the consequences of spinal trauma.

Material and methods. We present the results of the study of the mental status in patients with the consequences of spinal trauma.

Results. Among patients with the consequences of spinal trauma males predominate (80,2%) with an average age of 30 years. They are characterized by a wide range of anxiodepressive reactions, sensations of bodily dysfunction, avoidant, schizoid lifestyle. Depressive reactions are characterized by mild manifestations, while anxiety symptoms present the average level. Mental disorders occur in 76.2% of patients with the consequences of spinal trauma. The structure of their mental disorders includes: post-traumatic stress disorder (24,6%), adjustment disorders (38,1%), mild depressive episode (13,5%).

Conclusion. The rehabilitation program for patients with the consequences of spinal trauma should include the diagnosis of anxiodepressive symptoms and mental disorders, which will make it possible to include psychotherapy in the further treatment regimen, increase the efficiency of recovery and improve adaptation to the consequences of trauma.

Key words: spinal trauma, psychopathology, rehabilitation.

HEALTHCARE. 2021; 10: 59—63.

PSYCHOPATHOLOGICAL FEATURES OF PATIENTS WITH THE CONSEQUENCES OF SPINAL TRAUMA

O. A. Kotova, I. A. Baykova, O. A. Teslova

На современном этапе развития здравоохранения проблемы инвалидизации населения, снижения потерь общества от временной нетрудоспособности представляют одно из важных направлений [1]. В связи с этим достаточно актуальными являются вопросы реабилитации. Реабилитация применяется при работе с различными категориями заболеваний, но наибольшее распространение она получила при заболеваниях, сопровождающихся инвалидностью. Одним из заболеваний, приводящих

к инвалидности практически в 90% случаев, относится спинальная травма (СТ) [2].

В настоящее время в реабилитации, как и в соматической медицине в целом, обозначена актуальная тенденция — внедрение психологии и психиатрии в данную сферу. На сегодняшний день еще недостаточно научных исследований, в полной мере отражающих причинно-следственную связь возникновения психических расстройств у пациентов неврологического профиля, в частности у лиц с последствиями СТ.

Анализ многочисленных научных работ на данную тему показывает, что отдельные авторы, наравне с такими важными критериями реабилитации, как физическое благополучие и влияние болевого синдрома на качество жизни [3—5], уделяют огромное внимание психологическому благополучию пациентов с последствиями СТ [6, 7].

Как известно, при соматических заболеваниях психопатологические нарушения встречаются довольно часто. В последние годы отмечается тенденция к увеличению пограничных расстройств у данной категории пациентов [6]. По мере накопления клинических и экспериментальных данных возникла необходимость выделения психологических факторов и поведенческих особенностей, оказывающих влияние на течение соматических заболеваний [8]. В том числе появились научные исследования [6], направленные на изучение психических расстройств, связанных с последствиями СТ. По доступным данным их частота составляет от 17 до 25 %. Среди них наиболее часто встречающимися психопатологическими состояниями являются расстройства тревожно-депрессивного спектра: депрессивное расстройство, реакции на стресс и расстройства адаптации [6].

Результаты последних исследований показывают, что успех адаптации к последствиям СТ детерминирован комплексом психологических факторов, которые можно рассматривать как реабилитационный потенциал. Таким образом, проведение дополнительных исследований для выявления психических расстройств среди пациентов с последствиями СТ является актуальным.

Материалы и методы

Было обследовано 177 человек трудоспособного возраста, проходивших лечение на базе отделений медицинской реабилитации и реабилитации пациентов неврологического профиля учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ» после корригирующих операций на опорно-двигательной системе и эндопротезирования суставов.

Сформированы 2 группы исследования. Основную группу составили 126 пациентов с диагнозом травматической болезни спинного мозга (ТБСМ): диагноз устанавливался врачом-реабилитологом комплексно на основании анамнестических и клинико-диагностических дан-

ных. В группу сравнения вошел 51 пациент трудоспособного возраста без СТ, выбранные случайным образом из популяции, в пропорции, сравнимой с основной группой. Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, образованию, семейному положению ($p>0,05$). Возрастной диапазон исследуемых основной группы составил от 17 до 55 лет, $Me=30$ [26; 38] лет; из них 101 мужчина (80,2 [72,12—86,73]%) и 25 женщин (19,8 [13,27—27,88]%), в группе сравнения медиана возраста составила 30 [25; 36,5] лет с диапазоном от 18 до 46 лет, 41 мужчина (80,4 [66,88—90,18]%) и 10 женщин (19,6 [9,82—33,12]%).

Изучение психопатологических нарушений проводилось с использованием данных клинического интервью, основанного на критериях МКБ-10, результатов психодиагностического исследования. Комплекс психодиагностических методов включал шкалу Монтгомери и Асберга для оценки депрессии [9], теста тревожности Тейлора [10] и опросника психопатологической симптоматики SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised) [11].

Для сопоставления двух независимых групп по количественным признакам, которые не соответствовали закону нормального распределения, использовали критерий Манна — Уитни (Z), выборочное распределение средних величин описывали при помощи доверительного интервала (95% ДИ).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ SPSS 17,0, STATISTICA 6.1 (StatSoft, Tulsa, USA), база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2013.

Результаты и обсуждение

Изучение психических особенностей проведено у всех обследованных лиц — 177 пациентов. После постановки врачами-специалистами диагноза ТБСМ врачом-психотерапевтом проводился анализ основных клинических и психопатологических характеристик обследуемых пациентов, психического статуса, выявлялись психические расстройства на основании анамнеза заболевания, метода клинического интервью и данных психометрических методик.

Депрессивные реакции пациентов с последствиями СТ. Основными клиническими проявлениями депрессии были жалобы на сниженное настроение, подавленность,

ощущения беспомощности и безнадежности, угнетенности и уныния, вплоть до отчаяния. Большинство пациентов с последствиями СТ вышеописанные переживания связывали с фактом наличия травмы. В качестве проявлений внутреннего напряжения предъявлялись жалобы на раздражительность, трудности собраться с мыслями, ощущение снижения интереса к окружающему миру. Пессимистические мысли проявлялись как идеи собственной вины, преимущественно связанные с фактом получения травмы, потерей собственной ценности и достоинства, реже — ощущений, связанных с потерей смысла жизни.

В результате анализа уровня депрессии по опроснику MADRS у большинства обследуемых в обеих группах не было выявлено тяжелой депрессии: 69 [60,2—76,98]% у лиц основной группы и 92,2 [81,12—97,82]% из группы сравнения. Значимые различия выявлены в сравниваемых группах по показателям легкой депрессии, что представлено в табл. 1.

Тревожные реакции пациентов с последствиями СТ. Клинические проявления тревоги заключались в жалобах на ощущение беспокойства, постоянные тревожные мысли о будущем, страх не встать на ноги, колебания настроения,

раздражительность, бессонницу, сердцебиение.

Сравнительный анализ показал наличие тревоги у всех обследуемых лиц, преимущественно среднего уровня с тенденцией к низкому. У пациентов основной группы значимо чаще ($p=0,046$) встречалась тревога по сравнению с группой сравнения (табл. 2).

Психопатологическая симптоматика у пациентов с последствиями СТ. Для определения текущего психического статуса, изучения степени психологического дискомфорта, причиняемого имеющимися симптомами, был использован опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R), который предназначен для оценки паттернов психологических признаков у психиатрических пациентов и здоровых лиц. Исключением являются люди, не способные воспринять смысл инструкций, пациенты с деменцией и явно психотическими состояниями.

Согласно результатам исследования, для пациентов с последствиями СТ характерны более высокие баллы по опроснику SCL-90-R, кроме того, отмечены значимые различия при сравнении медианных значений всех переменных опросника психопатологической симптоматики, что отражено в табл. 3.

Таблица 1

Сравнительный анализ пациентов с и без СТ с учетом выраженности уровня депрессии

Степень выраженности депрессии, балл	Основная группа		Группа сравнения		pFisher
	n=126	P (95% ДИ), %	n=51	P (95% ДИ), %	
Отсутствие депрессии, 0—15	87	69 (60,2—76,98)	47	92,2 (81,12—97,82)	<0,001
Наличие депрессии, ≥ 16	39	30,9 (23,02—39,8)	4	7,8 (2,18—18,88)	0,001
Легкий уровень, 16—25	30	23,8 (16,7—32,21)	3	5,9 (1,23—16,24)	0,005
Умеренный уровень, 26—30	5	4 (1,3—9,02)	1	2 (0,05—10,45)	0,674
Высокий уровень, >30	4	3,2 (0,87—7,93)	0	0 (0—6,98)	0,326

Таблица 2

Сравнительный анализ пациентов с и без СТ с учетом выраженности уровня тревоги

Степень выраженности тревоги, балл	Основная группа		Группа сравнения		pFisher
	n=126	P (95% ДИ), %	n=51	P (95% ДИ), %	
Отсутствие тревоги, 0—5	16	12,8 (7,5—19,9)	13	25,5 (14,3—39,6)	<0,05
Наличие тревоги, ≥ 6	109	87,2 (80,05—92,5)	38	74,5 (60,4—85,6)	0,04
Средний уровень с тенденцией к низкому, 6—15	53	42,4 (33,6—51,5)	21	41,2(27,6—55,8)	1,0
Средний уровень с тенденцией к высокому, 16—25	33	26,4 (18,9—35,03)	13	25,5(14,3—39,6)	1,0
Высокий уровень, 26—40	23	18,4 (12,0—26,32)	4	7,8 (2,18—18,9)	0,1

Таблица 3

Сравнительный анализ переменных опросника SCL-90-R у пациентов с и без СТ

Переменная опросника SCL-90-R	Группа сравнения	Основная группа	Критерий Манна — Уитни (U)	Zt	p
SOM	0,2 [0,08; 0,53]	0,8 [0,42; 1,08]	1389,0	5,6	0,000
O-C	0,3 [0,11; 0,67]	0,5 [0,18; 0,9]	2260,0	2,6	0,008
INT	0,2 [0; 0,45]	0,6 [0,11; 1]	2350,0	2,3	0,019
DEP	0,2 [0; 0,4]	0,5 [0,23; 0,85]	1708,0	4,5	0,000
ANX	0,2 [0; 0,5]	0,3 [0,1; 0,7]	2288,0	2,6	0,010
HOS	0 [0; 0,18]	0,3 [0,17; 0,67]	2415,500	2,1	0,038
PHOB	0,2 [0; 0,67]	0,1 [0; 0,43]	1975,0	3,8	0,000
PAR	0,1 [0; 0,25]	0,3 [0; 0,83]	2505,5	1,8	0,067
PSY	1 [0; 3,25]	0,3 [0,08; 0,5]	1989,0	3,6	0,000
GSI	14,5 [5; 33,25]	0,5 [0,2; 0,73]	1829,0	4,1	0,000
PST	1,1 [1; 1,33]	31 [14; 45,5]	1986,5	3,6	0,000
PSDI	0,2 [0,08; 0,53]	1,3 [1,11; 1,6]	1919,5	3,8	0,000

Наибольшая статистическая значимость наблюдалась по шкалам соматизации — SOM, депрессии — DEP, фобической тревожности — PHOB и психотизма — PSY. Это свидетельствует о том, что для лиц с последствиями СТ характерны ощущения телесной дисфункции, включая общий мышечный дискомфорт и соматические эквиваленты тревожности, широкая область проявлений клинической депрессии от дисфории до отсутствия интереса к жизни, недостаток мотивации и потеря жизненной энергии, чувства безнадежности, мысли о суициде и другие когнитивные корреляты депрессии, избегающий, шизоидный стиль жизни. Общий индекс тяжести (GSI), индекс наличного

симптоматического дистресса (PSDI) и общее число утвердительных ответов (PST) свидетельствуют о глубине личностной психопатологии и широте диапазона симптоматики.

Структура психических расстройств у пациентов с последствиями СТ. Диагноз психического расстройства устанавливался врачом-психотерапевтом на основании клинико-anamnestического метода, метода клинического интервью, данных психометрических методик, в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями МКБ-10.

По совокупности результатов исследования психические расстройства были зарегистрированы у 76,2 [67,79—83,32]% пациентов

Таблица 4

Структура психических расстройств у пациентов с и без СТ

Диагностические рубрики МКБ-10	Основная группа		Группа сравнения		P _{Fisher}
	n=126	P (95% ДИ), %	n=51	P (95% ДИ), %	
F32.0	17	13,5 (8,0—20,7)	0	0 (0—6,98)	0,004
Тревожные расстройства:					
F41.0	0	0 (0—2,89)	2	3,9 (0,48—13,46)	0,082
F41.1	0	0 (0—2,89)	2	3,9 (0,48—13,46)	0,082
F41.2	0	0 (0—2,89)	5	9,8 (3,26—21,41)	0,002
Итого F41	0	0 (0—2,89)	9	17,6 (8,4—30,87)	<0,001
Посттравматическое стрессовое расстройство:					
F43.1	31	24,6 (17,3—33,0)	0	0 (0—6,98)	<0,001
Расстройства адаптации:					
F43.21	14	11,1 (6,2—17,9)	2	3,9 (0,5—13,5)	0,158
F43.22	23	18,3 (11,9—26,1)	10	19,6 (9,8—33,1)	0,834
F43.23	11	8,7 (4,4—15,1)	1	2 (0,05—10,4)	0,184
Итого F43	48	38,1 (29,6—47,2)	13	25,5 (14,3—39,6)	0,120
F48.0	0	0 (0—2,89)	2	3,9 (0,48—13,46)	0,082
Выявлено психических расстройств	96	76,2 (67,8—83,3)	24	47,1 (32,9—61,5)	<0,001
Не выявлено психических расстройств	30	23,8 (16,7—32,2)	27	52,9 (38,5—67,1)	<0,001

основной группы, что достоверно ($p < 0,005$) отличает их от группы сравнения. Нозологическая структура основной группы исследования представлена в табл. 4.

Таким образом, у пациентов с последствиями СТ значимо чаще ($p < 0,005$) встречаются психические расстройства. В качестве часто встречающихся можно выделить расстройства тревожно-депрессивного спектра: посттравматическое стрессовое расстройство, расстройства адаптации и легкий депрессивный эпизод.

Выводы

1. У 23,8 [16,68—32,2]% пациентов с последствиями СТ выявлены показатели легкой депрессии, что значимо ($p \leq 0,005$) отличает их от лиц без СТ, среди которых легкая депрессия отмечалась у 5,9 [1,23—16,24]%.

2. Тревожные реакции у пациентов с последствиями СТ встречаются в 87,2 [80,05—92,5]% случаев и характеризуются средним уровнем.

3. У 76,2 [67,79—83,32]% пациентов с последствиями СТ встречаются психические расстройства, что имеет значимые отличия ($p \leq 0,005$) от пациентов без СТ.

4. В структуре психических расстройств у пациентов с последствиями СТ преобладают расстройства тревожно-депрессивного спектра: посттравматическое 24,6 [17,37—33,07]%, расстройства адаптации 38,1 [29,59—47,17]%, легкий депрессивный эпизод 13,5 [8,06—20,72]%.
 Контактная информация:

Котова Ольга Александровна — зав. психотерапевтическим кабинетом.

Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны.

Ул. Ильича, 288, 246016, г. Гомель.

Сл. тел. +375 29 357-56-06.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. А. К., И. А. Б.

Сбор информации и обработка материала: О. А. К.

Статистическая обработка данных: О. А. Т.

Написание текста: О. А. К.

Редактирование текста: И. А. Б.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вальчук Э. А. Основы медицинской реабилитации. Минск; 2010. [Val'chuk E.A. Fundamentals of medical rehabilitation. Minsk; 2010. (in Russian)]

2. Осипов Ю. В. Мониторинг первичной инвалидности при травмах позвоночника и позвоночно-спинальной травме в Республике Беларусь. Журнал Гродненского гос. мед. унив-та. 2012; 40(4): 61—5. [Osipov Yu. V. Monitoring of primary disability in spinal and spinal injuries in the Republic of Belarus. Zhurnal Grodnenskogo gos. med. univ-ta. 2012; 40(4): 61—5. (in Russian)]

3. Cardenas D. Treatments for chronic pain in persons with spinal cord injury: a survey study. J. Spinal. Cord. Med. 2006; 29(2): 109—17.

4. Jensen M. Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in persons with physical disabilities: a systematic review. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2011; 92(1): 146—60.

5. Ja Hyeon Ku. Health-related quality of life in patients with spinal cord injury: review of the short form 36-health questionnaire survey. Yonsei Med. J. 2007; 48(3): 360—70.

6. Булюбаш И. Д. Психологическая реабилитация пациентов с последствиями спинальной травмы: пособие для врачей. Самара; 2011. [Bulyubash I. D. Psychological rehabilitation of patients with the consequences of spinal trauma: a guide for doctors. Samara; 2011. (in Russian)]

7. Святская Е. Ф., Карпенко А. Е. Психологическая реабилитация пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой. Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности: материалы конференции. Улан-Удэ; 2015: 309—10. [Svyatskaya E. F., Karpenko A. E. Psychological rehabilitation of patients with spinal cord injury. Forms and methods of social work in various spheres of life: conference proceedings. Ulan-Ude; 2015: 309—10. (in Russian)]

8. Мухаметшина Э. И., Яхин К. К. Роль алекситимии в развитии пограничных психических расстройств. Неврология. Психиатрия. 2007; 22(3): 49—51. [Mukhametshina E. I., Yakhin K. K. Role of alexithymia in the development and borderline mental disorders. Nevrologiya. Psikiatriya. 2007; 22(3): 49—51. (in Russian)]

9. Montgomery S. A. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br. J. Psychiatry. 1979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/444788> (Accessed: 22 November 2020).

10. Taylor J. A. A personality scale of manifest anxiety. 1953. Available at: http://journals.ohiolink.edu/ejc/article.cgi?issn=0096851x&issue=v48i0002&article=285_apsoma (Accessed: 22 November 2020).

11. Тарабрина Н. В. Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List90Revised — SCL90R): практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.; 2001. [Tarabrina N. V. Symptom Check List-90-Revised — SCL-90-R: Workshop on the Psychology of Post-Traumatic Stress. SPb.; 2001. (in Russian)]

Поступила 19.07.2021.

Принята к печати 02.08.2021.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ С НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С ПОРАЖЕНИЕМ МЕДИАСТИНАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ (N2)

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

Цель исследования. Определить возможные факторы прогноза у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), прошедших комплексное лечение с использованием неoadъювантной полихимиотерапии (нПХТ), операции и адъювантной полихимиотерапии (аПХТ), сформировать группы прогноза и дать рекомендации по лечению пациентов.

Материал и методы. В исследование включены 38 пациентов с НМРЛ III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), проходивших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период с 2004 по 2019 г. Комплексное лечение включало 2 курса нПХТ (цисплатин 100 мг/м² в 1-й день и винорельбин 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни) с интервалом между курсами 21 день с последующим рестадированием и операцией с последующей аПХТ по аналогичной схеме.

Результаты. При помощи однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса выявлены значимые факторы прогноза: 1) полный ответ опухоли и/или пораженных медиастинальных лимфоузлов по данным RECIST 1.1 на проведенную нПХТ; 2) уровень лейкоцитарного индекса интоксикации. Сформированы группы прогноза. Благоприятной группе прогноза соответствуют показатели общей 5-летней выживаемости 62,6±10,1%, в то время как пациенты в неблагоприятной группе не переживают 26 мес (p=0,0001).

Заключение. После проведения нПХТ и разделения пациентов с НМРЛ III (N2) стадии на прогностические группы следует рекомендовать химиолучевое лечение в группе неблагоприятного прогноза и радикальное хирургическое вмешательство с последующей аПХТ в группе благоприятного прогноза.

Ключевые слова: факторы прогноза, неoadъювантная химиотерапия, немелкоклеточный рак легкого.

Objective. To determine possible prognostic factors in patients with NSCLC with mediastinal lymph node involvement (N2) passed complex treatment with neoadjuvant polychemotherapy (nPCT), surgery and adjuvant polychemotherapy (aPCT), form prognostic groups and give treatment recommendations.

Material and methods. The study included 38 patients with stage III NSCLC with mediastinal lymph node involvement who were treated at the N.N. Alexandrov National Cancer Centre from 2004 to 2019. Complex treatment included 2 courses of nPCT (cisplatin 100 mg / m² on day 1 and vinorelbine 30 mg / m² on days 1 and 8) with an interval between courses of 21 days, followed by restaging and surgery followed by aPCT according to a similar scheme.

Results. Using univariate and multivariate Cox regression analysis significant prognostic factors were identified: 1. Complete response of the tumor and / or affected mediastinal lymph nodes according to RECIST 1.1 to nPCT. 2. The level of the leukocytal intoxication index. Prognostic groups have been formed. The favorable prognostic group corresponds to an overall 5-year survival rate of 62.6 ± 10.1%, while patients in the unfavorable group do not survive 26 months (p = 0.0001).

Conclusion. After nPCT and the division of patients with stage III (N2) NSCLC into a prognostic groups chemoradiation should be recommended in the group with a poor prognosis and radical surgery followed by PCT in the group with a favorable prognosis.

Key words: prognostic factors, neoadjuvant chemotherapy, non-small cell lung cancer.

HEALTHCARE. 2021; 10: 64—70.

PROGNOSTIC FACTORS IN COMPLEX TREATMENT WITH NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH MEDIASTINAL LYMPH NODE INVOLVEMENT (N2)

E. Yu. Demidchik, V.P. Kurchyn

Исследования, посвященные изучению факторов прогноза при НМРЛ, в том числе в зависимости от метода лечения и стадии опухолевого процесса, многочисленны, а в ряде случаев существуют и номограммы для индивидуального прогнозирования у пациентов [1]. Подобные исследования существуют и для пациентов с поражением медиастинальных лимфоузлов средостения на стороне опухоли с использованием нПХТ. Исследователи приводят

такие неблагоприятные факторы прогноза, как размер опухоли более 30 мм [2] или более 50 мм [3], множественное поражение медиастинальных лимфоузлов (более 1) [2, 4], ипсилатеральное поражение внутрилегочных лимфоузлов [2], отсутствие аПХТ после хирургического лечения [4], выполнение пневмонэктомии [4, 8], нерадикальный характер операции (R1,2) [5], наличие лимфососудистой инвазии [6], а также долю пораженных медиастинальных

лимфоузлов более 0,22 [7]. К благоприятным факторам прогноза многие авторы относят ответ опухоли на индукционную химио- или химиолучевую терапию [5], в том числе ответ опухоли и/или метастазов в медиастинальных лимфоузлах, позволяющий рестадирировать заболевание [8] или полный ответ опухолевого процесса на лечение, соответствующий полному патоморфозу [4]. Таким образом, данные о возможных факторах прогноза у пациентов с НМРЛ III (N2) стадии многочисленны и противоречивы.

Целью настоящего исследования является выявление возможных факторов прогноза у пациентов с НМРЛ III (N2) стадии, выделение прогностических групп, а также определение оптимальной тактики лечения.

Материал и методы

В исследование включены 38 пациентов с НМРЛ III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), проходивших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период с 2004 по 2019 г. Комплексное лечение включало 2 курса нПХТ (цисплатин 100 мг/м² в 1-й день и винорельбин 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни) с интервалом между курсами 21 день с последующим рестадированием по RECIST 1.1 [9] и операцией с последующей аПХТ по аналогичной схеме.

В исследование включали пациентов, соответствовавших следующим критериям: возраст пациентов от 30 до 75 лет, статус пациента по шкале Карновского 70% и более, морфологически верифицированный диагноз НМРЛ, наличие поражения медиастинальных лимфоузлов по данным МСКТ ОГК на стороне опухоли, распространенность опухолевого процесса по системе TNM8 для рака легкого — T1-4N2M0 IIIA-IIIВ стадии в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст 56 лет), в том числе 33 мужчины и 5 женщин, при этом опухоли, имеющие дескриптор T4, включены в исследование только на основании их размера, а инвазия в структуры средостения отсутствовала.

Сведения о токсичности приведенной схемы нПХТ, ее эффективности и выживаемости пациентов изучены авторами ранее [10, 11].

Расчет выживаемости проводили методом Kaplan — Meier [12], а сравнение выживаемости в различных группах — по методу с использованием log-rank [13] теста. Факторы прогноза исследовали с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Для опре-

деления прогностических факторов был использован алгоритм пошагового отбора stepwise.

Статистическую обработку осуществляли с использованием программного обеспечения SPSS for Windows, v.17, R v. 3.4.4. с использованием пакетов rms [14] и survival [15].

Результаты и обсуждение

Изучена 5-летняя выживаемость пациентов в зависимости от основных переменных базы данных по методу Каплана — Мейера, включающих пол, возраст (до 55 лет и старше), гистологический тип НМРЛ (аденокарцинома и плоскоклеточный рак), размеры первичной опухоли (более 50 мм), количество групп пораженных медиастинальных лимфоузлов по данным МСКТ ОГК и/или патоморфологической оценке после хирургического вмешательства, в том числе сгруппированные показатели 2 и менее пораженных групп медиастинальных лимфоузлов против 3 и более, а также единичное (n=1) и множественное поражение (n≥1) медиастинальных лимфоузлов по аналогичным критериям, характер поражения лимфоузлов (bulky — размеры короткой оси пораженного лимфатического коллектора более 2 см или сливной характер роста групп лимфоузлов), объем хирургического вмешательства (лоб-, билобэтомии и пневмонэктомии), характер хирургического вмешательства (комбинированные операции и стандартные, а также наличие или отсутствие бронхопластических вмешательств), степень дифференцировки опухоли (I—II степени против III), патоморфоз опухоли и медиастинальных лимфоузлов (0—II степени против III—IV), объективный ответ опухоли и метастазов в медиастинальных лимфоузлах по критериям RECIST 1.1, в том числе полная регрессия опухоли или метастазов в медиастинальных лимфоузлах после проведенной нПХТ, количественные показатели с разбитием на квартили (до 25, 20—50, 50—75 и свыше 75%) периферической крови перед хирургическим вмешательством (гемоглобин, СОЭ, лейкоциты, тромбоциты, ЛИИ), концентрации ферментов сыворотки крови (биллирубин, креатинин, мочевины), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), критерий R (степень радикальности операции) не оценивался ввиду того, что все хирургические вмешательства соответствовали критерию R0 и были выполнены радикально.

В результате анализа выживаемости по методу Каплана — Мейера для дальнейшего регрессионного анализа по Коксу были отобраны переменные, влияние которых на выживаемость соответствовало критерию $p \leq 0,2$, для создания прогностической модели: патоморфоз опухоли и/или медиастинальных лимфоузлов, полная регрессия опухоли или метастазов в медиастинальных лимфоузлах после нПХТ по критериям RECIST, лейкоцитарный индекс интоксикации, степень дифференцировки опухоли ($Grad=3/Grad1-2$), гистологический тип опухоли (плоскоклеточный/ аденокарцинома), уровень лейкоцитов крови. Результаты однофакторного регрессионного анализа по Коксу представлены в табл. 1.

Только одна из переменных (степень дифференцировки опухоли) продемонстрировала влияние на риск смерти на статистически значимом уровне $p < 0,05$. Из 4 переменных только LII является количественной и может быть трансформирована на другой шкале. Тип шкалы зависит от формы связи \ln относительного риска от данной переменной.

Для определения формы связи LII и $\log(HR)$ была использована кубическая сплайн-функция с 3 ядрами (рис. 1).

Линейный и нелинейный компоненты функции статистически значимы, а график функции может быть аппроксимирован логарифмической трансформацией переменной LII. Полученные

Таблица 1

Однофакторный регрессионный анализ Кокса

Переменные	Коеф. β	Относит. риск, HR	Wald Z	Уровень значимости, p
Патоморфоз опухоли и/или медиастинальных лимфоузлов ($P_{mor}=1 / P_{mor}=0$)	-0,512	0,599	-1,06	0,290
Полная регрессия опухоли или метастазов в медиастинальных лимфоузлах после нПХТ по критериям RECIST ($CR=1 / CR=0$)	-1,129	0,323	-1,5	0,130
Лейкоцитарный индекс интоксикации (LII, абс.)	0,197	1,218	1,36	0,17
Степень дифференцировки опухоли ($Grad=3/Grad1-2$)	1,156	3,177	2,32	0,0210

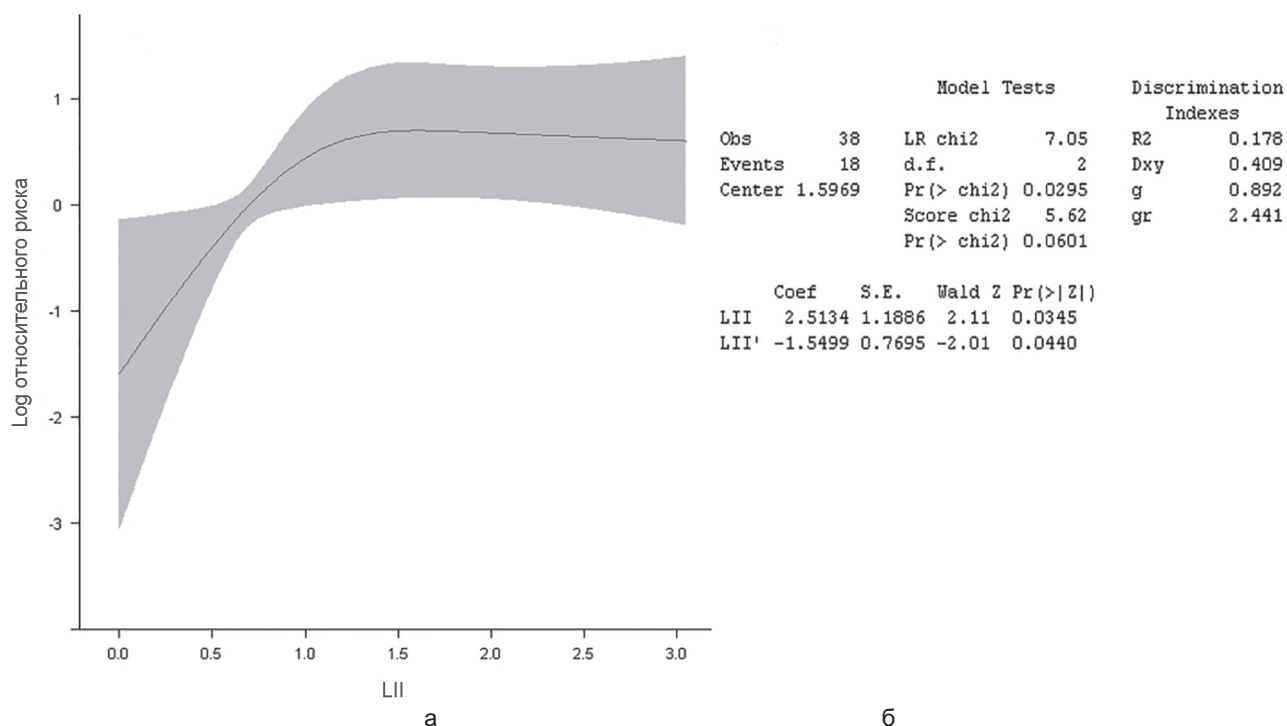


Рис. 1. Модель Кокса с переменной LII, представленной кубической сплайн-функцией: а — графическое представление функции; б — параметры модели

модель и график зависимости Ln (HR) от log (LII) представлены на рис. 2.

Модель с трансформированной переменной стала статистически значимой ($p=0,0426$). На графике для наглядности логарифмической зависимости Log HR на оси X представлены исходные значения LII.

Вместе с тем, если зависимость риска от LII $<1,5$ растет менее интенсивно относительно графика сплайн-функции, то для значений LII $\geq 1,5$ логарифмическая связь приводит к дальнейшему риску смерти, хотя график сплайн-функции log относительного риска представляет собой плато. Для лучшей подгонки модели к данной зависимости риска от LII шкала значений переменной трансформирована на 2 отрезка. На одном, при значениях LII $<1,5$, связь log HR выражалась линейно от LII, а на другом — приравнивалась значению $\log(\text{HR}) = \beta * 1,5$. Число 1,5 — это значение LII, с которого начинается плато log HR. График полученной зависимости риска от LII представлен на рис. 3.

После выявления предиктора LII, статистически значимо на уровне $p=0,0091$ влияющего на выживаемость пациентов, в одномерную модель с LII были последовательно добавлены другие переменные из табл. 2. Адекватность полученных вложенных моделей 2—4 оценивалась с помощью статистики «-2LL». Результаты анализа представлены на рис. 4 и в табл. 2.

Модели 3 и 4 статистически незначимы по сравнению с моделью 2 и, следовательно, предпочтение следует отдать более простой модели 2.

Для оценки соблюдения требования пропорциональности рисков в модели был построен график log (-log функции выживаемости) для уровней 0 (нет полной регрессии) и 1 (есть полная регрессия) предиктора CR, удерживая среднее значение LII=1 (рис. 5).

Как видно из графика, нет явного отклонения кривых, свидетельствующих о непропорциональности рисков. Это также подтверждается

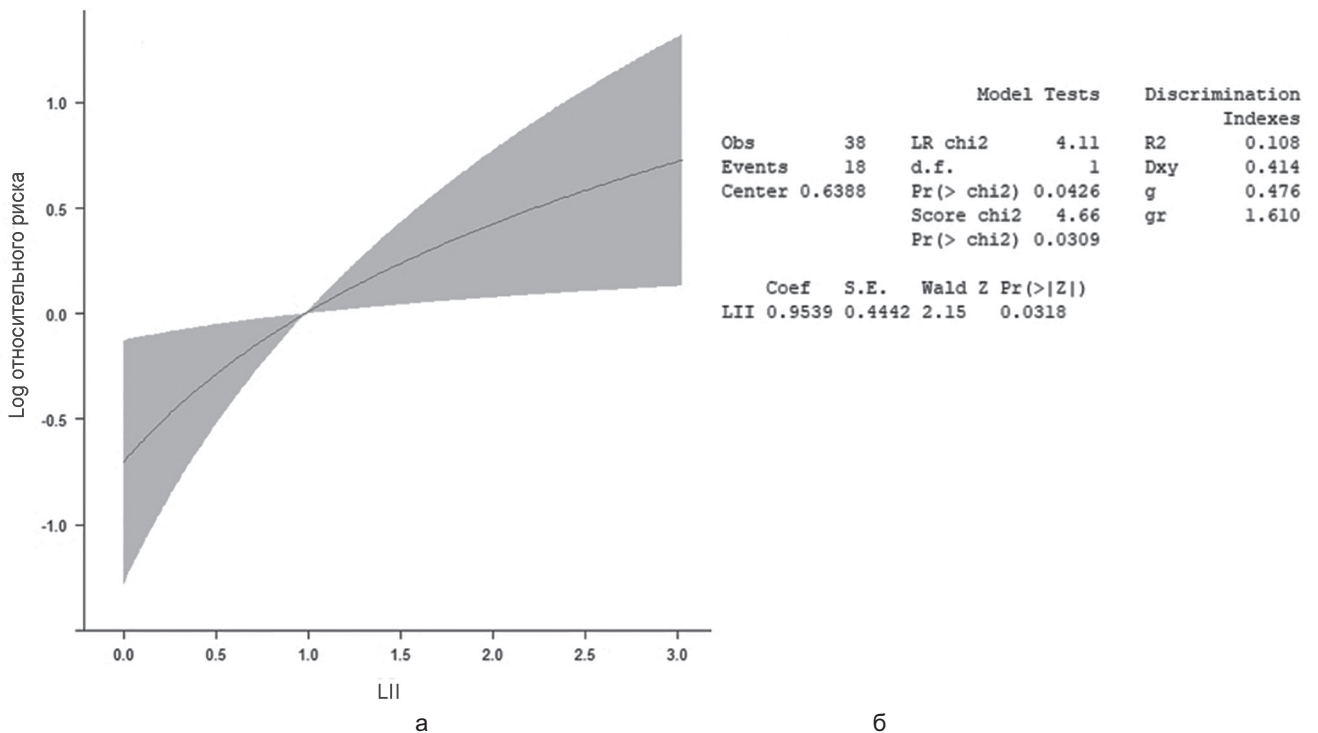


Рис. 2. Модель Кокса с логарифмически трансформированной переменной LII: а — графическое представление формы связи Log HR от Log LII (ось X — исходная шкала LII); б — параметры модели

Таблица 2

Оценка качества вложенных прогностических моделей по критерию «-2LL»

Модель	loglik	-2LL (χ^2)	df	p
1	-53,429	—	—	—
2	-50,612	5,6338	1	0,0176
3	-49,181	2,8614	1	0,0907
4	-48,804	0,7538	1	0,3853

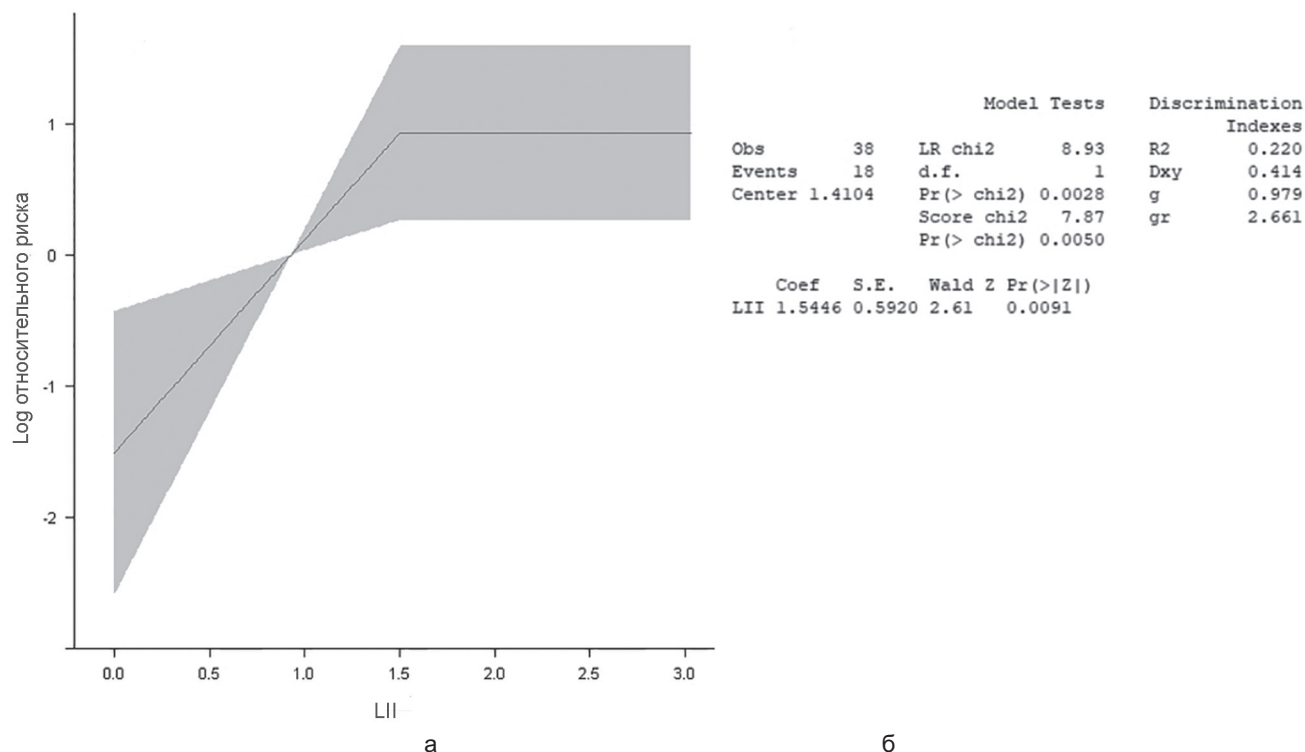


Рис. 3. Модель Кокса с двумя шкалами переменной LII: а — графическое представление формы связи Log HR от трансформированной LII; б — параметры модели 1

тестом на распределение остатков Шoenфельда (табл. 3).

Согласно полученной модели 2, наименьший риск имеет пациент с минимальным значением $LII=0,1$ при наличии полной регрессии опухоли. Его log функция риска определится как:

$$\text{Log}(h(t)\text{min}) = \beta_1 * LII - \beta_2 * CR = 1,9444 * 0,1 - 1,5547 * 1 = 0,1944 - 1,5547 = -1,3603.$$

Максимальный риск наблюдается у пациента со значением $LII \geq 1,5$ при недостижении полной регрессии опухоли после нПХТ:

$$\text{Log}(h(t)\text{max}) = 1,9444 * 1,5 - 1,5547 * 0 = 2,916.$$

Значение относительного риска для пациентов с максимальным и минимальным риском смерти составит:

$$HR = \exp(2,916) / \exp(-1,3603) = 71,974.$$

Таким образом, у пациентов, у которых в результате нПХТ не наступала полная регрессия опухоли или метастазов в медиастинальных лимфоузлах и уровень ЛИИ составлял $\geq 1,5$, вероятность смерти в единицу времени на протяжении всего периода наблюдения в 72 раза

выше, чем у пациентов, имеющих минимальный риск.

Для определения групп с неблагоприятным и благоприятным прогнозом значения линейного предиктора PI в модели 2 были разбиты на 2 интервала. Значения PI в первом интервале составили $0 < PI < 1,9$ и характеризовались благоприятным прогнозом, а во втором интервале — $PI \geq 1,9$ и соответствовали плохому прогнозу. Выживаемость пациентов в зависимости от прогноза представлена на рис. 6.

При наличии неблагоприятных факторов прогноза все пациенты умерли в течение 26 мес. При благоприятном прогнозе 5-летняя выживаемость составила $62,6 \pm 10,1\%$ ($p < 0,0001$). Характеристика пациентов при различных прогнозах представлена в табл. 4.

Таким образом, благоприятному прогнозу соответствуют значения ЛИИ $< 1,5$ или наличие полной регрессии опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения, а неблагоприятному прогнозу соответствуют значения ЛИИ $\geq 1,5$

Таблица 3

Распределение остатков Шoenфельда

Предикторы	Значение χ^2	df	p
LII	0,0042	1	0,95
CR	0,3386	1	0,56
Общий тест	0,3466	2	0,84

Модель 2		Model Tests		Discrimination Indexes	
Obs	38	LR chi2	14.57	R2	0.334
Events	18	d.f.	2	Dxy	0.508
Center	1.3664	Pr(> chi2)	0.0007	g	1.484
		Score chi2	11.73	gr	4.411
		Pr(> chi2)	0.0028		
		Coef	S.E.	Wald Z	Pr(> Z)
LII	1.9444	0.6856	2.84	0.0046	
CR=1	-1.5547	0.7749	-2.01	0.0448	

Модель 3		Model Tests		Discrimination Indexes	
Obs	38	LR chi2	17.43	R2	0.386
Events	18	d.f.	3	Dxy	0.546
Center	1.5104	Pr(> chi2)	0.0006	g	1.460
		Score chi2	15.93	gr	4.305
		Pr(> chi2)	0.0012		
		Coef	S.E.	Wald Z	Pr(> Z)
LII	1.7461	0.6759	2.58	0.0098	
CR=1	-1.5236	0.7748	-1.97	0.0493	
GRAD=1	0.8600	0.4972	1.73	0.0837	

Модель 4		Model Tests		Discrimination Indexes	
Obs	38	LR chi2	18.18	R2	0.399
Events	18	d.f.	4	Dxy	0.584
Center	1.2235	Pr(> chi2)	0.0011	g	1.554
		Score chi2	16.07	gr	4.733
		Pr(> chi2)	0.0029		
		Coef	S.E.	Wald Z	Pr(> Z)
LII	1.6963	0.6908	2.46	0.0141	
CR=1	-1.6602	0.8009	-2.07	0.0382	
GRAD=1	0.8989	0.5120	1.76	0.0791	
Pmor=1	-0.4394	0.5116	-0.86	0.3904	

Рис. 4. Вложенные прогностические модели, полученные добавлением переменных к модели 1

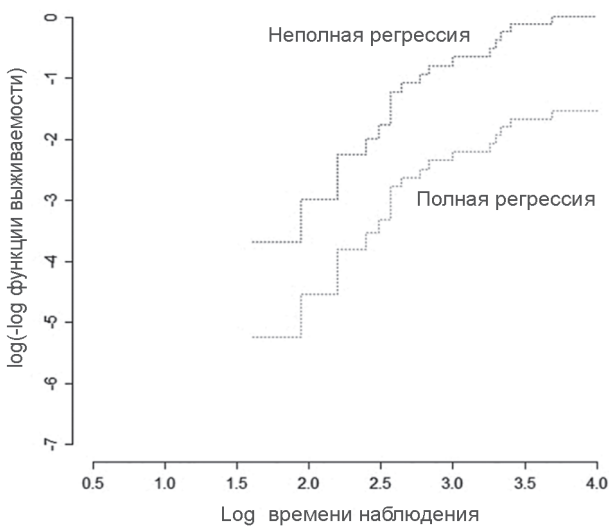


Рис. 5. Кривые log куммулятивного риска при полной и неполной регрессии, скорректированные по переменной LII

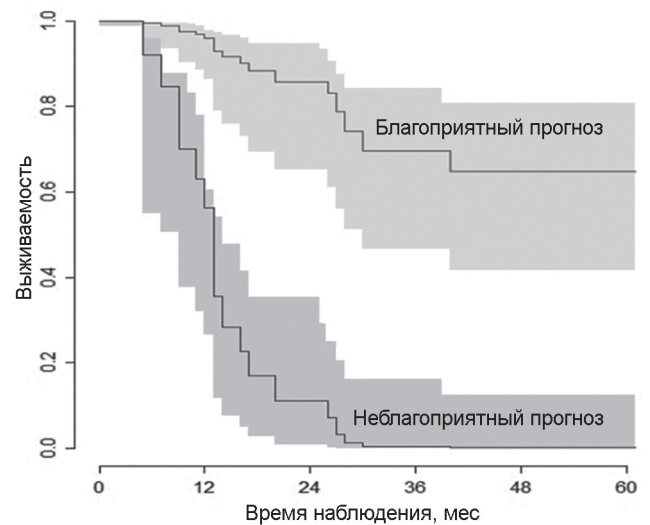


Рис. 6. Выживаемость пациентов в прогностических группах (серым цветом обозначена область доверительных интервалов)

Таблица 4

Характеристика пациентов в прогностических классах по признакам CR и LI

Прогностические признаки	Неблагоприятный прогноз	Благоприятный прогноз
LI	≥1,5	<1,5
CR	0	1

и отсутствие полной регрессии опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения.

У пациентов с благоприятным прогнозом после проведения нПХТ показана радикальная операция с последующей аПХТ. При неблагоприятном прогнозе после оценки эффекта нПХТ следует предпочесть химиолучевое лечение.

Выводы

1. В многомерном регрессионном анализе по Коксу у пациентов с НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов средостения (N2) после проведения нПХТ неблагоприятными прогностическими факторами являются отсутствие полного объективного ответа опухоли или метастазов в пораженных медиастинальных лимфоузлах после проведения нПХТ и уровень ЛИИ перед операцией более или равный 1,5.

2. Разработана прогностическая модель, позволяющая разделить пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза с ожидаемой общей 5-летней выживаемостью 62,6±10,1% против 0% соответственно ($p < 0,0001$) и определить оптимальную тактику лечения.

Контактная информация:

Демидчик Евгений Юрьевич — младший научный сотрудник лаборатории торакальной онкопатологии.

РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова.

Агр. гор. Лесной, 223040, Минский р-н.

Сл. тел. +375 17 389-97-31.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. П. К.

Сбор информации и обработка материала: Е. Ю. Д.

Статистическая обработка данных: Е. Ю. Д., В. П. К.

Написание текста: Е. Ю. Д.

Редактирование текста: В. П. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Курчин В. П., Гапеев В. В. Прогнозирование индивидуальной выживаемости радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого на основе номограммы. *Онкологич. журн.* 2019; 3(51): 119—29. [Kurchyn V. P., Gapeenko V. V. Prognosis of individual survival rate in completely resected patients with non-small cell lung cancer on the basis of nomogram. *Onkologich. zhurn.* 2019; 3(51): 119—29. (in Russian)]

2. Hirofumi Uehara, Masayuki Nakao, Mingyon Mun et al. Significant Prognostic Factors for Completely Resected pN2 Non-small Cell Lung Cancer without Neoadjuvant Therapy. *Ann Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015; 21: 345—53.

3. Chen-Ping Hsieh, Ming-Ju Hsieh, Ching-Feng Wu et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who received neoadjuvant therapy and curative resection. *J Thorac Dis.* 2016; 8(7): 1477—86.

4. Lococo F., Sassorossi C., Nachira D. et al. Prognostic Factors and Long-Term Survival in Locally Advanced NSCLC with Pathological Complete Response after Surgical Resection Following Neoadjuvant Therapy. *Cancers.* 2020; 12(12): 3572.

5. Yong Soo Choi, Young Mog Shim, Jhngook Kim, Kwhanmien Kim. Recurrence-free survival and prognostic factors in resected pN2 non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardio-thoracic. Surg.* 2002; 22: 695—700.

6. Guglielmetti L. C., Schneiter D., Hillinger S. et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor for survival in pathologically proven N2 non-small cell lung cancer. *Swiss Med. Wkly.* 2021; 151: 20385.

7. Tamura M., Matsumoto I., Saito D. Lymph node ratio as a prognostic factor in patients with pathological N2 non-small cell lung cancer. *W. J. Surg. Onc.* 2016; 14: 295.

8. Coucago F., Montemucio S., Martin M. Prognostic factors in neoadjuvant treatment followed by surgery in stage IIIA N2 non small cell lung cancer: a multi institutional study by the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer (Spanish Radiation Oncology Society). *Clin. Translat. Oncol.* 2019; 21: 735—44.

9. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009; 45: 228—47.

10. Демидчик Е. Ю., Курчин В. П. Эффективность индукционной (неоадьювантной) химиотерапии комбинацией цисплатина и винорельбина у пациентов с немелкоклеточным раком легкого III (N2) стадии. *Онкологич. журн.* 2019; 3(51): 79—86. [Demidchik E. Ju., Kurchyn V. P. Efficacy of neoadjuvant polychemotherapy with combination of cisplatin and vinorelbine in patients with non-small cell lung cancer. *Onkologich. zhurn.* 2019; 3(51): 79—86. (in Russian)]

11. Демидчик Е. Ю., Курчин В. П. Комплексное лечение операбельных пациентов с немелкоклеточным раком легкого III(N2) стадии с неоадьювантной и адьювантной полихимиотерапией с использованием цисплатина и винорельбина. *Онкологич. журн.* 2021. 1(57): 44—9. [Demidchik E. Ju., Kurchyn V. P. Combined therapy of operable patients with N2 non-small lung cancer with neoadjuvant and adjuvant polychemotherapy on the basis of cisplatin and vinorelbine. *Onkologich. zhurn.* 2021. 1(57): 44—9. (in Russian)]

12. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. Stat. Ass.* 1958; 53: 457—81.

13. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother. Rep.* 1966; 50: 163—70.

14. Harrell F. E. rms: Regression Modeling Strategies. R package version R.5.0-0. 2018.

15. Therneau T. M. survival: Survival Analysis. R package version 2.42-3. 2018.

Поступила 23.08.2021.

Принята к печати 27.08.2021.

Г. А. СУЩЕНЯ, К. А. ШАРМАНОВА

АНАЛИЗ ПРИЧИН, ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ У ДЕТЕЙ

Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить причины возникновения отслойки сетчатки у детей, основные факторы их развития, определить механизмы неблагоприятных функциональных и морфологических исходов лечения на основании анализа отслойки сетчатки у детей Минского региона.

Материал и методы. Проанализированы данные медицинской документации, клинических исследований и динамического наблюдения 313 пациентов в возрасте старше 1 года до 18 лет с верифицированным диагнозом отслойки сетчатки, проходивших лечение на базе УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска и УЗ «Минская областная клиническая больница» в 2009—2019 гг.

Заключение. Наиболее частой причиной отслойки сетчатки у пациентов детского возраста (41, 5% от всех случаев) является травма глаза. Ретинопатия недоношенных — вторая по частоте причина детской отслойки сетчатки (27, 5%), врожденная патология составляет 24, 0%, миопическая рефракция высокой степени — 22, 0%. По этиологии рехматогенная отслойка сетчатки является самой распространенной — 58, 8%. Наибольшее количество отслойки сетчатки возникает у детей в подростковом возрасте, в 9—13 лет — 43,1% случаев, в возрасте 4—8 лет — 12,8%. Травматическое повреждение является лидирующим в возрасте 14—18 и 9—13 лет ($p=0,004$), врожденная патология и ретинопатия недоношенных — в возрасте до 3 лет ($p<0,001$). Роль аномалии рефракции увеличивается с возрастом и приобретает клиническую значимость к 9—13 и 14—18 годам ($p=0,008$). При всех видах отслойки сетчатки заболевание у мальчиков встречается чаще ($\chi^2=3,4$, $p=0,183$). Степень пролиферативной витреоретинопатии С фиксируется в 56,2% от всех случаев.

Ключевые слова: детская отслойка сетчатки, факторы риска, пролиферативная витреоретинопатия, лазерное лечение.

Objective. To study the causes of retinal detachment in children, the main factors of its development, determine the mechanisms of adverse functional and morphological treatment outcomes on the basis of the analysis of retinal detachment in children from Minsk region.

Material and methods. We analyzed the data of medical documentation, clinical studies and dynamic observation of 313 patients aged over one year to

18 years with a verified diagnosis of retinal detachment who were treated at the healthcare institution “4th city children’s clinical hospital” and “Minsk district clinical hospital” in the period of 2009—2019.

Conclusion. We have determined that the most common cause of retinal detachment in children (41.5% of all cases) is an eye injury. Retinopathy of prematurity is the second most common cause of retinal detachment in children — 27.5%, congenital pathology — 24.0%; high-grade myopic refraction — 22.0%. rhegmatogenous retinal detachment is the most common according to ethiology — 58.8%. The greatest number of retinal detachment occurs in children in adolescence in the period of 9—13 years — 43.1% of cases of the disease, in the period of 4-8 years — 12.8%. Traumatic injury is leading at the age of 14—18 and 9—13 years ($p<0.004$), congenital pathology and retinopathy of prematurity — at the age before 3 years ($p<0.001$). The role of refractive error is increasing with the age and getting clinical relevance by the age of 9-13 and 14-18 years ($p<0.008$). With all types of retinal detachment the disease is more common in boys ($\chi^2=3.4$; $p=0.183$). The degree of proliferative vitreoretinopathy is C-fixed in 56.2% of all cases.

Key words: retinal detachment in children, risk factors, proliferative vitreoretinopathy, laser treatment.

HEALTHCARE. 2021; 10: 71—77.

ANALYSIS OF THE CAUSES, DEVELOPMENT FACTORS AND ADVERSE OUTCOMES OF RETINAL DETACHMENT IN CHILDREN

G. A. Sushchenya, K. A. Sharmanava

Отслойка сетчатки у детей — уникальное по этиологии, анатомии и прогнозу заболевание. Дети с отслойкой сетчатки имеют более высокую частоту отслойки макулы, выраженную и агрессивную пролиферативную витреоретинопатию, хроническое течение и прогрессирующее ухудшение остроты зрения, кроме того, заболевание позднее диагностируется по сравнению с данной патологией у взрослых. Подходы

к лечению, которые обеспечивают удовлетворительные исходы у взрослых, могут оказаться неприемлемыми в педиатрической практике [2, 3].

Особенностью детской отслойки сетчатки является многофакторность триггерных механизмов. Практически невозможно выделить один монофактор, который оказывает наибольшее индуцирующее влияние в развитии отслойки

сетчатки. Наиболее вероятно развитие отслойки при наличии нескольких определяющих изменений в глазу и в организме в целом и пусковым триггером, таких как травма, периферическое воспаление оболочек глазного яблока, цитомегаловирусная инфекция, врожденная патология [1—3].

Распространенность детской отслойки сетчатки в среднем составляет 0,38—0,69 на 100 000 населения [1—3], для сравнения — 10,0—12,4 на 100 000 у взрослых [1, 2]. Многочисленные эпидемиологические исследования оценивают распространенность детской отслойки сетчатки в широких пределах: от 2 до 27,5% [3, 4] из-за различных методологических подходов, возрастного диапазона, продолжительности и типа, половой принадлежности, стадии, а также оценки, классификации [4, 5].

Конфигурация отслойки сетчатки у детей отличается от взрослых. Часто присутствуют демаркационные линии и макрокисты сетчатки, отражающие хронический процесс.

Материал и методы

Были изучены факторы риска, тенденции развития и причины прогрессирования отслойки сетчатки у детей на примере пациентов Минского региона. Сплошным методом изучена первичная медицинская документация 313 пациентов детского возраста (1—18 лет), проходивших

амбулаторное и стационарное лечение в УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска и УЗ «Минская областная клиническая больница» с верифицированным диагнозом отслойки сетчатки. Пациенты были разделены на группы в соответствии с поставленными задачами исследования. Анализируемый период, на протяжении которого пациенты включены в исследование, — 2009—2019 гг.

Для статистического анализа учитывался один (худший) глаз пациента. Общая демографическая характеристика группы приведена в табл. 1, 2.

Мальчиков было 197 (63,0%), девочек — 116 (37,0%), средний возраст детей — 13 [10—15] лет, среднее время послеоперационного наблюдения составило 62 [58—65] мес.

Пациенты разделены на группы по типу отслойки сетчатки: 1-я группа — регматогенная (n=184 (58,7%)); 2-я группа — ракциянная (n=105 (33,5%)); 3-я группа — экссудативная (n=24 (7,6%)).

Обследование пациентов выполнялось в соответствии с клиническими отраслевыми протоколами. Проводили стандартное офтальмологическое обследование с регистрацией остроты зрения, внутриглазного давления (БТМ или тонометрия по Маклакову), поля зрения (автоматической компьютерной периметрии), ультразвукового сканирования (А-, В-сканирование,

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов разного возраста

Исследуемый показатель	Возраст, лет				Всего детей
	1—3	4—8	9—13	14—18	
Общее количество	22 (7,0%)	40 (12,7%)	135 (43,1%)	115 (36,7%)	313 (100,0%)
Мальчики	11 (50,0%)	28 (70,0%)	90 (66,7%)	68 (59,1%)	197 (63,0%)
Девочки	11 (50,0%)	12 (30,0%)	45 (33,3%)	47 (40,9%)	116 (37,0%)

Таблица 2

Демографическая характеристика пациентов 1—3-й групп

Исследуемый показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Статистическая значимость различий
Возраст, лет	14 [12—16]	9 [5—13]	11 [6—15]	$H=53,9$, $p<0,001$
Пол: мальчики девочки	116 (63,0%) 68 (37,0%)	62 (59,0%) 43 (41,0%)	19 (79,2%) 5 (20,8%)	$\chi^2=3,4$, $p=0,183$

доплерометрия). Если пациент не мог адекватно участвовать в тестировании вследствие раннего возраста, оценивали реакцию слежения и фиксации взора. Помимо рутинных методов обследования, проводили осмотры периферических отделов сетчатки с фундус-линзой (трехзеркальной линзой Гольдмана), оптическую когерентную томографию (ОКТ) и фоторегистрацию.

В исследуемых группах динамическое наблюдение пациентов в послеоперационном периоде осуществлялось на протяжении 1 года после вмешательства в сроки 3, 6, 9 и 12 мес, далее — по необходимости. Каждый визит сопровождался тем же комплексом офтальмологического обследования, который проводился накануне операции или при первичном обращении, в дальнейшем — по клиническим показаниям.

В соответствии с требованиями, предъявляемыми к исследованиям в медицине, статистическая обработка осуществлялась на основе сформированной электронной базы данных, полученных в результате исследования, с использованием анализа в системе STATISTICA 10.0 (StatSoft). Результаты представлены в зависимости от нормальности распределения как в виде среднего значения (M) \pm стандартное отклонение (CO) и 95% доверительного интервала ($ДИ$), так и в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [$Q1$ — $Q3$], где Me — медиана; $Q1$ (25%) — квартиль; $Q3$ (75%) — квартиль).

Анализ количественных признаков с отличием от нормального распределения проводился непараметрическими методами с применением U -критерия Манна — Уитни и H -критерия Краскера — Уоллиса, коэффициента z' значения для множественных сравнений. Для сравнения качественных показателей в исследуемых группах использовали критерий χ^2 и критерий Фишера. Темп прироста рассчитывали по формуле:

$$T = \frac{Y_n - Y_{n-1}}{Y_{n-1}} \times 100,$$

где Y — показатель (абс.), n — исследуемый период, 100 — коэффициент пересчета в проценты.

Для оценки влияния факторов применяли методику, основанную на расчете отношения шансов. Данные представляли в виде отношения шансов ($ОШ$) и его доверительного интервала ($\pm 95,5\%$ $ДИ$).

Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Разделение по этиологии детской отслойки сетчатки при анализе 313 случаев заболевания у детей Минского региона за 10-летний период было следующим:

- регматогенная отслойка сетчатки (РОС) выявлена у 184 (58,8%) детей. Причиной возникновения была травма, миопия, X-сцепленный ретиношизис и вероятный синдром Стиклера;
- тракционная отслойка сетчатки (ТОС) установлена у 105 (33,5%). Она была связана с ретинопатией недоношенных, первично персистирующим стекловидным телом (ППСТ) или семейной экссудативной витреоретинопатией (СЭВРП);
- экссудативная отслойка сетчатки (ЭОС) диагностирована у 24 (7,7%) детей.

Таким образом, регматогенная отслойка сетчатки является наиболее распространенным видом данной патологии у детей. Она была диагностирована в 58,8% глаз относительно 33,5% тракционной ($\chi^2=40,1$; $p < 0,001$) и 7,7% экссудативной ($\chi^2=184,3$; $p < 0,001$).

Период времени между первыми визуальными симптомами и диагнозом отслоения сетчатки составлял в среднем 9,6 нед, часто первым проявляющимся симптомом была утрата зрения (36,3% пациентов). У 40,2% пациентов отслойка сетчатки была обнаружена при профосмотре.

В исследуемых группах детей имелись существенные различия клинических данных. Анализируемые показатели приведены в табл. 3.

Анализ показал, что РОС диагностировалась в 1,7 раза чаще ТОС и в 7,6 раза чаще, чем ЭОС. Помимо этого, ТОС наблюдалась в более раннем возрасте — 9 [5—13] лет, чем у пациентов с РОС — 14 [12—16] и ЭОС — 10,5 [6—14,5] соответственно ($H=53,9$; $p < 0,001$).

Пациенты с ТОС имели наиболее длительный интервал от момента возникновения до хирургического лечения — 30 [17—48] сут относительно РОС — 18 [14—35] сут ($H=21,6$; $p < 0,001$).

Максимальная лучшая корригированная острота зрения (МЛКОЗ) выше 0,1 при обращении коррелировала с окончательной МЛКОЗ ($p < 0,001$). Частота получения окончательного

Клиническая характеристика глаз пациентов с отслойкой сетчатки

Показатель	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа	Влияние	Статистическая значимость различий
Возраст, лет	14[12—16]	9[5—13]	11[6—15]	H=53,9 p<0,001	Z _{A-B} =7,2, p<0,001; Z _{A-C} =2,9, p<0,001
Пол: мальчики девочки	116 (63,0%) 68 (37,0%)	62 (59,0%) 43 (41,0%)	19 (79,2%) 5 (20,8%)	$\chi^2=3,4$ p=0,183	—
ПЗО глазного яблока, мм	25,4 [24—28]	24,3 [23,0—25,7]	23,18 [23,0—31,0]	H=19,6 p<0,001	Z _{A-B} =3,5, p=0,002; Z _{A-C} =3,2, p=0,004
Рефракция (сферический эквивалент, дптр.)	-6,25 [-9,0 — -3,5]	-5,0 [-7,25 — -2,25]	-1,5 [-5,0 — -1,0]	H=6,1 p>0,05	—
Время до операции, сут	18 [14—35]	30 [17,5—48]	30,5 [21—45]	H=21,6 p<0,001	Z _{A-B} =2,7, p=0,002; Z _{A-C} =4,2, p<0,001
Острота зрения (МЛКОЗ) при обращении	0,08 [0,02—0,7]	0,02 [0,00—0,1]	0,03 [0,00—0,1]	H=22,8 p<0,001	Z _{A-B} =4,5, p<0,001; Z _{A-C} =2,4, p=0,004
Острота зрения (МЛКОЗ) при последнем обращении	0,3 [0,1—0,8]	0,05 [0,001—0,2]	0,00 [0,00—0,2]	H=42,8 p<0,001	Z _{A-B} =5,9; p<0,001 Z _{A-C} =3,9; p<0,001
Количество операций	2 [1—3]	2 [1—3]	2 [1—3]	H=0,1 p=0,9	—
Срок наблюдения, мес	60 [57—64]	68 [62—68]	64 [61—68]	H=74,9 p<0,001	Z _{A-B} =8,4, p<0,001; Z _{A-C} =3,3, p=0,002

Примечание: ПЗО — переднезадняя ось; МЛКОЗ — максимальная лучшая корригированная острота зрения.

МЛКОЗ более 0,1 была ниже при ТОС по сравнению с РОС (H=42; 8, p<0,001).

Распределение детей по возрасту было следующим: наибольшее количество случаев отслойки сетчатки наблюдалось у детей в возрасте 9—13 лет — 135 глаз, или 43,1% случаев заболевания. В возрасте 4—8 лет было зарегистрировано 40 (12,8%) случаев. Темп прироста количества детей с отслойкой сетчатки в возрасте 4—8 лет составил 81,8% по сравнению с возрастной группой 1—3 года ($\chi^2=5,8$; p=0,016). Темп прироста в возрастной группе 9—13 лет по сравнению с группой 4—8 лет составил 237,5% ($\chi^2=71,6$; p<0,001).

Гендерное распределение в возрастных группах было 37,0 : 63,0%.

Таким образом, у мальчиков заболевание встречается достоверно чаще ($\chi^2=41,9$; p<0,001).

Для РОС, как и для ТОС, характерна полиэтиологичность и сочетание нескольких патологий в одном глазу. Распределение глаз с офтальмологической патологией и установленной РОС приведено в табл. 4.

Таким образом, в глазах детей с РОС были отмечены разрывы сетчатки в 93,4% случаев ($\chi^2=208,6$; p<0,001), ВХРПДС — в 61,4% ($\chi^2=20,1$; p<0,001), травма в анамнезе — в 48,9% случаев ($\chi^2=10,0$; p=0,002).

Таблица 4

Офтальмологическая патология у детей с верифицированным диагнозом РОС

Патология	Глаз	Статистическая значимость различий
Травма	90 (48,9%)	$\chi^2=10,0;p=0,002$
РН	12 (6,5%)	$\chi^2=98,3;p<0,001$
ВХРПДС	113 (61,4%)	$\chi^2=20,1;p<0,001$
Увеит	27 (14,7%)	$\chi^2=1,7;p=0,192$
Миопия (>6,5D)	58 (48,3%)	$\chi^2=4,1;p=0,126$
Тракционный синдром	36 (19,6%)	$\chi^2=114,3;p<0,001$
Разрывы	170 (93,4%)	$\chi^2=208,6;p<0,001$
Ретиношизис	23 (6,5%)	$\chi^2=98,3;p<0,001$
ПВРПС	70 (38,0%)	$\chi^2=60,0;p<0,001$
Изменения витриума	59 (32,0%)	$\chi^2=7,4;p=0,006$

Примечание: ВХРПДС — витреохориоретинальная периферическая дистрофия сетчатки; ПВРПС — полиферативная витреоретинопатия в стадии С.

Для анализа ретинальных изменений выделены следующие патологии: ВХРПДС, предразрыв сетчатки, отрыв (диализ) сетчатки от зубчатой линии, множественные разрывы. Клапанный, гигантский разрыв, подковообразный, дырчатый и «с крышечкой» были объединены как одиночный разрыв. Данные представлены в табл. 5.

Таким образом, для травматического повреждения характерны единичные ретинальные разрывы, которые выявлены в 53,8% глаз, и диализы ретины, которые выявлены при РОС с травмой в анамнезе (15,2% глаз). При РОС с миопией выше 6,5D самыми распространенными были единичные разрывы — в 60,3% глаз, а также наличие ВХРПДС — в 86,2%. Для РОС,

связанной с РН, характерны единичные разрывы (58,3%) и предразрывы (66,7%), ВХРПДС в зоне демаркации (75,0%), диализы не определялись. При увеитах и врожденной патологии (определены как «другая этиология») и наличии диализа ретины нельзя было исключить травматический характер повреждения.

Тракционный механизм присутствует при каждом типе отслойки сетчатки из-за особенностей течения пролиферативных процессов в глазу ребенка. Поэтому к категории ТОС у детей относят отслойки с выраженным преимущественным витреальным компонентом без наличия разрывов ретины при РН, СЭВРП, ПССП и другой врожденной патологии. В эту группу отнесены ДОС при увеитах, при формировании

Таблица 5

Ретинальная патология у детей с верифицированным диагнозом РОС

Этиология	Разрыв сетчатки			Предразрыв	ВХРПДС
	одиночный	множественные	диализ		
РОС, n=184	99 (53,8%)	41 (22,3%)	28 (15,2%)	89 (48,9%)	113 (61,4%)
Травма, n=89	39(43,8%)	15 (16,9%)	24 (26,9%)	48 (53,9%)	42 (47,1%)
МВС, n=58	35 (60,3%)	22 (37,9%)	1 (1,7%)	22 (37,9%)	50 (86,2%)
РН, n=12	7 (58,3%)	4 (33,3%)	—	8 (66,7%)	9 (75,0%)
Другая, n=25	18 (72,0%)	—	3 (12,0%)	11 (44,0%)	12 (48,0%)

Примечание: МВС — миопия высокой степени; РН — ретинопатия недоношенных.

выраженных фиброзных изменений стекловидного тела, некоторые травматические ДОС.

Распределение патологических изменений сетчатки и стекловидного тела у детей с установленным диагнозом ТОС приведено в табл. 6.

Из этого следует, что разрывы были обнаружены в 13,7% случаев при отслойке сетчатки с преимущественным тракционным механизмом, в основном при травматических и поздних отслойках при РН ($\chi^2=135,8$; $p<0,001$). ПВРС определялась в 81,9% случаев ($\chi^2=42,3$; $p<0,001$), фиброзные или геморрагические изменения стекловидного тела имелись в 44,8% глаза и отмечались преимущественно при контузионных отслойках и при РН в виде персистирующих гемофтальмов. Витреоретинальные тракции были выявлены в 91,4% ($\chi^2=139,4$; $p<0,001$) случаев.

В группу ЭОС отнесены случаи отслойки сетчатки при ретините Коатса, периферическом увеите, цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), ВИЧ, острой ВЭБ-инфекции. При первичном обращении острота зрения у детей колебалась от 1,0 до 0. Следует отметить, что при наличии уже пониженной остроты зрения отмечается четкая тенденция к постепенному прогрессированию утраты зрительных функций вплоть до полной слепоты (5 пациентов), у 2 пациентов в исходе заболевания был зарегистрирован исход как *Phthisis bulbi*. Из 24 случаев ЭОС у 17 детей был верифицирован ретинит Коатса.

На конечную остроту зрения и анатомический результат оказывает влияние степень во-

влечения макулярной зоны до оперативного лечения в патологический процесс. Всего при обращении было выявлено 106 глаз с сохранением интактной макулярной зоны, что составляло 33,9%, в 207 (66,1%) глазах макула была отслоена. Таким образом, для отслойки сетчатки у детей характерно вовлечение макулярной зоны в патологический процесс ($\chi^2=65,2$; $p<0,001$) в 2 (1,95) раза чаще, чем ее сохранение. Причина патологической вовлеченности макулы — позднее обращение.

При анализе этого показателя отмечается следующее соотношение: РОС — в 41,3% (76 глаз) макула — on, 58,7% (108 глаз) — off; ТОС — 21,0% (22 глаза) и 79,0% (83 глаза); ЭОС — 33,3% (8 глаз) и 66,7% (16 глаз).

При первичном обращении ПВРП в стадии С была наиболее распространенной и выявлена в 176 (56,2%) глазах ($\chi^2=60,0$, $p<0,001$). Связано это с высокой активностью пролиферативных процессов, а также с длительным сохранением высокой остроты зрения при наличии уже клинически значимых патологических изменений, с особенностями строения стекловидного тела и его адгезией к сетчатке. Степени А и В, более благоприятные в отношении успешного лечения, в сумме были диагностированы в 43,8%. Степень В была в 92 (29,4%) глазах ($\chi^2=27,8$; $p<0,001$); степень А — в 45 (14,4%) глазах ($\chi^2=16,9$; $p<0,001$). Степень С преобладала во всех группах, но во 2-й группе имела самые высокие показатели — 86 (81,9%) глаз ($\chi^2=19,6$; $p<0,001$).

Таблица 6

Офтальмологическая патология у детей с верифицированным диагнозом ТОС

Патология	Количество глаз	Статистическая значимость различий
Травма	39 (37,1%)	$\chi^2=1,3$; $p=0,262$
РН	73 (69,5%)	$\chi^2=140,2$; $p<0,001$
ВХРПДС	42 (40,0%)	$\chi^2=7,3$; $p=0,006$
Увеит	19 (18,3%)	$\chi^2=0,2$; $p=0,669$
Тракционный синдром	96 (91,4%)	$\chi^2=139,4$; $p<0,001$
Разрывы	14 (13,7%)	$\chi^2=135,8$; $p<0,001$
Ретиношизис	34 (32,4%)	$\chi^2=9,8$; $p=0,002$
ПВРС	86 (81,9%)	$\chi^2=42,3$; $p<0,001$
Изменения витриума	47 (44,8%)	$\chi^2=2,8$; $p=0,097$

Таким образом, самой распространенной в процентном соотношении по механизму развития была РОС — 58,8% глаз. Наибольшее количество случаев отслойки сетчатки выявлено у подростков в возрасте 9—13 лет— 135 (43,1%) глаз. Темп прироста количества детей с отслойкой сетчатки в возрасте 4—8 лет составил 81,8% по сравнению с возрастной группой 1—3 года. Темп прироста в возрастной группе 9—13 лет по сравнению с группой 4—8 лет составил 237,5%. Соотношение мальчиков к девочкам — 63,0 : 37,0%. При всех видах отслоек сетчатки заболевание у мальчиков встречалось чаще. ТОС наблюдалась в более раннем возрасте — 9 [5—13] лет, чем у пациентов с РОС. Причинами неудовлетворительных результатов лечения отслойки сетчатки у детей были: вовлечение макулярной зоны в патологический процесс, ПВРП в стадии С, исходно низкая острота зрения при обращении. МЛКОЗ более 0,1 при обращении статистически достоверно коррелировала с окончательной МЛКОЗ ($p < 0,001$).

Контактная информация:

Суценыя Галина Анатольевна — врач-офтальмолог высшей категории.
Минская областная детская клиническая больница.
Агр. гор. Лесной, 40, 223040, Минский р-н.
Сл. тел. +375 17 265-17-07.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Г. А. С.
Сбор и обработка материала: Г. А. С.
Статистика и обработка данных: Г. А. С.
Написание текста: Г. А. С., К. А. Ш.
Редактирование: К. А. Ш.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wenick A. S., Baracano D. E. *Evaluation and management of pediatric rhegmatogenous retinal detachment. Saudi J. Ophthalmol.* 2012; 26(3): 255—63.
2. Kocak N., Saatci A. O., Ilhan H. D. et al. *Pediatric silicone oil surgery. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2006; 43(6): 353—7.
3. D'Amico D. J. *Clinical practice. Primary retinal detachment. N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2346—54.
4. *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (2003) Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch. Ophthalmol.* 121: 1684—94.
5. Fivgas G. D., Capone A. Jr. *Pediatric rhegmatogenous retinal detachment. Retina.* 2001; 21(2): 101—6.

Поступила 26.08.2021.

Принята к печати 27.08.2021.



Мудрые мысли знаменитых врачей

Диагноз. Прогноз. Клиническое мышление

♦ *Настойчивое и умелое собирание анамнеза является иногда решающим в успехе врача.*

В. Беганьский

♦ *Надо так же хорошо знать жалобы, переживания и изменения характера больного, как и результаты исследования его болезни, чтобы поставить правильный диагноз и прогноз, и вообще для того, чтобы заниматься врачебным делом.*

Г. Бергман

♦ *Цель медицины — действие, а не ожидание. Опасность ошибиться в диагнозе всегда велика; но еще опасней рисковать жизнью больного, оставив его без лечения.*

К. Бернар

♦ *Диагноз больного — есть высшая стадия, творческая часть диагностического процесса.*

♦ *Наблюдая больного, необходимо помнить, что диагноз больного есть более или менее вероятная гипотеза, которую необходимо постоянно проверять; могут явиться новые факты, которые могут изменить диагноз или увеличить его вероятность.*

С. П. Боткин

♦ *Диагноз — краткое врачебное заключение о сущности заболевания и состояния больного, выраженное в терминах современной медицинской науки.*

♦ *Крайне неправильно, деонтологически недопустимо начинать врачебный прием не с установления человеческого контакта с больным, а с предварительного просмотра рентгенограммы, результатов анализов.*

♦ *Первая же встреча врача и пациента — всегда многозначительное событие для обоих. Врач, беседуя с больным, всматривается в его лицо,*

анализирует его речь, воспринимает облик человека в целом. Эта встреча подчинена первой врачебной установке — распознаванию страдания по главным жалобам, чертам лица, поведению больного.

♦ *На правильный анамнез оказывают влияние особенности личности и установка пациента: один слепо верит каждому слову врача, другой относится скептически, а иногда презрительно и даже враждебно... Напомним, что умение слышать — не простое пожелание: иногда мы слушаем, но не слышим, смотрим, но не видим.*

♦ *Нередко на практике переход от симптома к диагнозу происходит сразу благодаря логическому скачку, основанному на догадке, памяти, врачебном опыте... Этот процесс часто совершается бессознательно.*

♦ *При распознавании болезней по сходству, по аналогии в больном воспринимают и узнают те явления, которые уже известны из книг и личных наблюдений, — процесс, носящий в психологии название перцепции... Этот элементарный способ может дать в лучшем случае только название болезни, но не познание данного больного.*

В. Х. Василенко

♦ *Хорошо собранный анамнез — это половина диагноза.*

В. И. Глинчиков

♦ *Собирание анамнеза является сложной задачей и предъявляет высокие требования к логическому мышлению и опыту врача.*

Гуго Глязер

♦ *Сколько бы вы... ни выслушивали и ни выстукивали, вы никогда не станете безошибочно определять болезнь, если не прислушаетесь к показаниям самого больного.*

♦ *Необходимость семиотики как отдельной науки ясна с первого взгляда: врачу встречаются собственно не болезни, а болезненные явления и уже из последних логически слагается в его голове понятие о болезни, ее определение.*

Г. А. Захарьин

♦ *Диагноз должен быть обоснован клинической логикой, сформулирован четко, с полной анатомической и функциональной характеристикой основного заболевания, его осложнений и сопутствующих заболеваний. В диагнозе должна быть отражена не случайная, а строго патогенетическая связь отдельных диагностических рубрик.*

♦ *Опрос больного (анамнез) не только не потерял своего значения, но на фоне подавляющей врачебное мышление всеобъемлющей техники приобретает за последнее время все большую важность в деятельности мыслящего врача.*

♦ *Классические («старые») физические методы исследования больного должны оставаться для врача главными.*

♦ *Некоторые пытаются прятать неумение разобраться в подлинной нозологии за синдромной диагностикой.*

И. А. Кассирский

♦ *Диагноз больного надо понимать не как наклеенный на больного диагностический ярлык, а как стройное здание, охватывающее все проявления, все этапы и все вариации того сложного эксперимента, который делает патология над человеческим организмом.*

♦ *Диагноз не является стабильным ярлыком, обозначающим наименование болезни органа. Диагноз изменчив вследствие появления новых признаков; диагноз вариабелен согласно эволюции болезни и ее различных этапов; диагноз сложен и продолжителен благодаря присоединяющимся и осложняющим процессам.*

♦ *Диагноз напоминает киноленту, которая неодинаково и различно раскрывается благодаря тому обстоятельству, кто в данный момент ее разворачивает, ...диагноз индивидуален и по отношению к больному, и по отношению к врачу.*

♦ *В симптоматологии каждого случая мы должны различать симптомы действия и симптомы противодействия. Последние складываются преимущественно из защитных и компенсаторных факторов... Этими моментами, в сущности говоря, и определяется индивидуальная картина болезненного процесса.*

♦ *Клиническая медицина... требует от врача знания огромного количества фактов... Факты черпаются главным образом из той обширной области медицины, которая называется семиотикой.*

♦ *Семиотика определяет диагноз и прогноз; она же указывает основные пункты нашего поведения к постели больного в смысле профилактики и терапии. Поэтому мы считаем семиотику главнейшим субстратом и содержанием клиники внутренних болезней.*

♦ *Важнейшим элементом клинического наблюдения является знание течения болезни или его эволюции... Большинство болезней имеет волнообразное циклическое течение, т.е. мы видим смену рецидивов и ремиссий.*

М. П. Кончаловский

♦ *Тщательное изучение наблюдений с последующим дедуктивным заключением — таково мое врачебное кредо.*

Рене Леруи

♦ *Надо отказаться от бесконечных и самых разнообразных обследований в погоне за точным анатомическим диагнозом. Есть какой-то предел сомнениям в диагнозе... Очень нередки такие ситуации, когда врач должен сознаться, что имеются границы возможности диагностики.*

А. Т. Лидский

♦ *Первое — надо познать болезнь, ибо познание болезни есть уже половина лечения.*

М. Я. Мудров

♦ *Будем выслушивать сердце и стетоскопом, и ухом... Мы будем вознаграждены большим количеством данных... большей способностью и возможностью вовремя прийти на помощь к заболевшему сердцу, этому благородному, верному и часто до глубокой старости неутомимому работнику человеческого организма.*

В. П. Образцов

♦ *Я рассматриваю больного с точки зрения самого заболевания и с точки зрения фона, на котором заболевание протекает. Этот «фон» и есть индивидуальное распознавание больного, индивидуальная диагностика.*

В. А. Опель

♦ *Врач, который не может хорошо собрать анамнез, и пациент, который не может его*

рассказать, находятся в опасности: первый — от назначения, а второй — от применения неудачного лечения.

П. Уайт

♦ *Так называемые субъективные показания столь же объективны, как и всякие другие для того, кто умеет их понимать и расшифровывать.*

А. А. Ухтомский

♦ *Врач узнает болезнь, как узнают человека при встрече, нисколько не детализируя логики этого узнавания. Психологическая операция ускользает от нашего контроля.*

Н. Фиссенже

♦ *Каждый диагноз, который ставит врач, является, в конечном счете, дифференциальным диагнозом, т.е. взвешиванием каждого отдельного симптома, оценкой и дифференциацией его.*

♦ *Цель дифференциальной диагностики — выявить, выражением какой известной нозологической единицы служат данные проявления болезни и соответственным образом описать их.*

Р. Хегглин

♦ *Диагноз не есть нечто законченное, так как заболевание является не состоянием, а процессом. Диагноз не есть однократный, временно ограниченный акт познания. Диагноз динамичен: он развивается вместе с развитием болезненного процесса, с ходом и течением заболевания.*

М. В. Черноруцкий

♦ *Без знакомства со всей предшествующей жизнью больного врач не сумеет использовать такое мощное средство лечения как психотерапия.*

Б. С. Шкляр

Подготовил Ю. К. Абаев

Адрес редакции:

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

Подписные индексы:

для организаций – 749122,
для индивидуальных подписчиков – 74912

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

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

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 04.10.2021. Тираж 1112 экз. Заказ
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.