

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974)



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

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

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

**Исполняющая обязанности главного редактора**

Лариса Александровна ФЕДОТОВА

**Редакционная коллегия:**

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

**Зам. гл. редактора**  
Ю. К. АБАЕВ

**Редакционный совет:**

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



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
OF THE REPUBLIC OF BELARUS  
FOUNDATION

№ 2(887)/2021

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

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

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



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

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

**Editorial board:**

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

**Deputy Chief Editor**  
Yury K. ABAYEV

**Executive Secretary**

**Editorial council:**

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

*От редакции* ..... 4

*Editorial note*

### Клиническая медицина

### Clinical Medicine

**Долголикova А. А., Губерская М. П., Ефимов Д. Ю., Садовский Д. Н., Калачик О. В.**  
Комплексная терапия рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у реципиентов почечного трансплантата в периоде постменопаузы ..... 5

**Dolgolikova A. A., Guberskaya M. P., Efimov D. Yu., Sadouski D. N., Kalachyk O. V.** Comprehensive therapy of recurrent urinary tract infections among postmenopausal transplant recipients

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

### Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Мигаль Т. Ф., Колядич Ж. В., Тризна Н. М., Евмененко А. А., Поляков С.Л.** Пути повышения эффективности ранней диагностики опухолей головы и шеи ..... 13

**Migal T. F., Kaliadzich Zh. V., Trizna N. M., Evmenenko A. A., Polyakov S. L.** Ways to improve early diagnosis of head and neck cancer

### Лекции и обзоры

### Lectures and Reviews

**Строцкий А. В.** Варикоцеле ..... 21  
**Чистый А. А., Пикирения И. И., Щерба А. Е., Руммо О. О.** Классификация сосудистых аллогraftов ..... 32  
**Мохорт Т. В., Карлович Н. В.** Изменения классификации сахарного диабета и современные подходы к диагностике ..... 38

**Strotski A. V.** Varicocele  
**Chisty A. A., Pikirenia I. I., Shcherba A. E., Rummo O. O.** Vascular allografts classification

**Mokhort T. V., Karlovich N. V.** Changes in diabetes mellitus classification and modern approaches to diagnosis

### Обмен опытом

### Sharing Experience

**Андреева Н. Л., Ешенко А. В.** Ведение беременности при раке щитовидной железы ..... 48  
**Хурса Р. В.** Самостоятельный мониторинг артериального давления с использованием запястного устройства: новые возможности ..... 56

**Andreyeva N. L., Yeshenka A. V.** New approaches to managing pregnancy in thyroid cancer  
**Khursa R. V.** Self-monitoring of blood pressure using wrist device: new opportunities

### Срочные публикации

### Urgent Publications

**Дудинский А. Н., Гарелик П. В.** Опыт лечения впервые возникших и рецидивных послеоперационных вентральных грыж ..... 66

**Dudzinski A. N., Garelik P. V.** Modern opportunity for treatment of incisional and recurrent hernias

### Съезды, конференции, совещания

### Congresses, Conferences, Meetings

Резолюция международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», 19–20 ноября 2020 г. .... 72

Resolution of International scientific and practical conference "Health and Environment" November 19—20, 2020

### История медицины

### History of Medicine

О призвании врача ..... 76

About doctor's mission

### **Дорогие коллеги!**

Несмотря на впечатляющие успехи и достижения, в XXI век медицина вошла с большим грузом нерешенных проблем. Главная — утрата гуманистического содержания. Наблюдается феномен «отчужденности» — медицина, цель которой сохранять здоровье и лечить человека, отдаляется от него. Сближение если и происходит, то не медицины и пациента, а медицины и болезни, что находит свое выражение в том, что врач лечит болезнь, а не больного. Пациент из субъекта превратился в объект, из цели — в средство для решения проблем клинической медицины. Врач не занимается личностью пациента, а лишь «ремонтирует отдельные неправильно работающие органы» его тела. Взгляд на человека как на биологический организм, без учета духовной составляющей стал преобладающим.

Истоки феномена «отчужденности» берут начало в XVII веке. В период становления европейской науки Нового времени, в рамках ключевых дисциплин естествознания, таких как физика, химия, биология, естественнонаучный подход служил углублению научных знаний, однако в медицине он сужал взгляд на человека, оставляя за его пределами такую важную сферу человеческого бытия, как духовность. Следствием пренебрежения гуманитарными аспектами познания человека является техницизм мышления, обусловленный парадигмой, утвердившейся со времен Р. Декарта (1596—1650) — «всякое знание должно быть обоснованным, то есть сведенным к знанию, которое истинно в силу своей очевидности, а для достижения этого достаточно сложное расчленил на простые составляющие». Медицина, следуя этой методологии, «разделила» человека на органы, сделав их объектом исследования, «потеряв» при этом самого человека. Ситуация напоминает ребенка, который разобрал игрушку, а собрать не может, ибо не знает принцип, на основе которого она устроена. Так и медицина, «разобрав» человека на органы, обратное «собрать» не может. Нет общей теории, которая позволила бы «ухватить» его в целостности.

«Разделение» человека потребовало создания технологий для диагностики и лечения патологии органов, на овладение которыми и направлены усилия врача. Тем самым, врачевание из искусства превратилось в ремесло, а врач из мастера — в технолога, на подготовку которого и сориентировано медицинское образование. При этом лечение сводится к нормализации различных параметров организма медикаментозными и хирургическими методами и не зависит от личности врача. Техноцизм медицины стал настолько очевиден, что является азбучной истиной не только для студентов, и от ученого можно услышать: «Сегодня все решают технологии — личность врача должна отойти в сторону».

В контексте естественно-научного подхода человек утрачивает свою духовную сущность и это не просто лишает стимула развитие нравственной составляющей медицины. Взаимосвязь духовного и телесного не разрывается и в патологических процессах, что всегда было элементом обыденного опыта и признается научной медициной (психосоматические болезни). «Плачет» мозг, а «слезы» — в сердце, желудке, кишечнике» (Р. А. Лурия). Возникает вопрос: медицина наука естественная или гуманитарная? Казалось бы, ответ очевиден, но если объект медицины — человек как единое целое вместе с духовной составляющей, то почему это — наука естественная? А где психология? Ведь страдание тела — это и страдание души. Однако психология не является фундаментальной дисциплиной медицинского образования. Хорошо еще, что будущие врачи изучают психиатрию. Любопытный факт из истории одного медицинского вуза: каждую группу студентов заведующий кафедрой психиатрии встречал словами: «Наконец-то вы пришли на кафедру, которой медицинский вуз отличается от ветеринарного». Но психиатрия все же не психология.

Ситуация может измениться, если медицину считать наукой не только естественной, но и гуманитарной. Тогда объектом становится пациент не только как организм, но и как личность. Смена объекта требует изменения методологии. В отличие от врача-естественника, нацеленного на овладение практикой инженерного типа, врач-гуманитарий ориентируется на ситуацию, где нет двух пациентов, у которых болезнь протекала бы одинаково. Гуманитарная установка подчеркивает мощную терапевтическую роль деонтологического фактора — зависимость результатов лечения от духовной культуры врача и умения общаться с больным. («О призвании врача», с. 76—80)

Научная медицина, совершенствуя органокалистический подход к лечению болезней и замыкаясь в рамках естественно-научных дисциплин, все больше заходит в методологический тупик. Необходима теория, объектом которой является человек не только как природный объект, а как личность, лечение которой является уникальной ситуацией. Построение такой теории возможно на основе сближения фундаментальных естественно-научных дисциплин, психологии и философской антропологии.

Зам. главного редактора  
профессор



Ю. К. Абаев



<sup>1</sup>А. А. ДОЛГОЛИКОВА, <sup>2</sup>М. П. ГУБЕРСКАЯ, <sup>2</sup>Д. Ю. ЕФИМОВ, <sup>2</sup>Д. Н. САДОВСКИЙ, <sup>2</sup>О. В. КАЛАЧИК

## КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У РЕЦИПИЕНТОК ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В ПЕРИОДЕ ПОСТМЕНОПАУЗЫ

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

<sup>2</sup>Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

*Инфекционные осложнения остаются основной причиной заболеваемости и смертности среди реципиентов почечного трансплантата. Частота возникновения инфекции мочевыводящих путей (ИМП) после трансплантации почки (ТП) достигает 75%. Возраст, женский пол и замедленная функция почечного аллографта относятся к независимым факторам риска рецидивирования ИМП. В настоящее время наблюдается увеличение среднего возраста реципиентов трансплантата почки, растет количество женщин в периоде постменопаузы как в листах ожидания, так и после ТП. Реципиенты женского пола в периоде постменопаузы с рецидивирующими ИМП после ТП, особенно вызванными бактериями с мультирезистентностью к антибиотикам, составляют большую и растущую группу пациентов с практически недостижимой ремиссией.*

**Цель исследования.** Разработать эффективную схему комплексной терапии ИМП у реципиенток трансплантата почки в периоде постменопаузы.

**Материал и методы.** 45 женщин в периоде постменопаузы с рецидивирующими ИМП после ТП были рандомизированы на 3 группы по 15 человек в каждой в зависимости от проводимой схемы терапии: 1-я группа реципиенток получала терапию согласно результатам бактериологического посева на чувствительность к антибиотикам; 2-я группа — курс фосфомицина с поливалентным пиобактериофагом с последующим приемом фуразидина; 3-я группа — комплексную схему, состоящую из фосфомицина с бактериофаготерапией, а также комплексный пробиотический препарат и местную терапию эстриолом.

**Результаты.** *Escherichia coli* была возбудителем в 55% случаев рецидивирующих ИМП, в 35% выделена *Klebsiella pneumoniae*, в 10% — *Enterobacter spp.* *Klebsiella pneumoniae* характеризовалась наиболее высокой частотой множественной резистентности к антибиотикам. Первый эпизод ИМП наблюдался в среднем на 16-й [8,5; 42] неделе после ТП. Общее количество эпизодов ИМП в год после проведенного лечения варьирует от 7 [5; 8] в контрольной группе до 0 [0; 0] в группе реципиенток, получавших комплексную терапию рецидивирующей ИМП ( $p < 0,001$ ), у 13 из 15 пациенток этой группы в период наблюдения была достигнута длительная ремиссия.

**Заключение.** Частое использование антибактериальных препаратов в лечении пациентов с рецидивирующими ИМП приводит к развитию множественной лекарственной устойчивости, а также обуславливает развитие дисбиоза. Иммуносупрессивное состояние, частое применение антибиотиков, дисбактериоз кишечника, а также снижение вагинального pH образуют порочный круг. Комплексная схема терапии рецидивирующей ИМП, включающая фосфомицин, эффективный в отношении значительного количества грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, вместе с бактериофаготерапией, а также комплексным пробиотическим препаратом и местной терапией эстриолом достоверно снижает количество ИМП у реципиенток после ТП в периоде постменопаузы.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, реципиентки почечного трансплантата в постменопаузе.

*Infectious complications remain a major cause of morbidity and mortality among the renal transplant recipients. The prevalence of urinary tract infections (UTIs) after kidney transplantations (KT) reaches 75%. Older age, female gender, and delayed graft function are among the independent risk factors for recurrent UTI in renal transplant recipients. Currently, the mean age of kidney transplant recipients increase is observed including a rise in the number of women in postmenopausal period both in waiting lists and after kidney transplantation. Postmenopausal women with recurrent UTIs after KT especially those caused by multidrug antibiotic resistant (MDR) bacteria form a large and growing up group of patients with almost unachievable remission.*

**Objective.** To develop the efficient treatment schemes for managing recurrent UTIs in postmenopausal female transplant recipients.

**Materials and methods.** 45 postmenopausal renal transplant recipients with recurrent UTIs were prospectively randomized into 3 groups (15 women in each group) depending on the treatment regimen. Group 1 of recipients received antibiotics according to the urine culture, Group 2 — a fosfomycin course with polyvalent pyobacteriophage followed by furazidine, and Group 3 — comprehensive therapy consisting of a fosfomycin course with polyvalent pyobacteriophage and probiotic supplemented in combination with estrogen treatment delivered vaginally.

**Results.** *Escherichia coli* was the responsible pathogen for recurrent UTIs in 55% of cases. Other causative organisms included *Klebsiella pneumoniae* (35%) as well as *Enterobacter* spp. (10%). The rate of resistance to all tested antibiotics was the highest in *Klebsiella pneumoniae*. The first episode of UTI occurred at the 16th [8.5; 42] week after KT. The total number of UTI episodes (per year) after treatment varied from 7 [5; 8] in the reference group to 0 [0; 0] at the treatment group delivered the comprehensive therapy ( $p < 0.001$ ) — 13 of 15 patients achieved a long-term remission during the observation period.

**Conclusion.** Frequent antibiotic usage often causes MDR as well as results in intestinal dysbacteriosis. Immunosuppression state, frequent antibiotic usage, intestinal dysbiosis and vaginal pH declining in addition form a pathogenic vicious circle. Complex usage of fosfomycin that remains active against a considerable proportion of MDR gram-negative bacteria with bacteriophages, estrogen treatment and long-term probiotic supplement may reduce the UTI frequency in postmenopausal women after KT.

**Key words:** kidney transplantation, recurrent urinary tract infection, postmenopausal kidney transplant recipients.

HEALTHCARE. 2021; 2: 5—12.

#### COMPREHENSIVE THERAPY OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS AMONG POSTMENOPAUSAL RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

A. A. Dolgolikova, M. P. Guberskaya, D. Yu. Efimov, D. N. Sadoski, O. V. Kalachyk

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является наиболее частым инфекционным осложнением после трансплантации почки (ТП), которое, по данным литературы, возникает у 20—75% реципиентов почечного аллографта в течение первого года после операции [1—3]. Рецидивирующие ИМП у таких пациентов ассоциированы с увеличением частоты госпитализаций, возникновением острой дисфункции почечного трансплантата и увеличением финансовых затрат на лечение. Анализ американского регистра USRDS, включающий информацию о результатах более 60 000 ТП, выполненных в 2000—2011 гг., показал, что у 32% пациентов в первые 12 мес наблюдали ИМП, что, в свою очередь, было связано с повышением относительного риска смерти на 41%. Женский пол, длительная катетеризация мочевого пузыря, использование мочеточниковых стентов, возраст пациента и отсроченная функция почечного трансплантата являются независимыми факторами риска развития ИМП на ранних сроках после трансплантации [4].

К факторам риска, увеличивающим вероятность развития рецидивирующей ИМП у реципиентов почки, относят женский пол, возраст, сахарный диабет, отсроченную функцию трансплантата, кризы отторжения, длительность нахождения на гемодиализе, трансплантацию от умершего донора, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, наличие постоянного катетера или стента (уретрального, мочеточникового, почечного) или периодической катетеризации и др. Риск рецидивирования инфекции возрастает в 5,6 раза, если первый эпизод ИМП вызван возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью. На современном этапе наблю-

дается рост среднего возраста реципиентов трансплантата почки, в том числе увеличивается количество женщин в периоде постменопаузы как в листах ожидания, так и после ТП. Вероятность развития ИМП у женщин в 1,8 раза выше, чем у мужчин, возрастая на 2% с каждым годом жизни пациента [5]. Рецидивированию ИМП в этой группе реципиентов способствуют анатомо-физиологические особенности женского организма. Наиболее частым вариантом инфицирования среди пациентов с трансплантированной почкой является восходящий путь. У женщин ему способствует колонизация уропатогенной флорой преддверия влагалища и дистальных отделов уретры. Нормальная микрофлора кожных покровов и слизистых оболочек является своеобразным микробным барьером, который предотвращает фиксацию и проникновение чужеродных веществ и микроорганизмов во внутреннюю среду организма [6]. В норме колонизации уропатогенными микроорганизмами препятствует нормальная вагинальная микрофлора, представленная главным образом лактобактериями, продуцирующими молочную кислоту (она снижает вагинальный pH) и перекись водорода, что создает неблагоприятную среду для роста патогенных организмов. Снижение выработки эстрогенов у женщин в периоде постменопаузы приводит к ослаблению защитных механизмов за счет повышения pH влагалища, которое обуславливает уменьшение колонизации лактобациллами, продукции клетками эпителия гликогена, что вызывает ослабление защитных свойств и облегчает инфицирование [7].

Частое применение антимикробных препаратов у таких групп пациенток приводит к исчезновению

менее патогенных и активному размножению более патогенных микроорганизмов с закономерным ростом их антибактериальной устойчивости. Нарушение нормальной микрофлоры влагалища, главным образом за счет уменьшения лактобактерий, происходит на фоне как дефицита эстрогенов, так и применения антибактериальных препаратов и снижения локальной секреции IgA с нарушением секреции лизоцима.

Вагинальная микрофлора находится в тесной связи с микрофлорой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Сапрофитные (дрожжи, молочнокислые бактерии) и условно-патогенные (кишечная палочка, протеи, стрептококки, стафилококки и др.) микроорганизмы легко проникают во влагалище при выраженном дисбактериозе кишечника, обусловленном антибиотикотерапией, которая увеличивает проницаемость кишечной стенки, облегчает проникновение микроорганизмов в кровяное русло и внутренние органы [8, 9].

За последнее десятилетие в мире регистрируется постоянный рост количества инфекций, вызванных мультирезистентными организмами, представляющими особенно серьезную опасность для пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Таким образом, образуется порочный круг, когда применение антимикробных препаратов необходимо, чтобы избежать серьезных инфекционных осложнений, таких как пиелонефрит трансплантата или развитие уросепсиса, но, с другой стороны, их применение, а также иммуносупрессивное состояние пациента способствуют рецидивированию существующей инфекции. Учитывая все перечисленные изменения, происходящие в организме реципиенток почечного аллогraftа в периоде постменопаузы, необходим комплексный подход к терапии рецидивирующей ИМП, направленный не только на эрадикацию возбудителя, но и на восстановление нарушенной микрофлоры во всех составляющих ее биотопах.

### Материалы и методы

Рандомизированное проспективное пилотное исследование было проведено с целью разработки эффективной схемы комплексной терапии ИМП у реципиенток трансплантата почки в периоде постменопаузы. В исследование включены 45 реципиенток почечного трансплантата в постменопаузе, проходивших лечение в период с 2017 по 2019 г. на базе ГУ «Минский

научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Критериями включения в исследование было обязательное наличие следующих условий:

- женский пол, постменопауза и/или возраст старше 55 лет;
- рецидивирующая инфекция в посттрансплантационном периоде ( $\geq 2$  эпизодов ИМП в течение последних 6 мес либо  $\geq 3$  эпизодов в течение последних 12 мес);
- отсутствие пузырно-мочеточникового рефлюкса по результатам проведенной микционной цистографии.

Диагноз рецидивирующей ИМП выставлялся на основании критериев Европейской ассоциации урологов по наличию лейкоцитурии, определяемой как  $>10$  лейкоцитов в поле зрения, и выявления возбудителя в количестве  $>100\ 000$  колоний/мл при бактериологическом исследовании мочи, возникающих с частотой более 2 в течение 6 мес или более 3 в течение 12 мес. Все пациенты принимали стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию на основе ингибитора кальциневрина (циклоsporин/такролимус), микофенолата мофетилла и кортикостероидов. Выбор индукционной терапии был основан на принадлежности пациента к группе иммунологического риска. В группах низкого иммунологического риска препараты кортикостероидов были отменены через 6 мес после трансплантации. Целевые концентрации такролимуса в течение первого месяца составляли 9—12 нг/мл, 2—3 мес — от 8 до 10 нг/мл, далее от 5 до 8 нг/мл в течение первого года. Целевые уровни концентраций для циклоспорина составили 180—250 нг/мл в течение первого месяца, от 150 до 200 нг/мл — на протяжении 2—5 мес, 125—150 нг/мл — до 1 года после трансплантации, от 75 до 125 нг/мл — на поздних сроках.

Все пациентки были рандомизированы на 3 группы в зависимости от проводимой терапии с использованием модели избирательной урны в соотношении 1 : 1 : 1 (табл. 1).

Местную эстрогензамещающую терапию назначали после консультации врача-гинеколога согласно схемам применения у женщин в постменопаузальном периоде.

При проектировании, проведении и анализе результатов исследований были использованы принципы и стандарты проведения и анализа

## Схемы лечения рецидивирующей ИМП в группах пациентов

Группа	Схема терапии
1-я (n=15)	1. Антибактериальная терапия согласно результатам бактериологического посева на чувствительность к антибиотикам. 2. Препараты фуразидина в дозе 50—100 мг на ночь + препараты растительного происхождения в течение 21 сут
2-я (n=15)	1. Фосфомоцилин в дозе 3 г (№ 4—10) с интервалом 48 ч + пиобактериофаг поливалентный 20 мл 2 раза/сут перорально 10—14 сут. 2. Препараты фуразидина в дозе 50—100 мг на ночь + препараты растительного происхождения в течение 21 сут
3-я (n=15)	1. Фосфомоцилин в дозе 3 г (№ 4—10) с интервалом 48 ч + пиобактериофаг поливалентный 20 мл 2 раза/сут перорально 10—14 сут. 2. Местная эстрогензамещающая терапия (на все время наблюдения) + комбинированный препарат, содержащий $2 \times 10^9$ живых пробиотических лактобактерий и экстракт клюквы, стандартизированный по проантоцианидину, — 72 мг в каждой капсуле (2 мес)

клинических исследований, описанные S. В. Hulley и соавт. [10]. Во всех сравнительных исследованиях, включенных в работу, вероятность ошибки I типа,  $\alpha$ , принята равной 0,05, вероятность ошибки II типа,  $\beta$ , принята равной 0,20 (мощность — 0,80). Распределение численных величин признано ненормальным, в этой связи средние величины представлены как медиана с 25 и 75% квантилями. Статистический анализ выполнен с применением программы STATISTICA 10.

## Результаты и обсуждение

В 55% случаев при рецидивирующей ИМП у пациенток, включенных в исследование, была выделена *Escherichia coli*, на долю *Klebsiella pneumoniae* пришлось 35%, в 10% случаев был выделен *Enterobacter spp.* Среди всех выделенных возбудителей *Klebsiella pneumoniae* характеризовалась наиболее высокой частотой резистентности к антибиотикам. Первый эпизод ИМП наблюдали в среднем на 16-й [8,5; 42] неделе после ТП. В анамнезе у всех реципиенток отмечены неоднократные госпитализации в стационар с целью проведения антибактери-

альной терапии продолжительностью от 7 до 16 сут с последующим рецидивом или реинфекцией.

Общее количество эпизодов ИМП в год после проведенного лечения варьирует от 7 [5; 8] в 1-й группе до 0 [0; 0] в 3-й группе ( $p < 0,001$ ), где у 13 из 15 пациенток за период наблюдения была достигнута длительная ремиссия. В табл. 2 приводятся клинические данные, полученные после завершения курса проводимой терапии.

Как видно из табл. 2, применение предложенной комплексной схемы терапии рецидивирующей ИМП после ТП у пациенток постменопаузального периода позволило значимо снизить количество и частоту эпизодов ИМП, а также уменьшить выраженность лейкоцитурии. При этом функция трансплантата за период наблюдения, оцениваемая по величине скорости клубочковой фильтрации, была удовлетворительной во всех изучаемых группах и статистически значимо не различалась.

Учитывая многофакторный генез рецидивирующей ИМП у женщин в периоде постменопаузы, применение только антибактериальных

## Клинические данные пациентов, полученные после завершения курса терапии

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Возраст, лет	59,4 [50;67]	55,4 [49;61]	54,6 [48;60]	NS
Количество эпизодов в год	7 [5;8]	2 [1;4]	0 [0;0]	$p < 0,001$ между 3-й группой vs 1-й и 2-й группами
Частота рецидива, %	100	93	13	$p < 0,001$ между 3-й группой vs 1-й и 2-й группами
С-реактивный белок, мг/л	13 [4;15]	7,2 [2,8;7,5]	4,6 [0,7;7,1]	NS
Лейкоцитурия, количество обнаруженных элементов в поле зрения	35 [20;100]	42 [12;100]	5 [0;5]	$p < 0,001$ между 3-й группой vs 1-й и 2-й группами
СКФ-ЕРІ, мл/мин	55 [45;69]	47 [32;60]	61 [54;76]	NS

препаратов с целью эрадикации возбудителя, а также профилактики рецидива является недостаточным и приводит к снижению чувствительности микроорганизмов к применяемым препаратам. Таким образом, имеет смысл воздействовать на все патогенетические звенья с целью достижения максимально эффективного и длительного ответа на проводимую терапию.

Для достижения поставленной цели были обоснованы критерии выбора препаратов для проводимой терапии.

**Выбор антибактериального препарата.** Колоссальный рост антибиотикорезистентности энтеробактерий, в особенности внутрибольничных штаммов, за последнее время ограничивает практический выбор достоверно эффективных антибиотиков [11—13]. Проблема состоит в широком распространении среди бактерий как госпитальных, так и негоспитальных штаммов, агентов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [14, 15]. Активность данного фермента обуславливает резистентность к цефалоспорином третьего и четвертого поколения и монобактамам, а также часто связана с резистентностью к другим антибиотикам: фторхинолонам, ко-тримоксазолу, тетрациклину и аминогликозидам [16]. С возрастающей частотой среди изолятов *Enterobacteriaceae* также выявляются другие типы бета-лактамаз, такие как AmpC бета-лактамазы, сериновые карбапенемазы или металло-бета-лактамазы, которые ответственны за резистентность к цефалоспорином широкого спектра или даже карбапенемам [16, 17]. Согласно многочисленным клиническим исследованиям, фосфомицин обладает высоким уровнем активности против БЛРС-продуцирующих изолятов энтеробактерий с повышенной резистентностью к антибиотикам [18]. Существенным преимуществом при выборе фосфомицина в качестве антибактериального агента является также и то, что он не связывается с белками плазмы, не метаболизируется в организме, накапливаясь в моче, таким образом никак не воздействуя на микрофлору кишечника и не вызывая дисбиоз. Он не имеет перекрестной резистентности с другими антибактериальными препаратами, поэтому к фосфомицину могут оказаться чувствительными госпитальные полирезистентные штаммы, включая VRE (ван-

комицинрезистентный энтерококк). К тому же препарат принимают внутрь, что позволяет пациентам с инфекциями легкой и средней степени тяжести получать терапию амбулаторно, снизив количество парентеральных инъекций.

**Применение бактериофагов для избирательной эрадикации возбудителей.** Вторым компонентом схемы терапии рецидивирующих ИМП был выбран поливалентный пиобактериофаг. Препарат представляет собой стерильный фильтрат фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Лечебно-профилактические бактериофаги содержат поликлональные вирулентные бактериофаги широкого спектра действия, активные в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам, поэтому имеют хорошие перспективы в качестве альтернативы химиотерапевтической антибактериальной терапии. В отличие от антибиотиков, они обладают строгой селективностью действия к определенным видам микроорганизмов, не подавляют нормальную микрофлору, стимулируют факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно значимо при лечении хронических воспалительных заболеваний или бактерионосительства.

Установлено, что, несмотря на способ применения (местный или общий), бактериофаги способны быстро проникать в кровь и лимфу и выводиться через почки с мочой [19, 20]. Антибактериальный эффект вирулентного бактериофага обусловлен специфическим лизисом бактерий в очаге воспаления после адсорбции фага на поверхности гомологичной микробной клетки, проникновения внутрь ее с последующим использованием компонентов клетки, внутриклеточным размножением фага и разрушением бактериальной клетки. Результатом является выход зрелых фаговых частиц, готовых к заражению новых бактериальных клеток [21—23]. Попадая в очаг воспаления, бактериофаги оказывают положительное влияние на иммунный статус. Под воздействием бактериофага происходит в первую очередь активация фагоцитоза, повышаются активность нейтрофилов и их метаболическая активность, что препятствует рецидивированию инфекции и хронизации воспалительного процесса. Как говорилось выше, спектры активности фагов обычно очень

узкие и ограничены одним или несколькими близкородственными видами бактерий. С одной стороны, такая узкая специфичность хороша для терапии, поскольку позволяет устранить конкретный микроорганизм, не нарушая всего бактериального сообщества человеческого организма.

**Выбор пробиотического препарата.** Учитывая дисбиоз кишечника и влагалища на фоне применения антибактериальных препаратов, дефицита эстрогена и иммуносупрессивного статуса реципиенток, с целью профилактики ИМП у них необходимо применение препаратов не только для нормализации микробиоценоза влагалища, но и для профилактики ИМП при наличии сопутствующих вагинальных дисбиотических нарушений.

Пробиотические бактерии способны активировать иммунитет организма, увеличивая количество Ig и клеток, секретирующих иммуноглобулин на слизистых оболочках, стимулируют местное высвобождение интерферонов и облегчают перенос антигена к лимфоцитам и последующее его поглощение в пейеровых бляшках. К примеру, *Lactobacillus* способны активировать клеточный иммунитет, повышая выработку секреторного IgA и подавляя продукцию IgE. После приема *L. acidophilus* выработка секреторного IgA увеличивается более чем в 4 раза, он выполняет функции специфического иммунологического барьера, связывая антигены на поверхности эпителия и препятствуя их проникновению в организм, тем самым уменьшая вероятность развития инфекционного процесса.

В исследовании M. I. Veegeroot и соавт. проводилось сравнение эффективности перорального приема *L. rhamnosus* и *L. reuteri* ( $10^9$  КОЕ 2 раза в день) с терапией триметопримом/сульфаметоксазолом (480 мг в день) в противорецидивных схемах терапии ИМП у 252 женщин в период постменопаузы. В результате рандомизированного контролируемого исследования были получены данные о том, что после 12 мес профилактики среднее количество симптоматических ИМП в группе пациенток, принимавших триметоприм/сульфаметоксазол, снизилось с 7,0 до 2,9, а в группе женщин, принимавших лактобактерии, с 6,8 до 3,3 случаев. Это доказало эффективность обоих методов по снижению рецидивов ИМП у женщин. В то же время после 12 мес профилактики триметопримом/сульфаметоксазолом у 100% штаммов

*Escherichia coli* сформировалась резистентность и к триметоприму, и к сульфаметоксазолу. В группе женщин, принимавших лактобактерии, резистентности к антибиотикам не наблюдалось. Кроме того, лактобациллы оказались более эффективными в профилактике осложненных ИМП [24].

Эффективность многих пробиотических препаратов может быть снижена на этапах как производства и хранения, так и транзита по ЖКТ. Учитывая факт, что живые бактерии чувствительны к низким значениям pH, требуется подходящий способ их доставки в кишечник, гарантирующий эффективность препарата после перорального приема.

В качестве пробиотического препарата для использования в схеме терапии рецидивирующей ИМП было выбрано двухкомпонентное средство, содержащее специальный пробиотик для мочеполовой системы и экстракт клюквы, заключенное в DR-капсулы, растворимые только в кишечнике и обеспечивающие наличие жизнеспособных лактобактерий в локусе их действия. Активная добавка содержит  $2 \times 10^9$  живых пробиотических лактобактерий (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. Casei*) в каждой капсуле, что обеспечивает основные биологические эффекты с точки зрения поддержания гомеостаза влагалищного микробиоценоза, и экстракт клюквы, стандартизированный по проантоцианидину, — 72 мг в каждой капсуле (что эквивалентно 842 мл клюквенного сока).

Эффективность проантоцианидинов клюквы хорошо известна и заключается в ингибции адгезии уропатогенов к эпителию мочевыводящих путей (наиболее чувствительны к ингибирующему эффекту граммотрицательные бактерии *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*), а также в нарушении жизнедеятельности основных возбудителей ИМП (бактериостатический эффект) [25, 26].

**Местная эстрогензамещающая терапия.** Эффективность местных эстрогенсодержащих препаратов в лечении пациенток с рецидивирующими ИМП в постменопаузе доказана в многочисленных работах. Так, в исследовании, проведенном R. Raz (1993), частота возникновения ИМП в группе женщин, применявших местную терапию эстриолом, была значительно снижена по сравнению с группой плацебо (0,5 против 5,9 эпизодов на 1 пациентку в год,  $p < 0,001$ ).

Лактобациллы отсутствовали во всех вагинальных культурах до лечения и вновь появились через 1 мес у 22 из 36 (61%) женщин, прошедших лечение эстриолом, но не были найдены в культурах ни у одной из 24 пациенток из группы плацебо ( $p < 0,001$ ). У женщин, получавших терапию эстриолом, среднее значение вагинального pH снизилось с 5,5 до 3,8 ( $p < 0,001$ ), в то время как в группе плацебо не было никаких существенных изменений. Кроме вышеперечисленного, колонизация влагалища энтеробактериями в группе пациенток с проводимой терапией снизилась с 67 до 31% и практически не изменилась (снизилась с 67 до 63%) в группе плацебо ( $p < 0,005$ ) [27].

Применение местных форм эстриола является эффективным и безопасным методом как предупреждения, так и лечения урогенитальных расстройств в постменопаузе. Ключевым отличием эстриола от других эстрогенов является то, что он при местном применении не оказывает системного действия на другие органы-мишени, в частности на эндо- и миоэпителий. Однако лишь длительное применение эстриола позволяет улучшить кровоснабжение, мышечный тонус, биохимические процессы, что в конечном итоге эффективно предупреждает рецидивы ИМП. Поэтому терапия предполагает длительное, во многих случаях пожизненное применение местных форм эстриола, что возможно благодаря его безопасности [28, 29].

Таким образом, иммуносупрессивное состояние, частое применение антибиотиков, приводящее к дисбактериозу кишечника и множественной лекарственной устойчивости, а также снижение вагинального pH у женщин в постменопаузе после ТП образуют порочный круг. Сочетанное применение фосфомицина, эффективного в отношении значительного количества грамотрицательных бактерий с лекарственной устойчивостью, вместе с бактериофаготерапией, а также местной терапией эстриолом и комплексным пробиотическим препаратом достоверно снижает частоту ИМП у реципиенток после ТП в периоде постменопаузы.

#### Контактная информация:

Долголик Анна Александровна — к. м. н., доцент кафедры урологии и нефрологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

Сл. тел. +375 17 292-00-26.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. А. Д., О. В. К.

Сбор и обработка материала: А. А. Д., М. П. Г., Д. Н. С.

Статистическая обработка данных: Д. Ю. Е.

Написание текста: А. А. Д., Д. Ю. Е.

Редактирование: О. В. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Golebiewska J., Debska-Slizien A., Komarnicka J. et al. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2011; 43(8): 2985—90.
2. Castaceda D. A., Leon K., Martin R. et al. Urinary tract infection and kidney transplantation: a review of diagnosis, causes, and current clinical approach. *Transplant. Proc.* 2013; 45(4): 1590—2.
3. Pelle G., Vimont S., Levy P. P. et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am. J. Transplant.* 2007; 7(4): 899—907.
4. Lee J. R., Bang H., Dadhania D. et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation.* 2013; 96(8): 732—8.
5. Vidal E., Cervera C., Cordero E. et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2015; 33(10): 679.e1—679.e21.
6. Небышинец Л. М., Тесакова М. Л., Грудницкая Е. Н., Гарбузова Е. И. Обоснование и опыт применения пробиотиков для лечения заболеваний мочеполовой системы. *Медицинские новости.* 2017; 6: 32—5. [Nebyshynets L. M., Tesakova M. L., Hrudnitskaya E. N., Garbuzova E. I. The rationale and experience of using probiotics for the treatment of diseases of the genitourinary system. *Meditsinskie novosti.* 2017; 6: 32—5. (in Russian)]
7. Захарова И. Н., Горайнова А. Н., Мумладзе Э. Б. Инфекция мочевой системы у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет.* 2011; 3—4: 48—54. [Zakharova I. N., Goryainova A. N., Mumladze E. B. Urinary tract infection in children: current approach to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy совет.* 2011; 3—4: 48—54. (in Russian)]
8. Кунгуртцева Е. А., Попкова С. М., Лещенко О. Я. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья. *Вестник РАМН.* 2014; 9—10: 27—32. [Kungurtseva E. A., Popkova S. M., Leshchenko O. Ya. Reciprocal formation of mucosal microflora of open cavities of different habitats in women as an important factor of their reproductive health. *Vestnik RAMN.* 2014; 9—10: 27—32. (in Russian)]
9. Ternak G. Antibiotics in the environment: the possible inadvertent effect on human morbidity & mortality. *Microb. Path. Strat. Combat. Sci. Technol. Educ.* 2013; 3: 1455—60.
10. Hulley S. B., Cummings S. R., Browner W. S. et al. *Designing Clinical Research.* Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 367 p.
11. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2003; 17(2): 243—59.

12. Falagas M. E., Polemis M., Alexiou V. G. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* urinary isolates from primary care patients in Greece. *Med. Sci. Monit.* 2008; 14(2): CR75—CR79.
13. Reinert R. R., Low D. E., Rossi F. et al. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60(5): 1018—29.
14. Galvin S., Boyle F., Hickey P. et al. Enumeration and characterization of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* bacteria in effluent from municipal, hospital and secondary treatment facility sources. *AEM.* 2010; 76(14): 4772—9.
15. Pitout J. D., Laupland K. B. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect. Dis.* 2008; 8(3): 159—66.
16. Paterson D. L., Bonomo R. A. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18(4): 657—86.
17. Livermore D. M., Woodford N. The beta-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends Microbiol.* 2006; 14(9): 413—20.
18. Falagas M. E., Vouloumanou E. K., Samonis G. et al. Fosfomycin. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29(2): 321—47.
19. Kaczkowski H., Weber-Dabrowska B., Dabrowski M. et al. Use of bacteriophages in the treatment of chronic bacterial diseases. *WiadLek.* 1990; 43: 136—41.
20. Smith H. W., Huggins M. B. The control of experimental *E. coli* diarrhea in calves by means of bacteriophage. *J. Microbiol.* 1987; 33: 1111—26.
21. Вакарина А. А., Катаева Л. В., Степанова Т. Ф. Влияние бактериофагов на чувствительность условно патогенных бактерий к антибактериальным препаратам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии (ЖМЭИ).* 2019; 2: 3—7. [Vakarina A. A., Kataeva L. V., Stepanova T. F. Influence of bacteriophages on sensitivity of conventionally pathogenic bacteria to antibacterial preparations. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii (ZhMEI).* 2019; 2: 3—7. (in Russian)]
22. Полишко Т. Н. Сравнительный анализ воздействия ингибиторов энергетических процессов на эффективность фаговой индукции у стафилококков. *Микробиол. журн.* 1998; 60(4): 36—41. [Polishko T. N. Comparative analysis of the influence of energy process inhibitors on the efficiency of phage induction in staphylococcus. *Microbiol. zhurn.* 1998; 60(4): 36—41. (in Russian)]
23. Smith H. W., Huggins M. B., Shaw K. M. Factors influencing the survival and multiplication of bacteriophages in calves and in their environment. *J. Gen. Microbiol.* 1987; 133(5): 1127—35.
24. Beerepoot M. A. J., ter Riet G., Nys S. et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172(9): 704—12.
25. Zafriri D., Ofek I., Adar R. et al. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33(1): 92—8.
26. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can. J. Urol.* 2002; 9(3): 1558—62.
27. Raz R., Stamm W. E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(11): 753—6.
28. Переланова Т. С., Хазан П. Л. Современные подходы к терапии урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2011; 5(1): 10—3. [Perepanova T. S., Khazan P. L. Modern approaches to therapy of urogenital disorders in postmenopausal females. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2011; 5(1): 10—3. (in Russian)]
29. Серов В. Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2010; 4(1): 21—35. [Serov V. N. Treatment for the urogenital disorders caused by the estrogen deficiency. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2010; 4(1): 21—35. (in Russian)]

Поступила 14.07.2020.

Принята к печати 27.07.2020.



<sup>1</sup>Т. Ф. МИГАЛЬ, <sup>2</sup>Ж. В. КОЛЯДИЧ, <sup>2</sup>Н. М. ТРИЗНА, <sup>2</sup>А. А. ЕВМЕНЕНКО, <sup>2</sup>С. Л. ПОЛЯКОВ

## ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н.Александрова, Минск, Беларусь

*В Республике Беларусь в последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями головы и шеи, в том числе выявленных в III—IV стадии, несмотря на то, что большинство опухолей полости глотки доступны осмотру и пальпации и могут выявляться при клиническом обследовании.*

*Проведены изучение эпидемиологических данных, существующих нормативных документов, анализ работы экспертных комиссий по разбору случаев выявления опухолей визуальных локализаций в поздних стадиях, данных литературы, что позволило предложить ряд организационных решений по улучшению ранней диагностики опухолей головы и шеи и системы контроля эффективности противораковой борьбы. В разработанной программе определены организационные формы работы, подлежащий обследованию контингент, распределены роль и зона ответственности специалистов. Предложены показатели анализа эффективности работы по раннему выявлению опухолей головы и шеи, позволяющие объективно оценить ее на различных уровнях оказания медицинской помощи. Ведущая роль отведена врачам общей практики, которые обеспечивают активный вызов и осмотр населения в возрасте 40 лет и старше один раз в год. Комплексное обследование, выполнение биопсий, санация предопухолевых заболеваний возложены на врачей-стоматологов и врачей-оториноларингологов.*

*Предложенная программа не требует значительных вложений средств для дополнительного диагностического оборудования, так как большинство опухолей головы и шеи могут выявляться при визуальном осмотре и биопсии.*

**Ключевые слова:** опухоли головы и шеи, ранняя диагностика, профилактические осмотры, контингент, показатели анализа эффективности.

*The incidence of head and neck cancer in the Republic of Belarus has increased in the last decade including those identified in stages III—IV despite the fact that most tumors of the cavity and pharynx can be diagnosed during clinical examination. The epidemiological data, the existing regulatory documents, the analysis of the expert commissions work on studying tumors of visual localizations in the late stages detection, literature data make possible proposal of a number of organizational solutions to improve the head and neck tumors early diagnosis and propose a system for monitoring the effectiveness of anticancer control. The developed program defines the work organizational forms, the contingent to be examined, the specialists' role and area of responsibility are allocated. Indicators of the work effectiveness analysis are proposed for the early detection of head and neck cancer making possible objective evaluation at the medical care various levels. The leading role is assigned to general practitioners providing active calls and examinations of the population aged 40 and over once a year. Comprehensive examinations, biopsies, sanitation of precancerous diseases are assigned to dentists and otorhinolaryngologists. The proposed program does not require significant investments in additional diagnostic equipment since most head and neck cancer can be detected by visual examinations and biopsy.*

**Key words:** head and neck cancer, early diagnosis, examination of the population, monitoring the effectiveness of anticancer control.

HEALTHCARE. 2021; 2: 13—20.

WAYS TO IMPROVE EARLY DIAGNOSIS OF HEAD AND NECK CANCER

T. F. Migal, Zh. V. Kaliadzich, N. M. Trizna, A. A. Evmenenko, S. L. Polyakov

Эффективность противораковой борьбы определяется своевременностью диагностики злокачественных новообразований. Наличие распространенного опухолевого процесса ограничивает возможности радикального лечения, снижает реабилитационный потенциал в связи с неизбежным развитием значительных функциональных нарушений после проведенного лечения. Органы головы и шеи представляют собой одну из наи-

более сложных анатомических областей человеческого организма и являются предметом изучения многих специалистов: онкологов, оториноларингологов, стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, нейрохирургов, офтальмологов.

Большинство новообразований, локализуемых в области головы и шеи (опухоли кожи, слизистой оболочки полости рта, губ, мягких тканей, лимфоузлов, щитовидной железы), относятся

к опухолям визуальной локализации, которые доступны осмотру и пальпации и могут выявляться при рутинном клиническом обследовании. Так, рак полости рта и глотки может быть обнаружен при фарингоскопии на приеме врача-оториноларинголога или врача-стоматолога. Наличие осиплости позволяет заподозрить рак гортани и обнаружить патологические изменения при осмотре врачом-оториноларингологом. Поэтому своевременность диагностики опухолей головы и шеи во многом зависит от онкологической грамотности профильных специалистов первичного звена.

Раннее выявление опухолей головы и шеи обеспечивает эффективность радикального лечения. Следует подчеркнуть, что лечение этих заболеваний длительное, дорогостоящее, зачастую травматичное, инвалидизирующее и дезориентирующее пациентов. Охват пациентов с опухолями головы и шеи радикальным лечением в среднем за 2014—2018 гг. в Республике Беларусь составил 64,3 по сравнению с 69,6% в 2009—2013 гг. [1]. Снижение данного показателя в основном связано с ухудшением своевременной диагностики опухолей этой локализации.

Цель настоящего исследования—обосновать и предложить комплекс организационных решений по ранней диагностике опухолей головы и шеи и системе контроля для повышения эффективности противораковой борьбы.

### Материал и методы

Материалом для исследования послужили 21 533 случая заболевания злокачественными новообразованиями головы и шеи (включая опу-

холи гортани), зарегистрированные в Белорусском канцер-регистре с 2009 по 2018 г. Опухоли гортани были выделены в самостоятельную группу, так как они имеют высокую социальную значимость, связанную с инвалидизирующим лечением, которое сопровождается потерей голоса, нарушением коммуникативных функций.

Изучение онкоэпидемиологических особенностей осуществлялось путем расчета экстенсивных и интенсивных показателей заболеваемости и смертности (повозрастных, грубых и стандартизованных (WORLD стандарт)) с разделением заболевших по полу, возрасту и месту жительства, стадиям заболевания. Анализировали средние показатели (за два пятилетних периода 2009—2013 и 2014—2018 гг., что позволило уменьшить влияние случайных отклонений данных в отдельные годы.

### Результаты и обсуждение

Диагностика злокачественных новообразований губы, слизистой оболочки полости рта, носа, глотки, гортани не представляет особой сложности. Однако поздняя диагностика данной онкопатологии продолжает оставаться высокой, например, частота выявления рака полости рта и глотки в IV стадии занимает второе место среди опухолей всех локализаций, а среди лиц трудоспособного возраста — четвертое место (рис. 1).

За 10 лет в стране было зарегистрировано увеличение показателей заболеваемости для всех локализаций опухолей головы и шеи (с 12,7 на 100 000 населения в 2009—2013 гг.



Рис. 1. Частота выявления (%) злокачественных новообразований в IV стадии заболевания (исключая базалиому кожи) в 2018 г.: а — все население; б — трудоспособное население

до 15,9 в 2014—2018 гг.), кроме рака губы, заболеваемость которым снизилась с 0,3 до 0,2 на 100 000 населения. Отмечено незначительное увеличение показателей заболеваемости злокачественными опухолями гортани: с 6,4 на 100 000 населения в 2009—2013 гг. до 6,8 в 2014—2018 гг.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями произошли существенные изменения за последнее десятилетие (рис. 2). В 2009 г. лидирующую позицию занимали опухоли губы, в 2018 г. — опухоли ротоглотки. Остается неизменно высоким удельный вес опухолей дна полости рта, языка, нижней части глотки. Число

вновь выявленных случаев заболевания раком гортани увеличилось с 581 в 2009 г. до 639 в 2018 г. (темп прироста +10,0%).

Своевременность выявления злокачественных новообразований отражает показатель одногодичной летальности. На рис. 3 представлена динамика одногодичной летальности от злокачественных опухолей головы и шеи. Несмотря на то что наблюдается тенденция к снижению одногодичной летальности при изучаемой онкопатологии, этот показатель остается высоким — около 30% пациентов умирают от новообразований головы и шеи в течение первого года после установления диагноза.

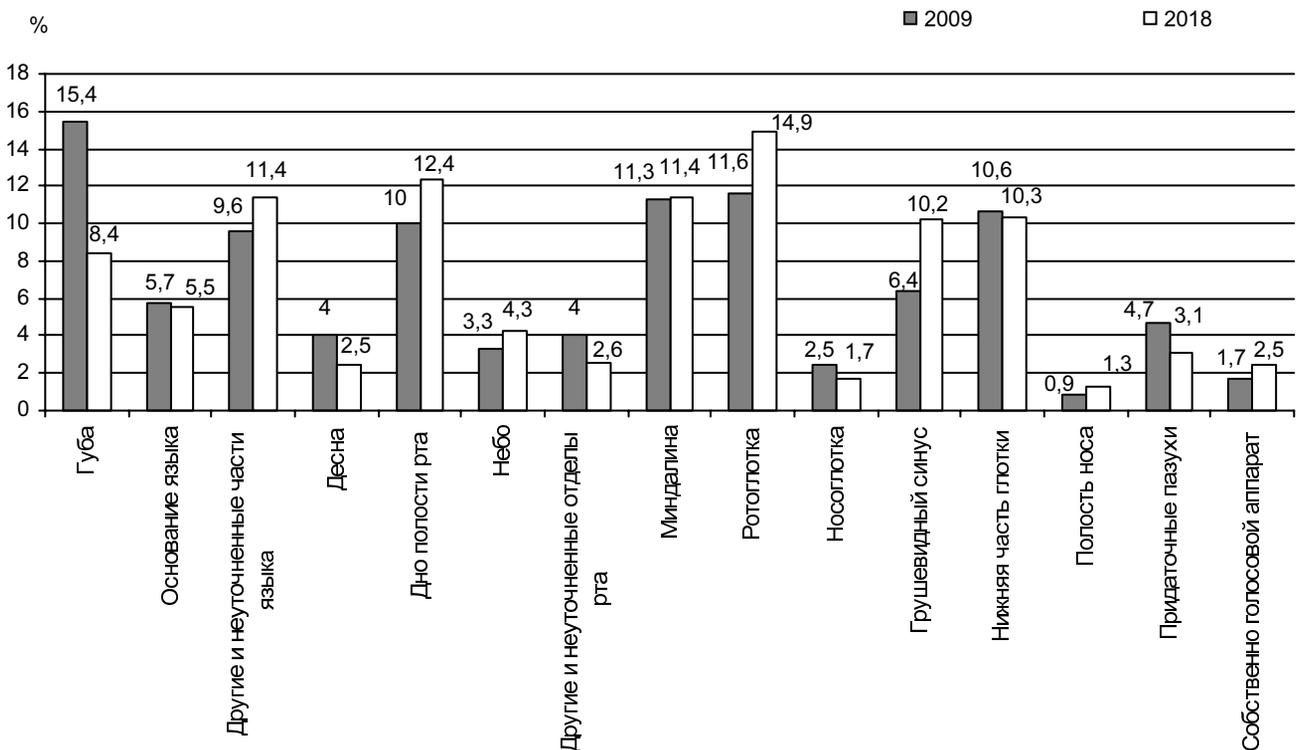


Рис. 2. Структура заболеваемости (%) злокачественными новообразованиями головы и шеи в 2009 и 2018 гг.

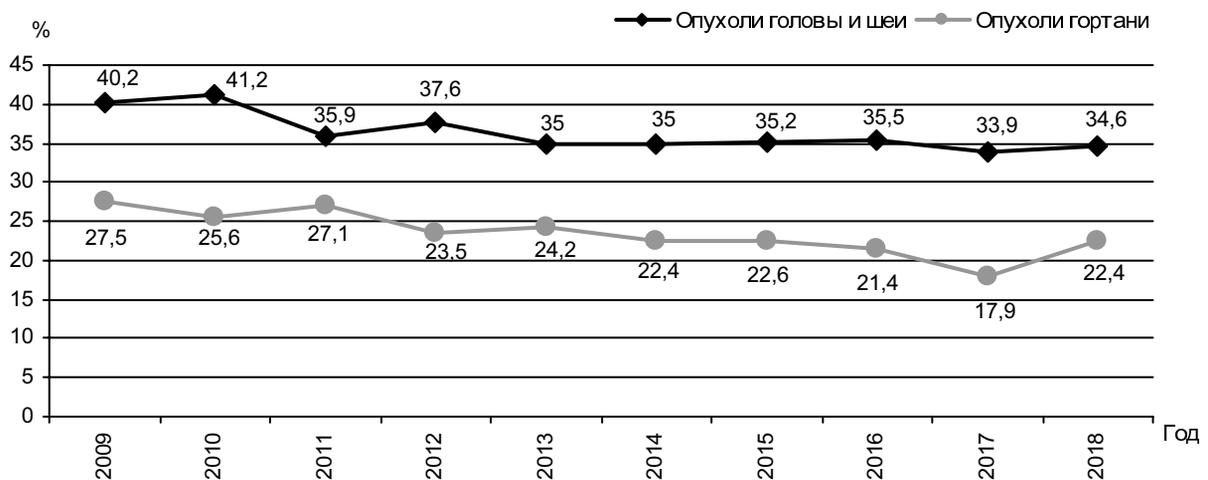


Рис. 3. Одногодичная летальность от злокачественных новообразований полости рта и глотки в 2018 г.

Следует отметить, что динамика смертности в большей степени зависит от роста заболеваемости, и мероприятия по ее снижению могут быть не видны на этом фоне [1]. Поэтому для объективной оценки качества оказания медицинской помощи и организации противораковой борьбы более информативным является показатель отношения стандартизованной смертности к заболеваемости.

На протяжении 10 лет на фоне роста заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи и увеличения смертности от них данный показатель практически не изменился (рис. 4). Сохраняются различия между городом и селом. Более высокие значения показателя отношения смертности сельского населения Республики Беларусь от злокачественных новообразований губы, языка, рта и глотки к заболеваемости свидетельствуют об отставании организации медицинской помощи в сельской местности [1].

Высокое отношение показателей смертности к заболеваемости свидетельствует о сложности радикального лечения злокачественных новообразований губы, языка, рта и глотки и подчеркивает наличие серьезных проблем в их диагностике и лечении, хотя большинство новообразований указанных локализаций являются визуально доступными. В сравнении с данными GLOBOCAN 2018 в Республике Беларусь данный показатель в 1,5—2 раза выше, чем в ряде европейских стран, но ниже, чем в странах бывшего Советского Союза: Эстонии (58,7%), России (62,2%), Украине (64,3%) и Литве (69,2%). Значения этого показателя в таких странах, как США (20,%), Швеция (21,1%), Фран-

ция (22,8%), свидетельствуют о наличии резервов для повышения эффективности раннего выявления и лечения этой онкопатологии [2].

Приведенные выше результаты эпидемиологического исследования обозначили проблему своевременного выявления опухолей головы и шеи и необходимость разработки мероприятий по совершенствованию онкологической помощи данной категории пациентов.

Визуальные опухоли головы и шеи относятся к группе онкологических заболеваний, смертность от которых может быть предотвращена комплексом мер первичной профилактики (стиль жизни, вредные привычки, экологические условия и др.) и вторичной профилактики (своевременное выявление пациентов с предопухолевыми заболеваниями, с последующим их оздоровлением и динамическим наблюдением, ранняя диагностика злокачественных новообразований).

В настоящее время основным нормативным документом, регламентирующим работу по раннему выявлению онкологических заболеваний в организациях здравоохранения, является приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.12.2010 № 1350 «О мерах совершенствования работы по раннему выявлению онкологических заболеваний». Согласно данному приказу основной формой работы является проведение ежегодных профилактических онкологических осмотров всего населения республики в возрасте 40 лет и старше с целью выявления предопухолевых и опухолевых заболеваний. Осмотры проводятся при обращении пациента в амбулаторно-поликлинические учреждения или в организациях здравоохранения, оказывающих

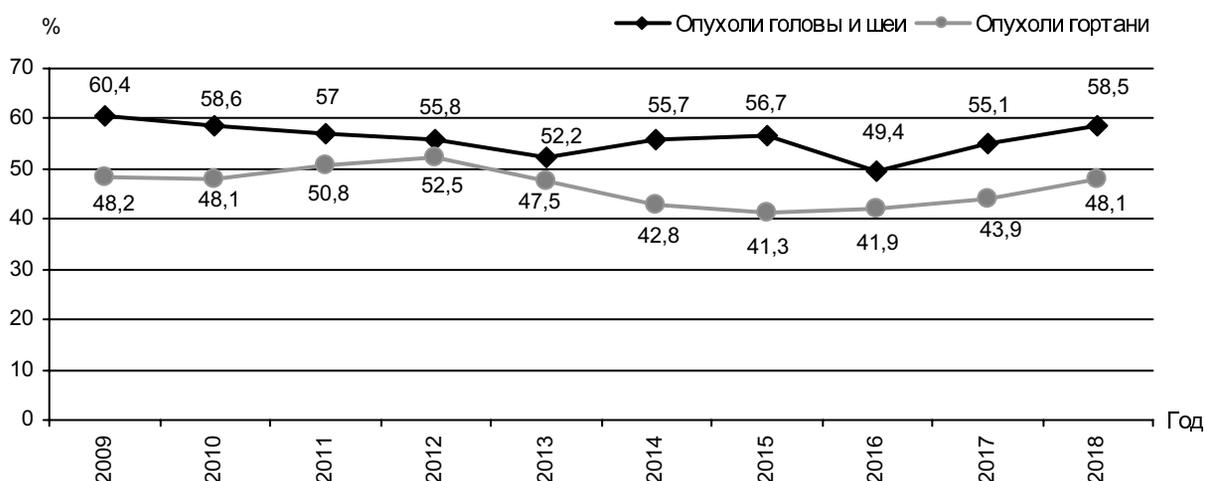


Рис. 4. Отношение смертности населения Республики Беларусь от злокачественных новообразований губы, языка, рта и глотки к заболеваемости (на основе стандартизованных показателей за 2009—2018 гг.)

медицинскую помощь в стационарных условиях, а также на предприятиях силами медико-санитарных частей.

По данным литературы, осмотр полости рта врачом является лучшим методом скрининга. На основании результатов метаанализа 13 исследований, оценивающих диагностическую точность таких методов скрининга, как осмотр полости рта, смывы со слизистой оболочки полости рта, светоскопия, биомаркеры, самообследование, показано, что скрининг (без биопсии) оптимален для отбора людей без патологии полости рта и формирования группы низкого риска, так как позволил выявить опухолевое поражение в 59—99% случаев, в 1—5% — предраковые заболевания [3, 4].

Однако, несмотря на проводимую работу, на протяжении последних десяти лет отмечается уменьшение доли случаев ранней и своевременной диагностики (32% выявлено в I и II стадиях) и увеличение в 1,4 раза количества злокачественных новообразований, выявленных в далеко зашедших стадиях (35,8% в IV стадии) [1].

Анализ работы экспертных комиссий по разбору случаев выявления опухолей визуальных локализаций в поздних стадиях по существующим критериями не позволяет выявить истинные причины несвоевременной диагностики, не учитывается этиопатогенетическая связь с предопухолевыми заболеваниями. Так, в качестве основных причин запущенности злокачественных опухолей головы и шеи приводятся бессимптомное течение онкозаболевания на ранних стадиях, недостаточное количество «узких» специалистов (врачей-онкологов, врачей-оториноларингологов, врачей-стоматологов), недостаточная онконастороженность медицинских работников и населения, формальный подход к разбору причин запущенности и диагностических ошибок. Приведенные в отчетах данные не отражают реальных проблем поздней диагностики, необходима разработка показателей эффективности работы по раннему выявлению опухолей головы и шеи на различных уровнях оказания медицинской помощи.

При выездах в регионы республики и обсуждениях на итоговых научно-практических конференциях оториноларингологических и стоматологических служб были выявлены следующие проблемы ранней диагностики опухолей головы и шеи:

- отсутствие онкологической грамотности врачей первичного звена оказания медицинской помощи,

- отсутствие должного контроля со стороны руководителей медицинских учреждений за уровнем охвата населения диспансеризацией и качеством профилактических онкологических осмотров,

- тактические недочеты в клинических протоколах диагностики и лечения в отношении ведения пациентов с облигатными и факультативными предопухолевыми заболеваниями головы и шеи.

В целях улучшения раннего выявления злокачественных новообразований головы и шеи, повышения доступности, качества и оптимизации оказания онкологической помощи населению нами предложено следующее организационное решение по совершенствованию ранней диагностики, предусматривающее показатели объективного контроля работы по раннему выявлению опухолей головы и шеи.

Основными организационными формами работы по раннему выявлению пациентов с опухолями головы и шеи визуальной локализации предлагаем оставить профилактические онкологические осмотры целевых групп населения в амбулаторно-поликлинических учреждениях. В отличие от существующего подхода к проведению профилактических осмотров по мере обращения в медицинское учреждение, предусмотрен активный вызов пациентов целевой группы для обследования в кабинете по телефону или письменным приглашением. Обследование должно проводиться один раз в год в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения врачами общей практики.

Выбор контингента для профилактических онкологических осмотров и формирования групп высокого риска развития злокачественных новообразований головы и шеи был основан на результатах проведенного анализа пиков заболеваемости наиболее часто встречающихся опухолей ЛОР-органов и челюстно-лицевой области, а также учитывались особенности развития большинства этих опухолей на фоне предопухолевых заболеваний в течение не менее 5 лет.

Так, пик заболеваемости опухолями ЛОР-органов в III—IV стадии в обоих периодах наблюдения (2009—2013 и 2014—2018 гг.) приходился на возрастную группу 60—64 года (рис. 5). Более 77,0% вновь выявленных случаев отмечались у пациентов в возрасте 50—74 лет.

Для опухолей полости рта отмечено незначительное смещение пика с возрастной группы 55—59 лет на возраст 60—64 года. Около 80,0%

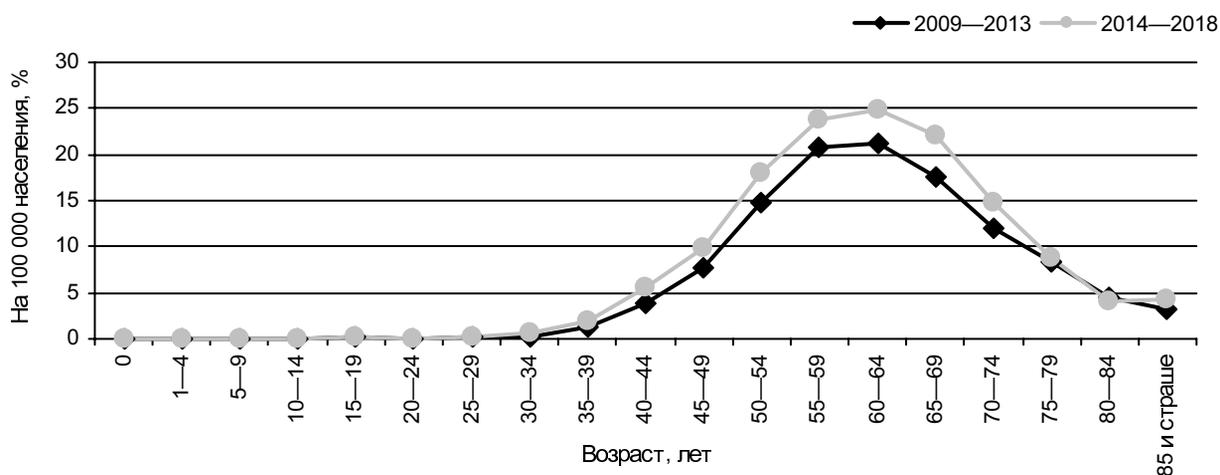


Рис. 5. Заболеваемость населения Республики Беларусь различных возрастных групп злокачественными новообразованиями ЛОР-органов в III–IV стадиях (на основе стандартизованных показателей за период наблюдения 2009–2013 гг. и 2014–2018 гг.)

новых случаев, выявленных в III–IV стадиях, приходился на возрастные группы 45–69 лет (рис. 6).

Вышеперечисленные возрастные особенности заболеваемости злокачественными опухолями отмечались и при своевременной диагностике (в I–II стадиях), но показатели заболеваемости были в 2–5 раза ниже, чем при III–IV стадиях опухолевого процесса.

Таким образом, учитывая то, что наиболее высокий риск развития рака головы и шеи имеет место у лиц старше 45 лет, а большинство злокачественных новообразований развиваются на фоне предопухолевых заболеваний, охвату сплошными профилактическими осмотрами подлежат граждане от 40 лет и старше. Возможно выделение в группу высокого риска лиц мужского пола в возрасте от 45 до 65 лет как контингента, подлежащего обязательному осмотру.

В качестве основных структурных подразделений лечебно-профилактических учреждений, отвечающих за раннюю диагностику опухолей головы и шеи, предлагаются:

- амбулатория врача общей практики;
- кабинет участкового врача амбулаторно-поликлинического учреждения;
- кабинет врача-оториноларинголога амбулаторно-поликлинического учреждения;
- кабинет врача-стоматолога амбулаторно-поликлинического учреждения.

Ранняя диагностика опухолей головы и шеи предусматривает 3 этапа:

I этап — деление на подгруппы здоров/болен на основании опроса и визуального осмотра;

II этап — деление на подгруппы по степени онкологического риска на основании данных

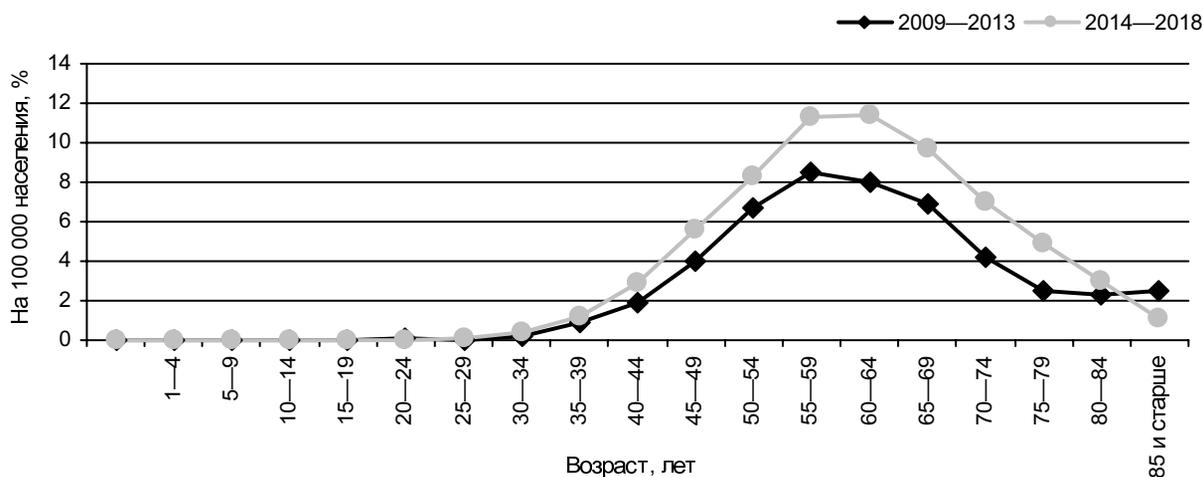


Рис. 6. Заболеваемость населения Республики Беларусь различных возрастных групп злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области в III–IV стадиях (на основе стандартизованных показателей за период наблюдения 2009–2013 и 2014–2018 гг.)

дообследования: фоновые заболевания; предрак; рак;

III этап — формирование групп диспансерного наблюдения для мониторинга и коррекции по нозологическому принципу.

Установление точного диагноза заболевания не является задачей врача общей практики амбулаторно-поликлинического учреждения или фельдшерско-акушерского пункта. Медицинский работник проводит краткий опрос, обращая внимание на:

- осиплость и кашель;
- гнусавость;
- изменения голоса;
- наличие язв или уплотнений во рту;
- острые края обломанных зубов, травмирующие язык и слизистую оболочку полости рта;
- неприятный запах изо рта;
- затруднение при проглатывании пищи или жевании;
- проблемы с речью;
- кровохарканье;
- ощущение застрявшей пищи в горле;
- боль во рту;
- уплотнения в области шеи;
- наличие жалоб на одностороннее или двустороннее затруднение носового дыхания;
- выделения из носа (слизь, кровянистые).

Он должен только заподозрить патологию и направить пациента при подозрении на новообразование головы и шеи для выполнения биопсии и комплексного обследования к врачу-оториноларингологу или врачу-стоматологу-хирургу амбулаторно-поликлинического учреждения городского или районного уровня.

Выполнение биопсии и морфологическое подтверждение характера патологического процесса является основным мероприятием в диагностике злокачественных новообразований. В действующих нормативных актах, таких, как Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации» от 12.08.2016 № 96, приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 26.12.2011 № 1245 «Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) на терапевтическом стоматологическом приеме в амбулаторных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения», Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от

01.06.2017 № 49 «Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)», нет четкого указания, когда и кто должен выполнять биопсию.

Считаем необходимым разделить и нормативно закрепить ответственность специалистов за выявление патологических процессов профильными специалистами (врачами-стоматологами и врачами-оториноларингологами). При подозрении на наличие новообразования полости носа, небных миндалин, гортани, мягкого неба биопсию выполняет врач-оториноларинголог. При подозрении на новообразование языка, слизистой оболочки полости рта, губы биопсию выполняет врач-стоматолог-хирург. При отсутствии диагностических возможностей, соответствующих специалистов пациент направляется в областной онкологический диспансер. При верификации предопухолевых заболеваний необходима санация с последующим диспансерным наблюдением пациентов.

Для объективного контроля работы по раннему выявлению опухолей головы и шеи предлагаем использовать следующие показатели в зависимости от уровня учреждения здравоохранения.

*Показатели анализа работы врача общей практики, заведующего амбулатории врача общей практики, фельдшерско-акушерского пункта:*

- 1) процент охвата профилактическим обследованием пациентов в возрасте 40 лет и старше, проживающих в районе обслуживания за отчетный период;
- 2) процент пациентов, привлеченных к дообследованию у врачей-специалистов;
- 3) процент подтвержденных или измененных диагнозов;
- 4) процент случаев злокачественных новообразований головы и шеи в I—II стадии, выявленных медицинскими работниками за отчетный период.

*Показатели анализа работы по раннему выявлению опухолей головы и шеи врачей-стоматологов и врачей-оториноларингологов:*

- 1) количество населения, направленного в кабинет с подозрением на наличие опухолей головы и шеи;
- 2) количество выполненных биопсий врачами-стоматологами-хирургами, оториноларингологами и соотношение количества морфологически

подтвержденных диагнозов к количеству выполненных биопсий;

3) процент населения, привлеченного к дообследованию на предмет выявления опухолей головы и шеи;

4) количество пациентов, состоящих на диспансерном учете и количество пациентов из них, осмотренных во время диспансерного наблюдения;

5) число пациентов с III—IV стадией рака головы и шеи из числа пациентов, находившихся на диспансерном наблюдении.

Считаем, что данные критерии позволят отразить реальное состояние организационно-методической работы по раннему выявлению опухолей головы и шеи на разных уровнях оказания медицинской помощи, региональные проблемы.

Дискуссионным является вопрос о привлечении врачей-стоматологов негосударственных медицинских центров к работе по ранней диагностике опухолей головы и шеи с предоставлением информации о количестве пациентов, обратившихся на прием к врачу-специалисту и направленных на дообследование на предмет выявления опухолей головы и шеи; об обеспечении участия врачей-стоматологов, наблюдавших пациентов, в комиссионных разборах всех случаев опухолей полости рта, выявленных в III—IV стадии для принятия организационных выводов, вплоть до лишения лицензии, с целью повышения ответственности врачей-стоматологов негосударственных медицинских центров.

### Заключение

Наблюдаемый в последнее десятилетие рост заболеваемости опухолями головы и шеи, увеличение в 1,4 раза количества злокачественных новообразований, выявленных в далеко зашедших стадиях, высокий уровень однолетней летальности диктуют необходимость разработки мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с данной онкопатологией. Проведенное онкоэпидемиологическое исследование, а также анализ нормативных документов и работы экспертных комиссий по разбору случаев выявления опухолей визуальных локализаций в поздних стадиях, данных литературы позволили обосновать ряд организационных решений и предложить концепцию ранней диагностики опухолей головы и шеи, улучшить систему контроля эффективности противораковой борьбы.

В разработанной программе определены организационные формы работы, подлежащий обследованию контингент, распределены роль и зона ответственности специалистов. Предложены показатели анализа эффективности работы по раннему выявлению опухолей головы и шеи, позволяющие объективно оценить ее на различных уровнях оказания медицинской помощи. Ведущая роль отведена врачам общей практики, которые обеспечивают активный вызов и осмотр населения в возрасте 40 лет и старше один раз в год. Комплексное обследование, выполнение биопсий, санация предопухолевых заболеваний возложены на врачей-стоматологов и врачей-оториноларингологов.

Предложенная программа не требует значительных вложений средств для дополнительного диагностического оборудования, так как большинство опухолей головы и шеи могут выявляться при визуальном осмотре и биопсии.

#### Контактная информация:

Колядич Жанна Викторовна — д. м. н., зав. лабораторией онкопатологии головы и шеи. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н.Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский район. Сл. тел. +375 17 3899552.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ж. В. К., Т. Ф. М., Н. М. Т. Сбор и обработка материала: Ж. В. К., Н. М. Т. Статистическая обработка данных: Е. А. А. Написание текста: Ж. В. К., Н. М. Т. Редактирование: С. Л. П.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009—2018 гг. Под ред. О. Г. Сукошко. Минск: Национальная библиотека Беларуси; 2019. 422 с. [Okeanov A. E., Moiseyev P. I., Levin L. F. i dr. Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data of the Belarusian cancer register for 2009—2018. Pod red. O. G. Sukonko. Minsk: Natsionalnaya biblioteka Belarusi; 2019. 422 s. (in Russian)]
  2. Cancer today (Globocan 2018) [Electronic resource]. 2018. — Mode of access: <https://gco.iarc.fr/today>. Date of access: 06.07.2020.
  3. Walsh T., Liu J. L. Y., Brocklehurst P. et al. Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. Cochrane Data Base of Systematic Reviews [Electronic resource]. 2013; 11. Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010173.pub2/full>. Date of access: 06.12.2020.
  4. Руководство по ранней диагностике рака. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. 48 с. [Guide to Cancer Early Diagnosis. Geneva. Vsemimaya organizatsiya zdravookhraneniya; 2018. 48 s. (in Russian)]
- Поступила 17.12.2020.  
Принята к печати 24.12.2020.



А. В. СТРОЦКИЙ

**ВАРИКОЦЕЛЕ**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

*Представлены данные литературы последних лет об этиологии, патогенезе и лечении варикоцеле у пациентов различных возрастных групп. Особый акцент сделан на лечении бесплодия у пациентов с варикоцеле с использованием антиоксидантов, продемонстрировано значительное улучшение показателей спермограмм при их применении.*

**Ключевые слова:** варикоцеле, варикоцелэктомия, антиоксидантный стресс, спермограмма.

*The review contains the literature data of recent years about the varicocele etiology, pathogenesis, and treatment in patients of various age groups. Particular emphasis is placed on the infertility treatment in patients with varicocele using antioxidants; a significant improvement in spermogram parameters has been shown when using varicocele and antioxidants.*

**Key words:** varicocele, varicocelectomy, antioxidant stress, spermogram.

HEALTHCARE. 2021; 2: 21—31.

VARICOCELE

A. V. Strotski

Варикоцеле — расширение вен гроздевидного сплетения семенного канатика, это одно из самых частых урологических заболеваний, которое лечится хирургическим путем. Следует отметить, что кажущаяся простота диагностики и лечения варикоцеле оказывается во многом противоречивой и спорной проблемой, а предлагаемые варианты решения дискуссионны, зачастую носят прямо противоположный характер. В последние годы появились обзорные статьи, содержащие обширные метаанализы литературы за много десятков лет, однако даже такой подход не позволил сформулировать следующие практические положения: необходимо ли хирургическое лечение варикоцеле всем пациентам, какие показания к хирургическому лечению субклинического варикоцеле, нуждаются ли в лечении варикоцеле подростки, влияние варикоцеле на фертильность, необходимость операции при варикоцеле и вторичном бесплодии в условиях экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), вплоть до интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), и т. д. В статье предпринята попытка подвести итог накопленного мирового опыта по отдельным вопросам, связанным с варикоцеле, чтобы полнее представлять состояние проблемы на сегодняшний день, грамотно с позиций последних достижений осуществлять консультации пациентов и проводить адекватное лечение.

Общепринято, что частота варикоцеле составляет 15%, а при первичном бесплодии — 40%. Однако столь однозначный подход не отражает истинного положения вещей [1]. Ссылаясь на данные, отмечено, что частота варикоцеле зависит от возраста и в возрасте 2—10 лет составляет <1%, у подростков 15—19 лет она уже достигает 14% [2], у взрослых мужчин она равна 15%, что подтверждают многие исследователи [3]. Аналогичные данные прослеживаются у Е. Акбай и соавт., которые определили распространенность варикоцеле 0,92% у 1232 детей в возрасте 2—10 лет и 11,0% у 2531 подростка в возрасте 11—19 лет ( $p < 0,001$ ) [4]. Ни у одного ребенка в возрасте до 11 лет не было атрофии яичек, а в возрасте 11—14 лет признаки атрофии определены у 7,3%, в 15—19 лет — у 9,3%, что свидетельствует о развитии и увеличении встречаемости атрофии яичка вместе с половым созреванием подростков, это может быть связано с увеличением физической нагрузки в период роста яичек [5].

При проведении многоцентрового исследования у 7035 мужчин (средний возраст — 19 лет) было выявлено варикоцеле I—III степени у 1102 (15,7%) [6]. При этом I степень определена у 7,4% мужчин, II — у 5,5%, III — у 2,8% пациентов. Распределение степеней внутри группы с варикоцеле было следующим: I — у 521 (47,3%) пациента, II — у 384 (34,8%), III — у 197 (17,9%).

Увеличение частоты варикоцеле с возрастом примерно на 10% за каждые 10 лет жизни отметили U. Levinger и соавт., что позволяет выявить заболевание у 75% 80-летних мужчин [7]. Это дало возможность авторам сформулировать гипотезу о том, что варикоцеле ускоряет процесс старения мужчин и, следовательно, возможно хотя бы частично замедлить его путем адекватного лечения двустороннего варикоцеле. Однако при исследовании 354 мужчин (средний возраст — 60,7 года) двустороннее варикоцеле выявлено только у 70 (19,8%), а снижение уровня тестостерона коррелировало с более старшим возрастом ( $p=0,001$ ) и наличием обоих мягких яичек ( $p=0,02$ ), но не с наличием варикоцеле [8].

Попытки выявить факторы, способствующие или препятствующие развитию заболевания, позволили определить, что распространенность и тяжесть варикоцеле обратно пропорционально связаны с ожирением [9]. При увеличении индекса массы тела частота варикоцеле уменьшается, возможно, вследствие ухудшения условий диагностики при физикальном исследовании из-за толстой жировой прослойки вокруг вен гроздевидного сплетения или ослабления синдрома Щелкунчика вследствие увеличения количества забрюшинного жира [5]. Однако по результатам УЗИ не выявлено различий у пациентов с ожирением и без него: из 374 пациентов с нормальным весом у 129 (34,5%) было варикоцеле, в группах с избыточной массой тела — у 163 (30,6%) из 535 [10].

В 1992 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) после проведения исследования в 34 центрах Европы и Америки констатировала, что у 56% родственников пациентов с варикоцеле I степени пальпируемые вены семенного канатика отмечались в 8 раз чаще, чем в контрольной группе [11]. Из 62 родственников пациентов с известным варикоцеле I степени у 35 (56,5%) наблюдали клинически пальпируемый варикоцеле при физикальном обследовании. Это значительно больше, чем у 18 (6,8%) из 263 мужчин в контрольной группе ( $p<0,0001$ ).

Частота клинического варикоцеле, по данным ВОЗ (1992), составила 25,4% у мужчин с аномальной спермой и 11,7% у мужчин с нормальной спермой [12].

M. G. Sonmez и соавт. отметили, что варикоцеле может присутствовать у 35% мужчин с первичным бесплодием и у 80% — со вто-

ричным [13]. Заболеваемость субклиническим и клиническим варикоцеле в фертильной популяции была выявлена в 61% случаев при обследовании 100 мужчин подряд перед предстоящей вазэктомией [14] (средний возраст — 36 лет). Клиническое левостороннее варикоцеле наблюдали у 17 (17%) мужчин, субклиническое варикоцеле — у 44 (44%). По-видимому, субклинический вариант не оказывал вредного влияния на фертильность, поскольку все пациенты обследовались перед вазэктомией.

Существуют три гипотезы повышения давления во внутренней семенной вене слева, что приводит к варикозному расширению вен гроздевидного сплетения семенного канатика [13]. Это отсутствие или функциональная недостаточность венозных клапанов, различия в прикреплении вен яичка к левой почечной вене слева и полую вену справа и компрессия почечной вены между верхней брыжеечной артерией и аортой (синдром Щелкунчика, или аортомезентериальный пинцет, как это описано в русскоязычной литературе). Левая семенная вена, которая на 8—10 см длиннее правой, проходит вертикально и впадает в левую почечную вену под прямым углом, тогда как правая впадает в нижнюю полую вену под острым углом, отклоняясь от вертикальной оси туловища медиально. В результате кровь в левой вене образует вертикальный гидростатический столб в вертикальном положении, что приводит к повышению давления в вене и способствует ее расширению и развитию недостаточности клапанов вены, что еще больше усугубляет повышение давления. Поскольку левая семенная вена впадает в почечную под прямым углом, это сопровождается увеличением сопротивления току крови и также вносит свой вклад в повышение венозного давления. Приведенные факты являются веским аргументом в объяснении более частого развития варикоцеле слева, чем справа. P. Vanlangenhove продемонстрировал, что среднее абсолютное давление во внутренней семенной вене в паховой области у пациентов с варикоцеле в вертикальном положении выше, чем вено-капиллярное давление в яичке, и, следовательно, может приводить к гипоксии яичка и нарушать сперматогенез [15]. Сравнить полученные результаты с аналогичными у пациентов без варикоцеле не представляется возможным из-за этических соображений. Поэтому подтвердить существующее

мнение Y. Gat и соавт., что варикоцеле является расплатой мужчин за вертикальное положение, поскольку двустороннее заболевание встречается у 80,7% пациентов, пока нереально [16].

Отсутствие клапанов в венах яичка было задокументировано и считается существенным фактором, способствующим развитию варикоцеле. R. I. Slavijo и соавт. ссылаются на ряд исследований, свидетельствующих о некомпетентности или полном отсутствии венозных клапанов во внутренней семенной вене у пациентов с варикоцеле, особенно у подростков [1, 3]. Также обращается внимание на возможность повышения венозного давления в левой семенной вене вследствие сдавления левой почечной вены верхней брыжеечной артерией к аорте или аортой к позвоночнику (передний и задний синдром Щелкунчика) [12, 17].

Повышение давления и недостаточность клапанов во внутренней семенной вене сопровождаются расширением вен гроздевидного сплетения семенного канатика, приводят к замедлению кровотока в них. При этом наблюдается обратный ток крови от почки к яичку. Поскольку температура в брюшной полости выше, чем в мошонке, это приводит к повышению температуры в яичке, что оказывает негативное влияние на его функцию [12]. Сперматогенез происходит оптимально при температуре на 2,5 °C ниже, чем температура тела, и тепловой стресс при варикоцеле может привести к нарушению сперматогенеза [18]. Было обнаружено значительное повышение средней температуры мошонки за 24 ч у мужчин с ожирением и у мужчин с варикоцеле по сравнению с контрольной группой (в обоих случаях  $p < 0,01$ ) [18]. Наблюдение за температурой в течение 1 сут выявило значительные ее колебания в контрольной группе и небольшое изменение у мужчин с ожирением и у мужчин с варикоцеле. Повышение температуры мошонки было связано с ухудшением параметров спермы и более высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме по сравнению с контролем.

В основу патофизиологии варикоцеле некоторые авторы вкладывают взаимосвязанные процессы: тепловой стресс, оксидативный стресс и апоптоз [19]. Сперматогенез — это чувствительный к температуре процесс, который лучше всего протекает при температуре 35—36 °C. У пациентов с варикоцеле регурги-

тация теплой брюшной крови через некомпетентные клапаны повышает температуру мошонки на 2,6 °C. Одностороннее левое варикоцеле оказывает через коллатерали и ретроперитонеальные шунты неблагоприятное аналогичное воздействие на контралатеральное яичко.

Тепловой стресс, оксидативный стресс и апоптоз являются теми факторами, которые могут приводить к гипотрофии яичка на стороне варикоцеле. В исследовании D. J. Keene и соавт. из 15 пациентов в возрасте 12—17 лет с постпубертатным идиопатическим варикоцеле у 10 (группа А) отметили симметричные яички, у 5 (группа В) — ассиметричные с разницей в объеме по данным УЗИ более 20% [20]. Соотношение по степеням заболевания в обеих группах было сравнимо. Концентрация спермы в группе В была значительно ниже, чем в группе А (3 и 26 млн/мл соответственно;  $p = 0,04$ ), подвижность сперматозоидов также значительно отличалась (60 и 28% соответственно;  $p = 0,44$ , U-критерий Манна — Уитни). Уменьшение размеров яичка при варикоцеле может быть обусловлено уменьшением количества канальцев, а ликвидация варикоцеле может приводить к восстановлению количества канальцев и увеличению объема [21].

В то же время J. P. Alukal и соавт. у 168 пациентов с варикоцеле в возрасте от 8 до 21 года с помощью УЗИ не нашли значимой диспропорции в объемах яичек в зависимости от степени варикоцеле, корреляции между степенями варикоцеле и разницей в объеме не наблюдалось ( $p = 0,48$ , критерий хи-квадрат) [22].

Процесс апоптоза, или запрограммированная гибель клеток, играет важную роль в патофизиологии варикоцеле. У мужчин с варикоцеле повышенные уровни апоптоза были обнаружены в развивающихся половых клетках, тканях яичка и сперматозоидах, полученных после эякуляции. Апоптоз может быть вызван избытком активных форм кислорода (АФК), избытком кадмия и генетическими механизмами [19]. АФК — это химически активные вещества, содержащие кислород (пероксиды, супероксид, гидроксильный радикал, синглетный кислород и альфа-кислород). При восстановлении молекулярного кислорода образуется супероксид кислорода, что вызывает оксидативный стресс (ОС). АФК воздействуют на клеточные мембраны и усиливают перекисное окисление мембран полиненасыщенных жирных кислот.

Результирующее снижение текучести мембраны оказывает вредное влияние на структуру головки сперматозоида и мембраны средней части, что в конечном итоге приводит к снижению подвижности и нарушениям оплодотворения. Повреждение аксонемных белков вызывает быстрое истощение аденозинтрифосфата и пониженное фосфорилирование аксонемных белков, что может быть еще одной причиной нарушения подвижности сперматозоидов [23]. Кроме варикоцеле существует множество источников ОС и воспаления: употребление табака, алкоголь, ожирение/метаболический синдром, лейкоцитоспермия, воспалительные заболевания (гонорея, хламидиоз, бактериальный простатит) и вирусные инфекции (например, вирус иммунодефицита человека, гепатит). Чрезмерное количество АФК связано с фрагментацией ДНК сперматозоидов, которая может опосредовать клиническое проявление плохой функции сперматозоидов и результат оплодотворения, связанный с варикоцеле [12], а значительное повышение уровня кадмия в образцах биопсии яичка у бесплодных мужчин с варикоцеле связывают с его негативным влиянием на сперматогенез за счет снижения концентрации цинка и повышения выработки АФК. Уровень кадмия находится в обратной зависимости от увеличения концентрации сперматозоидов после варикоцелэктомии. Понимание механизмов ОС и его влияния на функцию сперматозоидов открывает новые возможности для улучшения показателей спермы после ликвидации варикоцеле путем назначения антиоксидантов [24].

Варикоцеле может вызвать ухудшение функций клеток Лейдига, и это является значительным фактором риска гипогонадизма [25, 26]. В эксперименте на крысах показано, что развитие варикоцеле приводит к нарушению функции клеток Лейдига, усиливая апоптоз и подавляя экспрессию стероидогенетического острого регуляторного белка (StAR), который является переносчиком продуктов холестерина и андрогенов в митохондрии [27]. Симптоматические гипогонадальные мужчины с варикоцеле имеют два варианта лечения: заместительная терапия тестостероном, лечение варикоцеле. При лечении экзогенным тестостероном почти у 90% мужчин останется азооспермия. Даже при прекращении лечения экзогенным тестостероном 35% мужчин с симптомами гипо-

гонадизма могут иметь необратимую азооспермию. Для мужчин, которые предпочитают восстановление варикоцеле, остается неясным, будет ли достаточное увеличение тестостерона после восстановления [25]. В то же время J. Damsgaard и соавт. не выявили различия уровней общего и свободного тестостерона у пациентов с варикоцеле и здоровых лиц при многоцентровом обследовании 7035 мужчин (средний возраст — 19 лет) [6]. Значения ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) у пациентов с варикоцеле были выше, а ингибина В — ниже, чем у здоровых лиц. Все это свидетельствует о влиянии варикоцеле на функциональное состояние яичек, прежде всего на сперматогенез, что может приводить к нарушению плодности. Но R. J. Aitken и соавт. привели данные, что 80—85% пациентов с диагнозом «варикоцеле» не имеют проблем с фертильностью, поэтому рекомендации по хирургическому лечению варикоцеле у подростков в разных странах различны, а иногда противоречивы [31]. M. Roque и соавт. подтверждают эффективность варикоцелэктомии как средства снижения окислительно-индуцированного повреждения ДНК сперматозоидов и потенциального улучшения фертильности [28]. Восстановление варикоцеле должно быть предложено как часть лечения для партнеров мужского пола бесплодных пар с пальпируемым варикоцеле [29]. Есть данные о том, что сперматозоиды с фрагментированной ДНК могут оплодотворять ооциты с эффективностью, сходной со сперматозоидами без фрагментации ДНК, но при этом было обнаружено, что высокая фрагментация ДНК негативно влияет на развитие эмбриона и может поставить под угрозу исходы беременности при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [30].

В последние годы наблюдается беспрецедентный рост использования ВРТ для лечения бесплодия. В настоящее время продуктами этой формы лечения являются 1 из 80 детей, рожденных в Соединенных Штатах Америки, 1 из 50, рожденных в Швеции, 1 из 35, рожденных в Австралии, 1 из 24, рожденных в Дании. В 2003 г. в 399 клиниках США было зарегистрировано более 100 000 циклов оплодотворения *in vitro*, в результате чего родилось более 48 000 детей. Во всем мире эта цифра превысила 200 000 рождений в год и продолжает расти с каждым годом.

Варикоцеле диагностируется при физикальном осмотре пациента в положении стоя и лежа с использованием пробы Вальсальвы. Для определения степени расширения вен гроздевидного сплетения и обратного тока крови по ним применяют УЗИ с доплерографией [32]. В соответствии с получаемыми данными L. Dubin и R. Amelar разработали классификацию варикоцеле с добавлениями [33]. Она принята за основу Американской ассоциацией урологов и ВОЗ. Согласно классификации, выделяют субклиническое варикоцеле — в положении лежа и стоя даже при использовании пробы Вальсальвы нет видимого варикозного расширения вен и они не пальпируются, но при доплерографии на фоне натуживания живота отмечается умеренный преходящий венозный рефлюкс (физиологический). Варикоцеле I степени — расширенные вены пальпируются только в положении стоя при выполнении пробы Вальсальвы, наблюдается стойкий венозный рефлюкс, заканчивающийся до пробы. Варикоцеле II степени — вены пальпируются в положении стоя без пробы Вальсальвы, фиксируется стойкий венозный рефлюкс на протяжении всей пробы Вальсальвы. Варикоцеле III степени — расширенные вены видны и пальпируются в положении стоя без пробы Вальсальвы, стойкий венозный рефлюкс отмечается постоянно, не меняется при пробе.

У большинства подростков с варикоцеле жалобы отсутствуют [15]. Болевые ощущения встречаются у 2—20% (у большинства исследователей — 10%) взрослых пациентов в виде тупых ноющих или пульсирующих болей в паховой области, чаще после физической нагрузки [34, 35]. Иногда пациенты указывают на наличие ощущения тяжести в области мошонки со стороны варикоцеле, которая усиливается после физической нагрузки, что снижает качество жизни молодых людей, поскольку приходится ограничивать занятия спортом, выполнение отдельных видов профессиональной деятельности.

Этиология мошоночной боли, связанной с варикоцеле, мало изучена. Предлагаемые механизмы включают сжатие близлежащих нервных волокон расширенным венозным комплексом, повышение температуры мошонки, окислительный стресс в паренхиме яичка и гипоксию тканей вследствие венозного стаза. Следует учитывать характер болезненных ощу-

щений при варикоцеле, чтобы дифференцировать боли при варикоцеле от болей в мошонке или яичке, вызванных другими причинами (травмы, грыжи, кисты придатков, злокачественные образования, сперматоцеле, орхиты, эпидидимиты и т. п.).

Отдельную категорию составляют пациенты с синдромом Щелкунчика (аорто-мезентериальный пинцет), у которых примерно в половине случаев заболевание проявляется атипичной болью в левом боку, усиливающейся при стоянии и увеличенном поясничном лордозе, что чаще всего расценивается как патология нижних ребер или грудного отдела позвоночника [17]. Реже при этом синдроме пациенты отмечают боли в животе, ортостатическую гипотензию, усталость, слабость.

Взрослые пациенты наряду с болезненными ощущениями могут предъявлять жалобы на проблемы с плодностью. В среднем варикоцеле определяется у 35—45% пациентов с первичным бесплодием и у 80% со вторичным [3]. Сообщили о более высокой частоте преждевременной эякуляции при варикоцеле 27% пациентов, хотя в своем обзоре A. Shamsa и соавт. приводят цифры, достигающие 58% [36].

В типичных случаях диагностика варикоцеле не представляет трудностей и заключается в физикальном осмотре пациента в положении лежа и стоя с применением пробы Вальсальвы. Физикальное исследование дополняется УЗИ с доплерографией для диагностики субклинического варикоцеле и установления степени венозного рефлюкса в системе внутренней семенной вены. Особое значение УЗИ приобретает у пациентов с повышенным весом, а также при подозрении на наличие симптома Щелкунчика. В последние годы достаточно широко используют венографию с последующей эмболизацией просвета внутренней семенной вены.

Следует отметить, что частота заболевания зависит от используемых методов диагностики и увеличивается при применении венографии, термографии и сонографии по сравнению с результатами только физикального обследования. Это касается как диагностики субклинического варикоцеле, так и двустороннего, частота выявления которого достигает 80% при венографии [16].

Лечение варикоцеле определяется многими факторами, которые включают возраст пациента и стадию заболевания, клиническими

проявлениями, наличием или отсутствием изменений показателей спермограммы и плодности. При этом показания для различных видов лечения спорные, иногда противоречивые в различных возрастных группах и странах.

При наличии болевого синдрома, связанного с варикоцеле, лечение обычно начинают с консервативных мероприятий и динамического наблюдения. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, ношение суспензория, ограничения физической активности позволяют добиться положительного эффекта у большинства пациентов, хотя у части из них улучшение состояния носит временный характер [35]. Наблюдение в течение нескольких месяцев позволяет иногда выявить другие причины болей в яичке. Однако подобная тактика не всегда находит поддержку у некоторых практикующих врачей [37].

Хирургическое лечение считается показанным при бесплодном браке, патоспермии, наличии боли в мошонке в случае безуспешного консервативного лечения, гипотрофии яичка [25]. С появлением новых данных о патогенезе заболевания появляются новые показания для хирургического лечения варикоцеле: необструктивная азооспермия, дефицит андрогенов, улучшение качества спермы до вспомогательной репродукции, повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов, ОС [38].

Поскольку 80—85% пациентов с диагнозом «варикоцеле» не имеют проблем с фертильностью, то отношение к хирургическому лечению заболевания у подростков неоднозначно [29]. Так, в европейских рекомендациях хирургическое лечение варикоцеле у подростков не показано, и они зачастую подвергаются чрезмерному лечению, а американские рекомендации считают необходимым операции у подростков только при одно- или двустороннем заболевании, сопровождающимся уменьшением размеров яичка или патоспермией. Американская урологическая ассоциация определила показания к хирургическому лечению варикоцеле при бесплодии, если: а) бесплодие выявлено у обоих партнеров; б) у партнера-мужчины клинически определяемое варикоцеле; в) у партнера-женщины нормальная фертильность или излечимое бесплодие; г) у партнера-мужчины определена хотя бы одна аномалия с точки зрения параметров спермы (кроме изолированной тератозооспермии) [39].

Отсутствует единое мнение о необходимости хирургического лечения при субклиническом варикоцеле [40], поскольку прооперированное варикоцеле в подростковом возрасте не предотвращает нарушение фертильности в зрелом возрасте; не все пациенты с варикоцеле имеют нарушение плодности, у многих из них без всякого лечения есть дети. Даже размеры яичек являются спорным аргументом в пользу операции, поскольку асимметрия может быть физиологичной, а оценить показатели спермограммы у подростков достаточно сложно в связи с трудностями ее получения. Данные, касающиеся прокси-показателей фертильности у детей/подростков, включая асимметрию размеров яичек и аномалии анализа спермы, демонстрируют, что эти показатели являются несовершенными предикторами будущей фертильности [41]. Обзор и метаанализ 98 статей (16 130 пациентов в возрасте 7—21 года) свидетельствуют, что лечение варикоцеле приводит к увеличению объема яичка на 1,52 мл и сопровождается увеличением общей концентрации сперматозоидов. Но отдаленные результаты — фертильность и отцовство — не изучены [42]. Видимо, поэтому отсутствуют четкие научно обоснованные рекомендации по лечению варикоцеле у подростков.

Методы лечения варикоцеле разнообразны и в целом отражают тенденции развития хирургии в различные периоды времени. Сущность хирургического лечения — перевязка внутренней семенной вены (семенных вен) или вен гроздевидного сплетения. Они отличаются доступом: лапароскопия, супраингвинальный (Иванисевича, Паломо), микрохирургический субингвинальный (Мармара), эндоваскулярный (эмболизации семенной вены).

При безуспешном предварительном консервативном лечении N. Ribe и соавт. отметили исчезновение болей после субингвинальной операции у 22 (88%) из 25 пациентов [37]. Полное исчезновение боли у 86% пациентов после операции также отметили A. C. Peterson и соавт., но при этом у 11% боли остались или даже усилились [34]. A. Shridharani и соавт. привели аналогичные данные [43]. Было выявлено улучшение ранней эякуляции у 75% пациентов, хотя частота преждевременной эякуляции до лечения не указана [36, 44].

Частота рецидивов после операции широко варьирует и может зависеть от возраста

оперированных пациентов (пубертатный или взрослый), показаний к первичному вмешательству (атрофия яичка, бесплодие, боли), степени исходного варикоцеле (субклиническая, клиническая), используемой методики (открытая, лапароскопическая, чрескожная эндовазальная), определения рецидива (клинический, субклинический) и периода наблюдения [45]. За 18 мес после операции у 1015 пациентов частота рецидивов составила 17,2% после лапароскопии, 13,7% — после открытых операций и 1,9% — после применения микрохирургической техники. Основной причиной рецидива варикоцеле явилось сохранение разветвленных спермальных вен, которые не были лигированы во время первоначальной операции. Многие из ветвей, обусловивших рецидив, разветвлялись выше уровня паховой области — это может быть причиной того, что субингинальные доступы обычно имеют низкие показатели рецидива варикоцеле.

J. S. Su и соавт. считают микрохирургическую варикоцелэктомию золотым стандартом лечения бесплодных мужчин с клинически пальпируемым варикоцеле и ненормальными параметрами спермы, обеспечивающую наибольшую вероятность успеха и наименьшее количество осложнений [46]. В то же время M. Ameli и соавт. не отметили значимого различия в частоте осложнений между микрохирургическими и немикрохирургическими методами лечения варикоцеле [47]. Привлекает внимание метаанализ лечения пальпируемого варикоцеле у бесплодных мужчин за 18 лет [48]. Общая частота рецидивов составила 14,97% после операции Паломо, 1,05% — после микрохирургической варикоцелэктомии, 4,3% — после лапароскопической варикоцелэктомии, 12,7% — после эмболизации вены, 2,63% — после операции Иванисевича. Различия между результатами разных методов статистически достоверны ( $p=0,001$ ). Частота образования гидроцеле составила 8,24% после операции по методу Паломо, 0,44% — после микрохирургической варикоцелэктомии, 2,84% — после лапароскопической варикоцелэктомии, 7,3% — после операции Иванисевича, что показало существенное различие между методами ( $p=0,001$ ). Авторы также пришли к выводу, что метод микрохирургической варикоцелэктомии сопровождается более низким послеоперационным рецидивированием и образованием гидроцеле. Сравнение лапароско-

пической и открытой варикоцелэктомии у детей и подростков с помощью проведения метаанализа 11 многоцентровых ретроспективных и проспективных исследований статей за 10 лет показало, что их результаты сопоставимы, лапароскопическое вмешательство имеет преимущества при лечении двустороннего варикоцеле [49].

Относительно изменения размеров яичка после хирургического лечения варикоцеле следует отметить, что метаанализ 14 исследований (1475 пациентов) с использованием баз данных Medline и PubMed показал, что увеличение размеров наблюдалось в среднем у 76,4% [52,6%—93,8%] пациентов от исходного, что позволило говорить о снижении степени гипотрофии яичка после хирургического лечения [50]. Наряду с увеличением объема яичек в среднем на 3,18 мл при проведении метаанализа у пациентов после хирургического лечения варикоцеле и эмболизации семенной вены в возрасте до 21 года J. A. Locke и соавт. отметили увеличение количества сперматозоидов: средняя разница составила  $25,54 \times 10^6/\text{мл}$  [51]. После хирургического лечения варикоцеле уровень тестостерона повысился с 358 до 454 нг/дл ( $p<0,001$ ), при этом у 30% пациентов уровень тестостерона не изменялся, у 41% увеличивался на 50% и менее, у 19% увеличивался на 51—100%, у 10% увеличивался более чем на 100% [26]. Не было никакой связи между изменением уровня тестостерона и возрастом, латеральностью или степенью варикоцеле. Тем не менее авторы считают, что ликвидация варикоцеле может повысить уровень тестостерона у мужчин с низким уровнем тестостерона.

Главная цель при бесплодии у пациентов с варикоцеле — это появление беременности у партнерши и рождение ребенка. При наблюдении в течение 13 лет за 1711 пациентами с варикоцеле после операции отцовство в течение 1 года отмечалось у 56%, а частота самопроизвольных аборт — у 59% женщин [36]. Улучшение параметров спермы после варикоцелэктомии отметили A. Zini и соавт., но вопрос о возникновении беременности они считают спорным, требующим дополнительных исследований [52]. В работе J. I. Lacerda и соавт. показано, что после варикоцелэктомии больше сперматозоидов сохранило интактную ядерную ДНК (степень I без фрагментации по сравнению со степенями II, III и IV), но показатели перекисного окисления липидов по уровню малонового

альдегида не различались от дооперационного уровня [53].

Проанализированы результаты 21 исследования лечения рецидивного варикоцеле различными методами [54]. Степень улучшения параметров спермы была значительно выше после открытых хирургических методов (77,5%), чем после эмболизации (62,5%) ( $p=0,032$ ). При этом частота спонтанной беременности при использовании хирургических методов составила 44,3%, а после эмболизации семенных вен — 17,9% ( $p=0,007$ ). Другие исследователи отметили частоту спонтанной беременности после варикоцелэктомии не более 30% [55]. Метаанализ 36 статей о лечении бесплодных мужчин с пальпируемым односторонним или двусторонним варикоцеле с января 1980 г. по апрель 2008 г. показал общую частоту спонтанной беременности: 37,69% — после операции Паломо, 41,97% — при микрохирургической варикоцелэктомии, 30,07% — после лапароскопической варикоцелэктомии, 33,2% — после рентгенологической эмболизации, 36% — после операции Иванисевича, при этом различия были статистически достоверными ( $p=0,001$ ) [48].

При метаанализе 7 исследований (1781 пациент) также отмечено, что как микрохирургическая, так и лапароскопическая варикоцелэктомия давали большее увеличение послеоперационной концентрации сперматозоидов, чем открытая варикоцелэктомия ( $p=0,008$  и  $p=0,001$  соответственно) [56]. При этом по сравнению с открытой варикоцелэктомией микрохирургия сопровождалась более высоким уровнем беременности ( $p=0,002$ ), в то время как между микрохирургической и лапароскопической варикоцелэктомией или между лапароскопической и открытой варикоцелэктомией не было значительного различия [57]. У пациентов с клиническим варикоцеле, олигоспермией и азооспермией после операции наблюдалось улучшение показателей беременностей и рождаемости при ЭКО или ЭКО/ИКСИ. Авторы считают, что оперативное лечение клинического варикоцеле необходимо, даже если после восстановления сохраняется олигоспермия или азооспермия и требуется ВРТ. Т. Р. Kohn и соавт. считают, что недостаточно доказательств, чтобы определить, улучшает ли коррекция варикоцеле исходы внутриматочной инсеминации спермы, но клиническая выгода наблюдается при коррекции клинического варикоцеле у мужчин с оли-

госпермией, не осложненной азооспермией до ЭКО/ИКСИ [58]. Улучшение параметров спермы после хирургического лечения варикоцеле может в ряде случаев привести к естественной беременности, что уменьшит необходимость ВРТ.

Однако не все разделяют мнение об улучшении параметров спермы после хирургического лечения варикоцеле и благоприятном воздействии после операции на ВРТ [59]. Качество спермы и частота беременностей была оценена у 248 мужчин с варикоцеле, 79 из которых (1-я группа) не оперированы, а 169 (2-я группа) перенесли варикоцелэктомию. Группы были соизмеримы по возрасту женщин-партнеров, характеристикам спермограмм, всем им проводилась ИКСИ. В результате коэффициент оплодотворения был выше в 1-й группе (73,2%), чем во 2-й (64,9%) ( $p=0,0377$ ), но не было обнаружено различий в показателях беременности (31,1 против 30,9%;  $p=0,9806$ ), имплантации (22,1 против 17,3%;  $p=0,5882$ ), выкидышей (21,7 против 23,9%;  $p=0,8401$ ). Авторы подчеркивают, что варикоцелэктомия всегда должна выполняться до того, как будет проведена ВРТ, но эта операция не увеличивает частоту беременности и не снижает вероятность выкидыша после ИКСИ. Некоторые авторы не рекомендуют увлекаться ИКСИ, поскольку при беременности после нее чаще встречаются хромосомные аномалии, аутизм, умственная отсталость и врожденные дефекты, чем при беременности в результате традиционного ЭКО, поскольку при ИКСИ выключается процесс естественного отбора [13].

Считается, что повреждающее воздействие окислительного стресса на сперматозоиды является причиной случаев мужского бесплодия — от 30 до 80% [60]. С учетом значения АФК и ОС при варикоцеле особое внимание уделяется комбинированным методам улучшения фертильности — варикоцелэктомии и антиоксидантной терапии после операции. Привлекает внимание метаанализ 6 исследований по оценке антиоксидантной терапии витаминами С, Е, фолиевой кислотой, сульфатом цинка в течение не менее 6 мес после варикоцелэктомии [61]. Существенное улучшение концентрации сперматозоидов ( $p<0,0001$ ), их подвижности ( $p=0,03$ ), прогрессирующей подвижности ( $p<0,00001$ ) и морфологии ( $p<0,0001$ ) наблюдалось после приема антиоксидантов в течение 3 мес после варикоцелэктомии. Через 6 мес

параметры спермы также улучшились, за исключением подвижности ( $p=0,72$ ) и прогрессивной подвижности сперматозоидов ( $p=0,57$ ). Частота наступления беременности после варикоцелэктомии и операции с антиоксидантной терапией значимо не различалась ( $p=0,36$ ), но уровень ФСГ в группе принимавших антиоксиданты был ниже, чем в группе плацебо, через 3 и 6 мес после варикоцелэктомии (3 мес —  $p=0,02$ ; 6 мес —  $p=0,03$ ).

Коэнзим Q10 (CoQ10) представляет собой молекулу антиоксиданта, составляющую дыхательную цепь. Фундаментальная роль CoQ10 в функции митохондрий и его хорошо известные антиоксидантные свойства составляют основу для его клинического применения. R. Lafuente и соавт. отметили улучшение параметров спермограммы после приема CoQ10 [62]. M. R. Safarinejad обнаружил значительное уменьшение ФСГ и ЛГ после лечения антиоксидантом CoQ10, что позволило сделать вывод о том, что низкий уровень сывороточного ФСГ связан с лучшим сперматогенезом [63].

Комплексное воздействие на параметры спермы антиоксидантов (1500 мг L-карнитина, 60 мг витамина С, 20 мг CoQ10, 10 мг витамина Е, 200 мкг витамина В<sub>9</sub>, 1 мкг витамина В<sub>12</sub>, 10 мг цинка, 50 мкг селена), принимаемых ежедневно в течение 3 мес, исследовали у 20 бесплодных пациентов с варикоцеле I степени [64]. После лечения у пациентов отмечено среднее относительное снижение фрагментации ДНК сперматозоидов на 22,1% ( $p=0,02$ ), на 31,3% уменьшилось число сильно деградировавших сперматозоидов ( $p=0,07$ ). Общее количество сперматозоидов было увеличено ( $p=0,04$ ), но другие параметры спермы не изменялись. Авторы пришли к выводу, что целостность ДНК спермы у пациентов с варикоцеле I степени может быть улучшена пероральным лечением антиоксидантами.

В рандомизированном исследовании A. A. Zadeh и соавт. оценивалось влияние витамина Е, селена и фолиевой кислоты (Vit E-Se-FA) на параметры спермы после варикоцелэктомии [65]. После операции 30 пациентов получали Vit E-Se-FA в течение 6 мес, еще 30, составивших контрольную группу, антиоксиданты не принимали. Получены статистически значимые различия количества ( $p=0,031$ ) и подвижности ( $p=0,01$ ) сперматозоидов после 6 мес приема добавок Vit E-Se-FA по сравнению с контрольной группой.

Еще в 1973 г. было проведено исследование влияния аргинина на показатели спермограммы у пациентов с олигоспермией [66]. Из 178 пациентов заметное увеличение количества сперматозоидов и подвижности было достигнуто у 111 (62,3%), у 28 женщин-партнеров беременность закончилась родами.

Было проведено моноцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование 45 пациентов с варикоцеле и 49 без варикоцеле с олиго-, или астено-, или тератозооспермией [67], в котором методом блочной рандомизации пациенты разделены с одинаковыми размерами выборки на 2 группы, 1-я из которых в течение 6 мес получала антиоксиданты (1000 мг L-карнитина, 725 мг фумарата, 500 мг ацетил-L-карнитина, 1000 мг фруктозы, 20 мг CoQ10, 90 мг витамина С, 10 мг цинка, 200 мкг фолиевой кислоты и 1,5 мкг витамина В<sub>12</sub>), другая (контрольная) — плацебо. Концентрация спермы была значительно увеличена у пациентов, принимавших антиоксиданты, по сравнению с контрольной группой ( $p=0,0186$ ). Общее количество сперматозоидов также значительно увеличилось ( $p=0,0117$ ) в исследуемой группе по сравнению с группой плацебо, что сопровождалось более высокой, прогрессирующей и общей подвижностью сперматозоидов ( $p=0,0088$  и  $p=0,0120$  соответственно). Хотя уровень наступления беременности не был конечной целью исследования, из 12 беременностей, которые произошли за время наблюдения, 10 были зарегистрированы в исследуемой группе, получавшей антиоксиданты.

Таким образом, назначение антиоксидантов после операции, особенно комплексное, позволяет улучшить показатели спермограммы. Насколько это будет сопровождаться увеличением спонтанной беременности, покажут новые исследования.

#### Контактная информация:

Строцкий Александр Владимирович — заслуженный деятель науки Республики Беларусь, д. м. н., профессор, зав. кафедрой урологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 208-27-04.

Конфликт интересов отсутствует.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jensen C. F. S., Ostergren P., Dupree J. M. et al. *Varicocele and male infertility. Nat. Rev. Urol.* 2017; 14(9): 523—33.

2. Saypol D. C. *Varicocele*. *J. Androl.* 1981; 2: 61—71.
3. Clavijo R. I., Carrasquillo R., Ramasamy R. *Varicoceles: prevalence and pathogenesis in adult men*. *Fertil. Steril.* 2017; 108(3): 364—9.
4. Akbay E., Cayan S., Doruk E. et al. *The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents*. *BJU Int.* 2000; 86(4): 490—3.
5. Alsaikhan B., Alrabeeah K., Delouya G., Zini A. *Epidemiology of varicocele*. *Asian J. Androl.* 2016; 18: 179—81.
6. Damsgaard J., Joensen U. N., Carlsen E. et al. *Varicocele is associated with impaired semen quality and reproductive hormone levels: a study of 7035 healthy young men from six European countries*. *Eur. Urol.* 2016; 70(6): 1019—29.
7. Levinger U., Gornish M., Gat Y., Bachar G. N. *Is varicocele prevalence increasing with age? Andrologia.* 2007; 39(3): 77—80.
8. Canales B. K., Zapzalka D. M., Ercole C. J. et al. *Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population*. *Urology.* 2005; 66(3): 627—31.
9. Tsao C. W., Hsu C. Y., Chou Y. C. et al. *The relationship between varicoceles and obesity in a young adult population*. *Int. J. Androl.* 2009; 32(4): 385—90.
10. Chan Walters R., Marguet C. G., Crain D. S. *Lower prevalence of varicoceles in obese patients found on routine scrotal ultrasound*. *J. Urol.* 2012; 187(2): 599—601.
11. Raman J. D., Walmsley K., Goldstein M. *Inheritance of varicoceles*. *Urology.* 2005; 65(6): 1186—9.
12. Cho C. L., Esteves S. C., Agarwal A. *Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation*. *Asian J. Androl.* 2016; 18(2): 186—93.
13. Sonmez M. G., Halilolu A. H. *Role of varicocele treatment in assisted reproductive technologies*. *Arab J. Urol.* 2018; 16(1): 188—96.
14. Kursh E. D. *What is the incidence of varicocele in a fertile population? Fertil. Steril.* 1987; 48(3): 510—1.
15. Vanlangenhove P. *Contribution to the pathophysiology and treatment of varicoceles*. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2018 9; 102(1): 22.
16. Gat Y., Bachar G. N., Zukerman Z. et al. *Varicocele: A bilateral disease*. *Fertil. Steril.* 2004; 81(2): 424—9.
17. Maloni K. C., Calligaro K. D., Lipshutz W. et al. *Nutcracker syndrome as an unusual cause of postprandial pain*. *Vasc. Endovasc. Surg.* 2020; 54(3): 283—5.
18. Garolla A., Torino M., Miola P. et al. *Twenty-four-hour monitoring of scrotal temperature in obese men and men with a varicocele as a mirror of spermatogenic function*. *Hum. Reprod.* 2015; 30(5): 1006—13.
19. Hassanin A. M., Ahmed H. H., Kaddah A. N. *A global view of the pathophysiology of varicocele*. *Andrology.* 2018; 6(5): 654—61.
20. Keene D. J., Sajad Y., Rakoczy G., Cervellione R. M. *Testicular volume and semen parameters in patients aged 12 to 17 years with idiopathic varicocele*. *J. Pediatr. Surg.* 2012; 47(2): 383—5.
21. Sawczuk I. S., Hensle T. W., Burbige K. A. et al. *Varicoceles: effect on testicular volume in prepubertal and pubertal males*. *Urology.* 1993; 41: 466—8.
22. Alukal J. P., Zurakowski D., Atala A. et al. *Testicular hypotrophy does not correlate with grade of adolescent varicocele*. *J. Urol.* 2005; 174(6): 2367—70.
23. Agarwal A., Rana M., Qiu E. et al. *Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility*. *Andrologia.* 2018; 50(11): e13126.
24. Colpi G. M., Francavilla S., Haidl G. et al. *European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia*. *Andrology.* 2018; 6(4): 513—24.
25. Cayan S., Akbay E., Saylam B., Kadioglu A. *Effect of varicocele and its treatment on testosterone in hypogonadal men with varicocele: Review of the literature*. *Balkan Med. J.* 2020; 37(3): 121—4.
26. Tanrikut C., Goldstein M., Rosoff J. S. et al. *Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair*. *BJU Int.* 2011; 108(9): 1480—4.
27. Luo D. Y., Yang G., Liu J. J. et al. *Effects of varicocele on testosterone, apoptosis and expression of StAR mRNA in rat Leydig cells*. *Asian J. Androl.* 2011; 13: 287—91.
28. Roque M., Esteves S. C. *Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review*. *Int. Urol. Nephrol.* 2018; 50(4): 583—603.
29. Macey M. R., Owen R. C., Ross S. S., Coward R.M. *Best practice in the diagnosis and treatment of varicocele in children and adolescents*. *Ther. Adv. Urol.* 2018; 10(9): 273—82.
30. Esteves S. C., Roque M., Agarwal A. *Outcome of assisted reproductive technology in men with treated and untreated varicocele: systematic review and meta-analysis*. *Asian J. Androl.* 2016; 18: 254—8.
31. Aitken R. J., Koppers A. J. *Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa*. *Asian J. Androl.* 2011; 13(1): 36—42.
32. Yan S., Shabbir M., Yap T. et al. *Should the current guidelines for the treatment of varicoceles in infertile men be re-evaluated? Hum. Fertil. (Camb).* 2019; 23: 1—15.
33. Belay R. E., Huang G. O., Shen J. K. C., Ko E. Y. K. *Diagnosis of clinical and subclinical varicocele: How has it evolved? Asian J. Androl.* 2016; 18: 182—5.
34. Peterson A. C., Lance R. S., Ruiz H. E. *Outcomes of varicocele ligation done for pain*. *J. Urol.* 1998; 159(5): 1565—7.
35. Owen R. C., McCormick B. J., Figler B. D., Coward R. M. *A review of varicocele repair for pain*. *Transl. Androl. Urol.* 2017; 6(1): S20—S29.
36. Shamsa A., Nademi M., Aqae M. et al. *Complications and the effect of varicocelectomy on semen analysis, fertility, early ejaculation and spontaneous abortion*. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2010; 21(6): 1100—5.
37. Ribe N., Manasia P., Sarquella J. et al. *Clinical follow-up after subinguinal varicocele ligation to treat pain*. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2002; 74(2): 51—3.
38. Cho C. L., Esteves S. C., Agarwal A. *Indications and outcomes of varicocele repair*. *Panminerva Med.* 2019; 61(2): 152—63.
39. *Report on varicocele and infertility: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Society for Male Reproduction and Urology*. *Fertil. Steril.* 2014; 102: 1556—60.
40. Kliesch S. *Paediatric and adolescent varicocele: when, why and how to treat it*. *Aktuelle Urol.* 2020; 51(2): 198—201.
41. Jacobson D. L., Johnson E. K. *Varicoceles in the pediatric and adolescent population: threat to future fertility? Fertil. Steril.* 2017; 108(3): 370—7.

42. Silay M. S., Hoen L., Quadackaers J. et al. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology/ European Society for Paediatric urology guidelines panel. *Eur. Urol.* 2019; 75(3): 448—61.
43. Shridharani A., Lockwood G., Sandlow J. Varicolectomy in the treatment of testicular pain: A review. *Curr. Opin. Urol.* 2012; 22(6): 499—506.
44. Ahmed A. F., Abdel-Aziz A. S., Maarouf A. M. et al. Impact of varicolectomy on premature ejaculation in varicocele patients. *Andrologia.* 2015; 47(3): 276—81.
45. Rotker K., Sigman M. Recurrent varicocele. *Asian J. Androl.* 2016; 18(2): 229—33.
46. Su J. S., Farber N. J., Vij S. C. Pathophysiology and treatment options of varicocele: An overview. *Andrologia.* 2020; 9: e13576.
47. Ameli M., Ahmadzadeh M., Khajavi A., Nabizadeh M. Evaluation of the success rate and complications of conventional varicolectomy: Do we need microscopic surgery really? *Urologia.* 2019; 86(1): 23—6.
48. Cayan S., Shavakhobov S., Kadioplu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: A meta-analysis to define the best technique. *J. Androl.* 2009; 30(1): 33—40.
49. Borruto F. A., Impellizzeri P., Antonuccio P. et al. Laparoscopic vs open varicolectomy in children and adolescents: Review of the recent literature and meta-analysis. *J. Pediatr. Surg.* 2010; 45(12): 2464—9.
50. Li F., Chiba K., Yamaguchi K. et al. Effect of varicolectomy on testicular volume in children and adolescents: A meta-analysis. *Urology.* 2012; 79(6): 1340—5.
51. Locke J. A., Noparast M., Afshar K. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Pediatr. Urol.* 2017; 13(5): 437—45.
52. Zini A., Boman J. M. Varicocele: red flag or red herring? *Semin. Reprod. Med.* 2009; 27(2): 171—8.
53. Lacerda J. I., Del Giudice P. T., da Silva B. F. et al. Adolescent varicocele: improved sperm function after varicolectomy. *Fertil. Steril.* 2011; 95(3): 994—9.
54. Cayan S., Orhan I., Akbay E., Kadioglu A. Systematic review of treatment methods for recurrent varicoceles to compare post-treatment sperm parameters, pregnancy and complication rates. *Andrologia.* 2019; 51(11): e13419.
55. Ficarra V., Crestani A., Novara G., Mirone V. Varicocele repair for infertility: what is the evidence? *Curr. Opin. Urol.* 2012; 22(6): 489—94.
56. Yuan R., Zhuo H., Cao D., Wei Q. Efficacy and safety of varicolectomies: A meta-analysis. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2017; 63(2): 120—9.
57. Kirby E. W., Wiener L. E., Rajanahally S. et al. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2016; 106(6): 1338—43.
58. Kohn T. P., Kohn J. R., Pastuszak A. W. Varicolectomy before assisted reproductive technology: are outcomes improved? *Fertil. Steril.* 2017; 108(3): 385—91.
59. Pasqualotto F. F., Braga D. P., Figueira R. C. et al. Varicolectomy does not impact pregnancy outcomes following intracytoplasmic sperm injection procedures. *J. Androl.* 2012; 33(2): 239—43.
60. Showell M. G., Brown J., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; Issue 1: CD007411.
61. Wang J., Wang T., Ding W. et al. Efficacy of antioxidant therapy on sperm quality measurements after varicolectomy: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia.* 2019; 51(10): e13396.
62. Lafuente R., Gonzalez-Comadran M., Sola I. et al. Coenzyme Q10 and male infertility: A meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013; 30(9): 1147—56.
63. Safarinejad M. R. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J. Urol.* 2009; 182: 237—48.
64. Gual-Frau J., Abad C., Amengual M. J. et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. *Hum. Fertil.* 2015; 18(3): 225—9.
65. Zadeh A. A., Arab D., Kia N. S. et al. The role of vitamin E — selenium — folic acid supplementation in improving sperm parameters after varicolectomy: A randomized clinical trial. *Urol J.* 2019; 16(5): 495—500.
66. Schachter A., Goldman J. A., Zuckerman Z. Treatment of oligospermia with the amino acid arginin. *J. Urol.* 1973; 110: 311—3.
67. Busetto G. M., Agarwal A., Virmani A. et al. Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-astheno-teratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study. *Andrologia.* 2018; 50(3): 1—14.

Поступила 04.08.2020.

Принята к печати 27.08.2020

<sup>1</sup>А. А. ЧИСТЫЙ, <sup>2</sup>И. И. ПИКIREНЯ, <sup>1</sup>А. Е. ЩЕРБА, <sup>1</sup>О. О. РУММО**КЛАССИФИКАЦИЯ СОСУДИСТЫХ АЛЛОГРАФТОВ**<sup>1</sup>Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь,<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Представлена разработанная авторами клинико-анатомическая классификация сосудистых аллографтов. Увеличение спроса на выполнение реконструктивных сосудистых операций с применением артериальных и венозных аллографтов практически во всех анатомических бассейнах закономерно привело к увеличению количества эксплантаций артерий и вен с различными параметрическими характеристиками. В свою очередь, это вызывает определенные трудности и недопонимание между врачами-трансплантологами, специалистами медицинских лабораторий и банков тканей, сотрудниками коммерческих медицинских компаний и, наконец, хирургами, непосредственно применяющими сосудистые аллографты.

**Цель исследования.** Оценить существующие номенклатурные перечни и опыт применения сосудистых аллографтов и разработать их клинико-анатомическую классификацию.

**Материал и методы.** Проведен анализ литературных источников по электронным базам данных MEDLINE (PubMed), HighWire Press, The Cochrane Library, Google Scholar и базам данных ГУ «Республиканская научная медицинская библиотека» за 1902—2019 гг. Обобщен опыт создания и функционирования банка сосудистых аллографтов на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

**Результаты.** Авторы предлагают использовать классификацию сосудистых аллографтов, включающую 15 типов, из которых артериальные аллографты представлены 10 типами, венозные — 5 типами. Каждый из этих типов сосудистых аллографтов охарактеризован в соответствии с терминологией международной анатомической номенклатуры.

**Заключение.** Разработка и внедрение классификации сосудистых аллографтов с учетом их возможных анатомических особенностей позволят повысить качество взаимодействия между трансплантационными координаторами, врачами-трансплантологами, сотрудниками лабораторий и хирургами, непосредственно выполняющими реконструктивные операции с применением сосудистых аллографтов.

**Ключевые слова:** сосудистый аллографт, классификация, банк тканей, эксплантация артерий, эксплантация вен.

The article presents the clinical anatomical classification of vascular allografts developed by the authors. The increasing demand for reconstructive vascular operations using arterial and venous allografts in almost all anatomical basins is sure to lead to increasing of the number of explants of arteries and veins with different parametric characteristics. In turn, this causes certain difficulties and misunderstandings among transplant doctors, specialists from medical laboratories and tissue banks, employees of commercial medical companies, and finally, surgeons using vascular allografts.

**Objective.** To evaluate the existing nomenclature lists and experience of using vascular allografts and to develop their clinical and anatomical classification.

**Materials and methods.** Literature sources were analyzed using the electronic databases: MEDLINE (PubMed), HighWire Press, The Cochrane Library, Google Scholar, and own databases of the Republican Scientific Medical Library State Institution for 1902—2019. The experience of creating and functioning of the vascular allografts bank based at Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology is summarized.

**Results.** The authors propose to use a classification of vascular allografts including 15 types: including arterial allografts represented by 10 types and venous allografts — by 5 types. Each of the vascular allografts types is described in accordance with the terminology of the International Anatomical Nomenclature.

**Conclusion.** The development and implementation of the vascular allografts classification taking into account their possible anatomical features can improve the quality of interaction between transplant coordinators, transplant doctors, laboratory staff, and surgeons performing reconstructive operations using vascular allografts.

**Key words:** vascular allograft, classification, tissue bank, artery explantation, vein explantation.

HEALTHCARE. 2021; 2: 32—37.

VASCULAR ALLOGRAFTS CLASSIFICATION

A. A. Chisty, I. I. Pikirenia, A. E. Shcherba, O. O. Rummo

Современные методы хирургического лечения пациентов, в основе которых лежит реконструкция участка сосудистого русла, вовлеченного в патологический процесс, путем его протезирования, шунтирования либо пластики, позволили существенно улучшить качество жизни

и снизить летальность. Это стало возможно благодаря современным достижениям в области анестезиологии, медицинской визуализации, техническому оснащению операционных, специализированному хирургическому инструментарию и шовному материалу. Тем не менее

одной из нерешенных проблем практически во всех областях хирургии остается выбор пластического материала для выполнения сосудистых реконструкций. На сегодняшний день наиболее часто с этой целью применяют аутогенные сосуды и ткани пациента, синтетические сосудистые протезы и заплаты, сосуды и ткани животных и сосудистые аллографты. Как при сравнительном анализе данных литературы, так и в процессе практического применения сосудистых аллографтов возникают трудности, связанные с их большим многообразием (артерии и вены различного типа, их комплексы и отдельные фрагменты) и отсутствием унифицированной терминологии.

Цель исследования — оценить существующие номенклатурные перечни и опыт применения сосудистых аллографтов и разработать их клиничко-анатомическую классификацию.

### Материал и методы

Проведен анализ литературных источников по электронным базам данных MEDLINE (PubMed), HighWire Press, The Cochrane Library, Google Scholar и базам данных ГУ «Республиканская научная медицинская библиотека» за 1902—2019 гг. Обобщен опыт создания и функционирования банка сосудистых аллографтов на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии). Оценены ближайшие результаты применения сосудистых аллографтов по жизненным показаниям в хирургических отделениях МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко» г. Минска, «10-я городская клиническая больница» г. Минска, «Витебская областная клиническая больница», «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны», «Гродненская университетская клиника», «Могилевская областная клиническая больница».

### Результаты и обсуждение

На сегодняшний день все разрешенные к применению сосудистые пластические материалы можно разделить на 4 группы: аутогенные сосуды и ткани пациента; синтетические сосудистые протезы и заплаты; сосуды и ткани животных; сосудистые аллографты. Каждая из этих групп имеет свои преимущества и недостатки.

Использование аутогенных сосудов, особенно внутренней грудной артерии, в коронарной хирургии является общепризнанным золотым стандартом. Однако дополнительная интраоперационная травма при обширных оперативных вмешательствах делает невозможным их применение для реконструкций магистральных артерий и вен среднего и большого диаметра. А в случае необходимости выполнения повторных оперативных вмешательств также невозможным становится применение сосудов малых размеров.

Начиная с 1950-х гг., по всему миру в специализированных лабораториях прилагаются усилия к разработке синтетических сосудистых пластических материалов. Наилучшим образом себя зарекомендовали сосудистые протезы из дакрона и политетрафторэтилена. Успешно развиваются медицинские компании — производители этих материалов, которые постоянно совершенствуют их качество и расширяют предлагаемый спектр размеров и конфигураций. Тем не менее накопленный опыт применения выявил ряд существенных недостатков, а в некоторых случаях — абсолютных противопоказаний к применению даже самых современных синтетических протезов и заплат. А именно: развитие парапротезной инфекции, осложнений антикоагулянтной терапии, ограниченность применения при венозных реконструкциях, необходимость повторных операций при использовании в детской хирургии, неудовлетворительные результаты при травматических повреждениях сосудистых структур [1—4].

Применение ксенографтов (тканей, используемых с целью трансплантации от донора одного вида реципиенту другого вида) с точки зрения доступности для массового производства является наиболее оптимальным. Многообещающими казались эксперименты на животных с межвидовой пересадкой овцам децеллюляризованных клапанов, изъятых из донорских сердец свиней. Однако клиническое применение децеллюляризованных ксеногенных протезов SynerGraft и Matrix P для замещения клапана легочной артерии вместе с легочным стволом у детей и молодых взрослых оказалось неудачным. К тому же E. Reider в своих экспериментах показал, что даже децеллюляризованные сосудистые ксенографты сохраняют выраженную способность привлекать моноциты в сравнении с человеческими матрицами [5].

Эти данные указывают на высокую иммунологическую реактивность организма человека по отношению к ксенографтам и, как следствие, сомнительные результаты ксенотрансплантации органов и тканей.

Таким образом, ограничения и неудовлетворительные результаты использования в конкретных клинических ситуациях сердечно-сосудистого пластического материала из 3 вышеописанных групп объясняет возросший интерес и стремление некоторых хирургов возродить использование сосудистых аллографтов (артерий либо вен, трансплантируемых реципиенту от донора того же биологического вида, но генетически не идентичного) в реконструктивной хирургии сосудов [6, 7]. Начиная с 1980-х гг. создаются и успешно функционируют целые организации, специализирующиеся на изучении и практическом применении клапанных и сосудистых аллографтов, что оправдано рядом преимуществ этого уникального материала [8—19]:

- оптимальные гемодинамические показатели;
- резистентность к инфекции;
- отсутствие необходимости приема антикоагулянтов и иммунодепрессантов;
- повышение радикальности онкологических операций;
- возможность использования в детской хирургии;
- уменьшение операционной травмы при трансплантации печени от живого родственного донора;
- создание оптимальной сосудистой реконструкции при трансплантации поджелудочной железы;
- увеличение срока службы артеривенозных фистул для гемодиализа;
- улучшение качества хирургической обработки огнестрельных ран.

Реконструктивные оперативные вмешательства с применением сосудистых аллографтов все чаще выполняются в хирургических центрах стран с развитой трансплантационной программой. Явно прослеживается тенденция возрастания частоты выполнения более сложных и радикальных операций на сосудах с уровнем развития трансплантационной помощи населению в стране [20—22].

Тем не менее необходимо обозначить ряд возникающих в настоящее время проблем, без решения которых лимитируется широкое применение сосудистых аллографтов:

- ограниченная доступность;
- прямо пропорциональный рост вероятности структурных повреждений аллографтов увеличению времени тепловой ишемии;
- возможность переноса инфекционных возбудителей;
- экономические затраты на организацию эксплантации и хранение;
- необходимость взаимодействия широкого круга специалистов различных профилей для получения качественного аллографта (трансплантологи, трансплантационные координаторы, патологоанатомы, биотехнологи, узкопрофильные хирурги);
- уникальность размеров и анатомических особенностей каждого сосудистого аллографта;
- отсутствие общепринятых показаний к применению артериальных и венозных аллографтов.

Решение первых 4 задач успешно реализуется при использовании доноров с констатированной смертью мозга и бьющимся сердцем, что позволяет уменьшить время тепловой ишемии и увеличивает количество эксплантированных аллографтов (большинство тканевых банков до сих пор практикует забор тканей на аллографты только у доноров с остановившимся сердцем в условиях патологоанатомического бюро). Мультиорганные заборы экономически целесообразнее, так как кондиционирование и обследование потенциального донора проводится одновременно для эксплантации нескольких органов и тканей, а операция эксплантации производится в условиях операционной, а не патологоанатомического бюро, где сложнее обеспечить асептические условия.

Решение оставшихся задач представляется возможным при разработке и внедрении клинико-анатомической классификации сосудистых аллографтов. Во-первых, выделение и описание определенных разновидностей сосудистых аллографтов с учетом их возможных анатомических особенностей необходимы для четкого взаимодействия между трансплантационными координаторами, отвечающими за подбор доноров, врачами-трансплантологами, выполняющими мультиорганные эксплантации органов и тканей, сотрудниками биотехнологических лабораторий и тканевых банков, специализирующихся на хранении и распределении донорских сосудов, и, наконец, хирургами, непосредственно выполняющими реконструктивные операции с применением артериальных

и венозных аллогraftов. Во-вторых, классификация позволит рационализировать хранение, распределение и учет донорского материала сотрудниками специализированных банков тканей и лабораторий. В-третьих, наличие классификации аллогraftов позволит упорядочить показания к их клиническому применению как в экстренной, так и в плановой хирургии.

В Республике Беларусь на базе МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии с 2015 г. изучают и разрабатывают технологии получения и длительного хранения сосудистых аллогraftов. В результате проведенных экспериментальных исследований на базе лаборатории клеточных биотехнологий и лаборатории сепарации и замораживания костного мозга были получены данные о сохранности морфологической структуры, механической прочности и бактериологической безопасности сосудистых аллогraftов, хранившихся в растворе RPMI 1640 Medium при температуре 4 °C в стерильных герметичных емкостях с прозрачными стенками до 60 сут от момента эксплантации [23]. В декабре 2015 г. был разработан внутренний протокол технологического процесса гидроконсервирования сосудистых аллогraftов и начато их клиническое применение. За период с декабря 2015 г. по декабрь 2019 г. экспантированы 332 сосудистых аллогraftа (209 артериальных и 123 венозных) от 165 доноров с констатированной смертью мозга и бьющимся сердцем во время мультиорганных заборов при среднем времени тепловой ишемии  $105 \pm 10$  мин.

Для проведения экспериментально-лабораторного исследования было использовано 90 (27,1%) экспантированных сосудистых аллогraftов. В клинической практике применен 121 (36,4%) сосудистый аллогraft для лечения 104 пациентов при выполнении 105 оперативных вмешательств (1 пациент был госпитализирован и прооперирован дважды с применением разных аллогraftов в различных анатомических бассейнах). Неиспользованные сосудистые аллогraftы были отправлены в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» для их морфологического исследования и дальнейшей утилизации в установленном законодательством страны порядке (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.01.2010 № 2). Не были использованы 122 (36,7%) сосудистых аллогraftа, из которых 92 утилизированы в связи с наличием морфологических макроскопически различ-

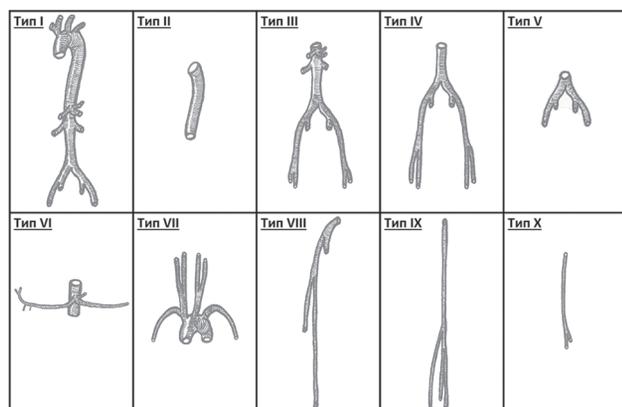
ных дефектов, 30 — в связи с истечением допустимых сроков хранения.

Предлагаемая классификация сосудистых аллогraftов сформирована на основании собственных и литературных данных анализа клинических случаев применения сосудистых аллогraftов, технических особенностей проведения мультиорганных заборов, общих этических принципов донорства органов и тканей. Также при разработке классификации проанализирована и учтена доступная информация о предлагаемых типах артериальных и венозных аллогraftов коммерческими компаниями и тканевыми банками, специализирующимися на производстве, продаже либо безвозмездном распространении. А именно: компания CryoLife предлагает 5 экземпляров различных сосудистых аллогraftов [12]; компания LifeNet Health — 6 экземпляров [13]; компания LeMaitre Vascular — 4 экземпляра [14]; тканевой банк университетской клиники Hradec Kralove опубликовал данные об опыте применения 3 типов сосудистых аллогraftов [15]. Остальные тканевые банки либо вообще не выделяют отдельные типы сосудистых аллогraftов, применяемых ими в клинической практике, либо подразделяют их на 2 группы — артериальные и венозные аллогraftы. Следует отметить, что одни и те же анатомические варианты сосудистых аллогraftов, описываемые этими организациями, могут иметь различные названия. Принимая во внимание вышеописанное, мы предложили выделить 15 типов сосудистых аллогraftов (10 артериальных и 5 венозных) (рис. 1).

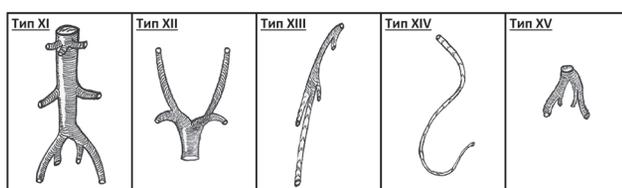
Для удобства использования классификации и достижения взаимопонимания между медицинскими специалистами различного профиля каждому типу сосудистого аллогraftа соответствует полная расшифровка с использованием терминологии международной анатомической номенклатуры (*Terminologia Anatomica* 1998) [24] (таблица).

Из примененного нами в клинической практике 121 (100%) сосудистого аллогraftа 95 (78,5%) составили артериальные и 26 (21,5%) — венозные. На рис. 2 приводится количественное распределение сосудистых аллогraftов по их типам в соответствии с классификацией.

Летальность в ближайшем послеоперационном периоде составила 4 (3,3%) случая: 1 — вследствие развития острого инфаркта миокарда; 2 — в результате развития пареза кишечника,



а



б

Рис. 1. Артериальные (а) и венозные (б) аллогraftы

релапаротомии, последующего прогрессирования сепсиса; 1 — вследствие развития полиорганной недостаточности. Все случаи летальности были в результате проведения операций по жизненным показаниям. Ни один из случаев госпитальной летальности не был связан с качеством аллогraftа, что подтверждено также гистологическим

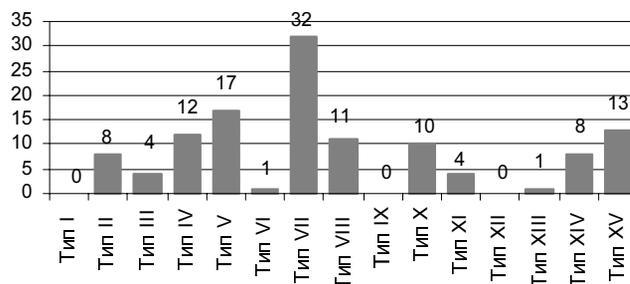


Рис. 2. Количественное распределение сосудистых аллогraftов в соответствии с классификацией

исследованием имплантированных аллогraftов, примененных в этих 4 случаях.

Применение данной классификации сосудистых аллогraftов, с внесением возникающих дополнений и изменений, с декабря 2017 г. по настоящее время реализуется в практической деятельности хирургических отделений и лаборатории клеточных биотехнологий МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, отделений гнойной хирургии и сосудистой хирургии УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко» г. Минска, отделения гнойной хирургии УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска, отделения кардиохирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница», отделения сосудистой хирургии УЗ «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны», отделения сосудистой

### Расшифровка типов сосудистых аллогraftов

Тип	Морфологическая структура	Аббревиатура
I	Вся аорта с подвздошными артериями	Вся Аорта-2Подв
II	Грудная аорта	ГрАорта
III	Брюшная аорта с почечными, подвздошными и проксимальными сегментами бедренных артерий	БрАорта с 2Поч-2Подв-2Обед
IV	Инфраренальный отдел брюшной аорты с подвздошными и бедренными артериями	ИнфАорта-2Подв-2Обед-2ПБед
V	Бифуркация аорты с подвздошными артериями	БифАорты-2Подв
VI	Чревный ствол на аортальной площадке с печеночной и селезеночной артериями	ЧревСтвол-Печ/Сел
VII	Дуга аорты с сонными и подключичными артериями	ДугаАорты с 2Подкл-2Сон
VIII d/s	Подвздошно-бедренно-подколенный артериальный комплекс (правый/левый)	1Подв-1Бед-1Подкол (d/s) АК
IX d/s	Бедренно-подколенно-берцовый артериальный комплекс (правый/левый)	1Бед-1Подкол-3Берц (d/s) АК
X d/s	Подмышечно-плечевой артериальный комплекс (правый/левый)	1Подм-1Плеч (d/s) АК
XI	Нижняя полая вена с подвздошными венами	НПВ-2Подв
XII	Верхняя полая вена с брахиоцефальными, подключичными и внутренними яремными венами	ВПВ-2БЦ-2Подкл-2ВЯ
XIII d/s	Подвздошно-бедренный венозный комплекс (с клапанами)	1Подв-1Бед (d/s) ВК
XIV d/s	Большая подкожная вена (с клапанами)	БПВ (d/s)
XV	Конфлюэнция нижней полой вены с подвздошными венами	КонфНПВ-2Подв

хирургии УЗ «Гродненская университетская клиника», отделения хирургии сосудов УЗ «Могилевская областная клиническая больница».

Таким образом, эксплантация артериальных и венозных аллографтов во время мультиорганных заборов от доноров с констатированной смертью мозга позволяет получить пластический материал, обладающий рядом преимуществ, которые способствуют расширению возможностей и улучшению результатов хирургического лечения пациентов с осложненной сосудистой патологией. Разработка и внедрение классификации сосудистых аллографтов могут повысить качество взаимодействия между трансплантационными координаторами, отвечающими за подбор доноров, врачами-трансплантологами, выполняющими мультиорганные эксплантации органов и тканей, сотрудниками биотехнологических лабораторий и тканевых банков, занимающимися хранением и распределением донорских сосудов, и хирургами, непосредственно выполняющими реконструктивные операции с применением сосудистых аллографтов. Это, в свою очередь, будет способствовать повышению уровня качества оказания специализированной хирургической помощи.

#### Контактная информация:

Чистый Андрей Александрович — врач-хирург хирургического отделения.

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии.

Ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 277-10-91.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. А. Ч., О. О. Р.

Сбор и обработка материалов: А. А. Ч.

Написание текста: А. А. Ч.

Редактирование: И. И. П., А. Е. Щ., О. О. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. DeBaKey M. E., Creech O., Cooley D. A. Occlusive disease of the aorta and its treatment by resection and homograft replacement. *Ann. Surg.* 1954; 140(3): 290—307.
2. Kieffer E., Sabatier J., Plissonnier D., Knosalla C. Prosthetic graft infection after descending thoracic/thoracoabdominal aortic aneurysmectomy: management with in situ arterial allografts. *J. Vasc. Surg.* 2001; 33(4): 671—8.
3. Knosalla C., Goeau-Brissonniere O., Leflon V. et al. Treatment of vascular graft infection by in situ replacement with cryopreserved aortic allografts: an experimental study. *J. Vasc. Surg.* 1998; 27(4): 689—98.
4. Verhelst R., Lacroix V., Vraux H. et al. Use of cryopreserved arterial homografts for management of infected prosthetic grafts: a multicentric study. *Ann. Vasc. Surg.* 2000; 14(6): 602—7.
5. Rieder E., Seebacher G., Kasimir M. T. et al. Tissue engineering of heart valves: Decellularized porcine and human valve scaffolds differ importantly in residual potential to attract monocytic cells. *Circulation.* 2005; 111(21): 2792—7.
6. Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon. Med.* 1902; 98: 859—64.
7. Carrel A. Results of transplantation of blood vessels, organs and limbs. *JAMA Surg.* 1908; 51: 1662.
8. Dodd F. What tissue bankers should know about the use of allograft blood vessels? *Cell Tissue Bank.* 2010; 11: 3—11.
9. Goffin Y. A., Grandmougin D., Wozniak G. et al. Banking and distribution of large cryopreserved arterial homografts in Brussels: assessment of 4 years of activity by the European Homograft Bank with reference to implantation results in reconstruction of infected arterial prostheses and mycotic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 1998; 32: 19—32.
10. Goffin Y. A., Van Hoeck B., Jashari R. et al. Banking of cryopreserved heart valves in Europe: assessment of a 10-year operation in the European Homograft Bank (EHB). *J. Heart Val. Dis.* 2000; 9(2): 207—14.
11. Tabaku M., Jashari R., Carton H. F. et al. Processing of cardiovascular allografts: effectiveness of European Homograft Bank (EHB) antimicrobial treatment (cool decontamination protocol with low concentration of antibiotics). *Cell Tissue Bank.* 2004; 5: 261—6.
12. The medical device company CryoLife. Available at: <https://www.cryolife.com>.
13. The medical device company LifeNet Health. Available at: <https://www.lifenethealth.org>.
14. The medical device company LeMaitre Vascular. Available at: <https://www.lemaitre.com>.
15. Spacek M., Mericka P., Janousek L. Current vascular allograft procurement, cryopreservation and transplantation techniques in the Czech Republic. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2019; 28(4): 529—34.
16. American Association of Tissue Banks. Available at: <https://www.aatb.org>.
17. European Homograft Bank in Brussels. Available at: <https://www.clstjean.be>.
18. Polish FRK Homograft tissue bank. Available at: <https://homograft.frk.pl>.
19. Blood and Tissue Bank in Catalonia. Available at: <https://www.bancsang.net>.
20. Щербань А. Е., Ефимов Д. Ю., Харьков Д. П., Руммо О. О. Применение трупных венозных аллографтов в резекционной хирургии печени и поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2016; 21(2): 32—8. [Shcherba A. E., Efimov D. Yu., Kharkov D. P., Rummo O. O. Cadaveric venous allografts in hepatobiliopancreatic surgery. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2016; 21(2): 32—8. (in Russian)]
21. Pareja E., Cortes M., Navarro R. et al. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transpl. Proc.* 2010; 42: 2970—2.
22. Романчук К. М., Пикуреня И. И., Харьков Д. П. и др. Использование сосудистых аллографтов. *Здравоохранение.* 2017; 8: 39—45. [Romanchuk K. M., Pikirenya I. I., Kharkov D. P. i dr. Use of vascular allografts. *Zdravookhranenie (Healthcare).* 2017; 8: 39—45. (in Russian)]
23. Moore G. E., Gerner R. E., Addison F. H. Culture of normal human leukocytes. *JAMA.* 1967; 199(8): 87—92.
24. International Federation of Associations of Anatomists. Available at: <http://www.unifr.ch/ifaa>.

Поступила 29.05.2020.

Принята к печати 23.06.2020.

<sup>1</sup>Т. В. МОХОРТ, <sup>2</sup>Н. В. КАРЛОВИЧ

## ИЗМЕНЕНИЯ КЛАССИФИКАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Беларусь

Приведена последняя классификация сахарного диабета (СД), предложенная ВОЗ в 2019 г., согласно которой определены новые типы СД. Выделение гибридного типа и неклассифицированного СД обусловлено сложностями в установлении диагноза и наличием форм заболевания, не соответствующим общепринятым критериям. Также выделен тип «Гипергликемия, впервые выявленная во время беременности», который объединяет прегестационный и гестационный СД. Рассмотрены критерии диагностики медленно развивающегося иммуноопосредованного СД у взрослых и потенциальные возможности лечения. Для оптимизации диагностики СД приведены современные критерии диагностики различных типов СД.

**Ключевые слова:** классификация, сахарный диабет, диагностические критерии.

The article presents the latest diabetes mellitus (DM) classification proposed by WHO in 2019 according to which new types of DM are identified. The hybrid forms and the unclassified DM form identification is due to difficulties in establishing the diagnosis and presence of the disease forms not meeting the generally accepted criteria. The hyperglycemia first detected during pregnancy type combining the DM pre-gestational and the gestational types has been isolated. Criteria for the diagnosing slowly evolving, immunity-mediated diabetes of adults and potential treatment options are discussed. To optimize the DM diagnosis, modern diagnostic criteria for various types of DM are presented.

**Key words:** classification, diabetes mellitus, diagnostic criteria.

HEALTHCARE. 2021; 2: 38—47.

CHANGES IN DIABETES MELLITUS CLASSIFICATION AND MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS

T. V. Mokhort, N. V. Karlovich

Сахарный диабет (СД), по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), занимает ведущее место среди неинфекционной патологии и является заболеванием, которое характеризуется прогрессивным ростом количества пациентов и негативным влиянием на качество и продолжительность жизни.

СД, по мнению экспертов ВОЗ, занимает 1-е место среди заболеваний, приводящих к инвалидности, и 3-е — к смертности. Пациенты с СД в 2—3 раза чаще умирают от болезней сердца и инсультов, теряют зрение в 10 раз чаще, чем остальное население. В итоге более 10% расходов на здравоохранение затрачивается на СД [1].

Тенденции, которые регистрируются в Республике Беларусь, не отличаются от общемировых. Согласно данным национального регистра, распространенность основных типов СД возросла для СД 1-го типа со 110,55 до 188,37 на 100 000 человек и для СД 2-го типа — с 995,65 до 3331,9 на 100 000 человек в период с 2009 г. по 2019 г. При этом средний возраст на момент смерти при СД 1-го типа в 2019 г. составил 55,6 года.

В то же время определение СД как синдрома хронической гипергликемии подразумевает

потенциальную роль различных этиологических факторов, вызывающих развитие патологии. Диагностические критерии, определяющие наличие СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999—2013), приведены в табл. 1 [2].

Подготовка данной публикации совпала по времени с завершающим этапом подготовки рабочей группой национальных протоколов диагностики и лечения СД, рабочая версия которых доступна на сайте Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения, поэтому при указании диагностических критериев использована указанная версия [7]. Согласно общепринятым подходам, диагноз СД устанавливается на основании сочетания любых 2 лабораторных показателей, соответствующих диагностическим критериям СД: глюкоза крови натощак, глюкоза крови через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы, HbA1c. Диагноз СД может быть также установлен при определении глюкозы крови при случайном исследовании более 11,1 ммоль/л и наличии классических симптомов гипергликемии или дегидратации и катаболизма.

При выявлении гипергликемии на фоне критического состояния, обусловленного различными

Таблица 1

## Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии

Показатель		Норма	Предиабет	СД
Гликемия, ммоль/л	натощак, цельная капиллярная кровь	<5,6	≥5,6 <6,1 нарушенная гликемия натощак	≥6,1
	натощак, плазма венозной крови	<6,1	≥6,1 <7,0 нарушенная гликемия натощак	≥7,0
	через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы (цельная капиллярная кровь, плазма венозной крови)	<7,8	≥7,8 <11,1 нарушенная толерантность к глюкозе	≥11,1
HbA1c, %	цельная кровь	<5,7	≥5,7 <6,5	≥6,5

интеркуррентными заболеваниями (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, большое хирургическое вмешательство и т.д.), необходимо дифференцировать стрессовую гипергликемию (гипергликемия критического состояния), впервые выявленный СД и декомпенсацию СД, диагностированного ранее. Для установления диагноза в случае впервые выявленной гипергликемии при экстренной госпитализации для этой цели необходимо оценить HbA1c, уровень HbA1c более 6,5% свидетельствует в пользу СД.

Для выбора тактики лечения важно понимание этиологии заболевания. Традиционно СД разделяется на 2 основных типа: 1-го и 2-го, которые различаются возрастом манифестации заболевания, наличием или отсутствием ожирения, степенью потери функции β-клеток, наличием проявлений инсулинорезистентности (ИР), выраженностью аутоагрессии (наличие диабет-ассоциированных аутоантител) и потребностью в введении инсулина для выживания. Однако клинические наблюдения свидетельствуют о существовании «промежуточных» форм СД, которые нельзя с высокой степенью точности отнести к СД 1-го типа или СД 2-го типа.

В 80-е годы прошлого века ВОЗ предложила первую широко известную и принятую во всем мире этиологическую классификацию СД, которая периодически изменяется [3].

Американская диабетологическая ассоциация в течение многих лет классифицирует СД на 4 типа:

- 1-й тип — аутоиммунный СД, обусловленный деструкцией β-клеток и проявляющийся абсолютным дефицитом инсулина;
- 2-й тип — СД, сопровождающийся неадекватной секрецией инсулина β-клетками, в основе которой лежит ИР;
- гестационный СД — СД, диагностируемый во II или III триместре беременности при отсут-

ствии достоверных проявлений СД до беременности;

- специфический тип СД — включает СД, вызванный другими причинами (в том числе моногенный СД и др.); СД, вызванный патологией эндокринной части поджелудочной железы (панкреатит и муковисцидоз); лекарственно-индуцированный СД (включая использование глюкокортикоидов и лечение по поводу ВИЧ/СПИД и органной трансплантации) [4].

В последние годы прозвучали призывы пересмотреть и обновить систему классификации СД, так как многие пациенты не соответствовали ни одному из типов СД. Это касается латентного аутоиммунного СД у взрослых (LADA — Latent Autoimmune Diabetes of Adult), спорных проявлений СД 1-го и 2-го типа.

Актуальность изменения подходов к классификации СД обусловлена многообразием клинических проявлений заболевания хронической гипергликемии и необходимостью дифференцированного выбора тактики лечения. Причины, определяющие необходимость использования новых классификационных подходов, включают: уменьшение различий в фенотипах СД 1-го и 2-го типа по мере увеличения распространенности ожирения в детском и молодом возрасте; выявление СД 1-го типа в зрелом возрасте, в том числе при ассоциации с различными аутоиммунными заболеваниями; разработки в области молекулярной генетики, которые позволяют выявлять моногенные формы СД, определяющие нарушение функции β-клеток или чувствительности к инсулину и др.

В 2018 г. E. Ahlqvist и соавт. опубликовали результаты проведенного в Скандинавских странах (Швеция, Финляндия) исследования данных более 10 000 пациентов старше 18 лет. На основании анализа возраста при установлении диагноза, индекса массы тела, уровней HbA1c, антител к глутаматдекарбоксилазе

(GAD65) и др. диабетассоциированных антител, оценки функции  $\beta$ -клеток и резистентности к инсулину, генотипирования были дифференцированы 5 кластеров СД 2-го типа [5]. Согласно данным приведенного анализа, из 93,6% пациентов имели СД 2-го типа, включающий:

кластер 1: «Тяжелый аутоиммунный диабет» (SAID — severe autoimmune diabetes);

кластер 2: «Тяжелый инсулинодефицитный диабет» (SIDD — severe insulin-deficient diabetes);

кластер 3: «Тяжелый инсулинорезистентный диабет» (SIRD — severe insulin-resistant diabetes);

кластер 4: «Умеренный диабет, связанный с ожирением» (MOD — mild obesity-related diabetes);

кластер 5: «Умеренный возрастной диабет» (MARD — mild age-related diabetes).

Предложенная классификация позволяет идентифицировать пациентов с повышенным риском осложнений и выявить новые аспекты в понимании патогенеза болезни. Исследователи не предлагают избавиться от устоявшейся терминологии и классификации типов СД. Данный подход не может быть применен в реальной клинической практике, так как врачи первичного звена не имеют возможности и необходимости использования всех перечисленных исследований.

Накопление новых данных о СД привело к тому, что в 2019 г. ВОЗ обновила классификацию СД, которая, как и ранее, построена по этиопатогенетическому принципу. Поскольку хроническая гипергликемия является опреде-

ляющим общим признаком всех типов СД, различия в причинах развития заболевания и основные патогенетические механизмы его прогрессирования в идеале должны определяться признаками, специфичными и исключительными для этого типа СД, что позволит разработать дифференцированные подходы к лечению. Кроме того, систему классификации можно широко использовать для проведения эпидемиологических исследований и научных разработок, направленных на изучение этиопатогенеза и разработку превентивных технологий.

Предложенная ВОЗ в 2019 г. оптимизированная классификация основана на возможности дифференцирования типов СД в реальной клинической практике и доступности для врачей первичного звена медицинской помощи. Данная классификация, основанная на простых и легкодоступных клинических параметрах для определения основных, наиболее часто встречающихся подтипов СД, представлена в табл. 2 [6].

#### СД 1-го типа

В последние десятилетия отмечается прирост заболеваемости СД 1-го типа в детском возрасте на 3—4%. Несмотря на то что СД 1-го типа многие годы называется детским или юношеским, данные о глобальных тенденциях в распространенности и заболеваемости СД 1-го типа, доступные из исследовательского проекта Биобанка Великобритании, свидетельствуют, что 42% случаев СД 1-го типа возникли в возрасте после 30 лет (4% от всех случаев СД 1-го типа).

Таблица 2

#### Классификация СД (ВОЗ, 2019)

Тип СД	Характеристика заболевания
1-го типа	Иммуноопосредованный СД
2-го типа	С преимущественной ИР и относительной инсулиновой недостаточностью
Гибридные формы	Медленно развивающийся иммуноопосредованный СД СД 2-го типа, склонный к кетозу
Другие специфические типы	Моногенные дефекты, обуславливающие нарушение функции $\beta$ -клеток Моногенные дефекты, обуславливающие нарушение действия инсулина Болезни экзокринной части поджелудочной железы Эндокринопатии СД, индуцированный лекарственными препаратами и химикатами СД, индуцированный инфекциями Необычные (редкие) формы инсулиноопосредованного диабета Другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД
Неклассифицированные формы	
Гипергликемия, впервые выявленная во время беременности	СД, впервые выявленный при беременности Гестационный СД

При этом от 70 до 90% людей с СД 1-го типа на момент установления диагноза имеют доказательства аутоиммунного процесса с участием  $\beta$ -клеточных аутоантител против декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD65), островкового антигена-2 (IA-2) и др.

Диагностические критерии СД 1-го типа включают наличие и прогрессирование клинических симптомов гипергликемии и катаболизма, молодой возраст, а также наличие родственников первой линии с СД 1-го типа и/или аутоиммунной патологии у пациента [7]. При проведении дифференциальной диагностики диагноз подтверждается снижением нормальных референсных значений сывороточного С-пептида и выявлением повышенных уровней диабет-ассоциированных антител (АТ). АТ к антигенам клеток поджелудочной железы, доступные к лабораторному определению, включают АТ к GAD65, АТ к тирозинфосфатазе (IA-2), АТ к островковым клеткам (ICA), АТ к транспортеру цинка 8 (Zn T8) и АТ к инсулину. Подтверждение СД 1-го типа определяет необходимость заместительной инсулинотерапии (ИТ).

#### СД 2-го типа

Составляет 90—95% всех типов СД и является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, которая сложилась вследствие быстрых культурных, экономических и социальных изменений, старения населения, урбанизации, увеличения потребления обработанных пищевых и сахаросодержащих продуктов, низкой физической активности и роста распространенности ожирения. СД 2-го типа часто встречается у взрослых, но с учетом распространенности избыточной массы тела и ожирения у детей в последние годы отмечается увеличение количества детей и подростков с этим заболеванием.

Общепринятые характеристики СД 2-го типа включают сочетание дисфункции  $\beta$ -клеток с относительной недостаточностью инсулина и ИР на фоне избыточного веса или ожирения с преимущественным накоплением жировой ткани в области внутренних органов (висцеральное ожирение). Патофизиологические механизмы развития СД 2-го типа отражают несколько различных механизмов, поэтому вполне вероятно, что в будущем будут определены его подтипы.

СД 2-го типа часто остается недиагностированным в течение многих лет в связи с олигосимптомностью, но хроническая гипергли-

кемия, не имеющая заметных симптомов СД (полиурия, полидипсия, похудание), определяет более чем 2-кратное повышение риска развития сердечно-сосудистой патологии и микрососудистых осложнений (ретинопатия, нефропатия, нейропатия). Осложнения СД представляют собой особую проблему при манифестации СД 2-го типа в молодом возрасте, так как приводят к инвалидизации, ограничениям качества жизни и к преждевременной смерти.

Факторы риска развития СД 2-го типа:

- избыточная масса тела или ожирение: индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>;
- возраст старше 45 лет;
- семейный анамнез (СД у родственников первой степени родства);
- артериальная гипертензия: артериальное давление (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст. или регулярное использование антигипертензивных препаратов;
- наличие других сердечно-сосудистых заболеваний;
- гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия;
- привычно низкая физическая активность (ходьба или другая динамическая физическая нагрузка менее 30 мин в день или менее 3 ч в неделю);
- рождение ребенка с массой более 4 кг или данные о наличии гестационного СД в анамнезе;
- синдром поликистозных яичников.

Риск развития СД 2-го типа расценивают как высокий при избыточной массе тела или ожирении и наличии 1 или более любого другого фактора риска.

Основные дифференциально-диагностические критерии СД 2-го типа: возраст 45 лет и старше, избыточная масса тела или ожирение по абдоминальному типу, отсутствие кетонурии, отягощенная по СД 2-го типа наследственность [7].

В связи с олигосимптомностью для установления диагноза требуется 2-кратное получение лабораторных данных, свидетельствующих о патологии.

HbA1c не рекомендуется для использования в качестве теста диагностики СД при анемии, гемоглобинопатии, проведении гемодиализа, недавней кровопотере или после переливания крови, лечении эритропоэтином.

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с нагрузкой 75 г глюкозы проводится при получении сомнительных значений гликемии. ПГТТ не проводится: на фоне острых заболеваний; на фоне краткосрочного приема лекарственных средств, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, бета-адреноблокаторы); при диагностированном СД или выявленной тощачковой гликемии более 7,0 ммоль/л или случайной гипергликемии более 11,1 ммоль/л [7].

Для большинства людей с СД 2-го типа лечение инсулином не является обязательной опцией при выявлении заболевания, но может потребоваться для снижения уровня глюкозы в крови для предотвращения хронических осложнений. Как правило, пациенты получают лечение пероральными глюкозоснижающими препаратами, действие которых направлено на различные звенья патогенеза в течение длительного времени, которое зависит от соблюдения пациентом рекомендаций по коррекции образа жизни, то есть по питанию и физической активности.

### Гибридные формы СД

Выделение этого типа (выделен впервые) является следствием сложностей дифференциации СД 1-го и 2-го типа у взрослых. На основании особенностей клинических проявлений гибридные формы СД включают: медленно развивающийся иммуноопосредованный СД; СД 2-го типа, склонный к кетозу.

**Медленно развивающаяся форма аутоиммунного СД** у взрослых описывалась как СД, манифестирующий подобно СД 2-го типа, но с доказанными признаками аутоагрессии, то есть повышенными уровнями диабетассоциированных АТ. Эту форму диабета часто называют латентным аутоиммунным диабетом у взрослых (LADA), что подвергается критическому осмыслению. Высказываются сомнения о правомочности использования термина «латентный», так как смысл его заключался в попытке установления различий с СД 1-го типа. Уместность этого названия подвергается сомнению, так как пациенты с этой формой СД не нуждаются в ИТ при установлении диагноза и могут контролировать заболевание посредством изменения образа жизни и пероральных препаратов с последующим появлением потребности в ИТ быстрее, чем при типичном СД 2-го типа.

В 2020 г. опубликовано консенсусное заявление экспертов по LADA, которые продолжают использовать прежнюю терминологию [8]. Эксперты выделяют следующие диагностические критерии патологии:

- возраст более 30 лет;
- анамнез семейный или личный по наличию аутоиммунной патологии;
- редкость выявления компонентов метаболического синдрома (ИМТ, АД, дислипидемия) и отсутствие специфических сердечно-сосудистых заболеваний;
- снижение уровня С-пептида более медленное, чем при СД 1-го типа при динамическом наблюдении;
- позитивные АТ к GAD65 как наиболее чувствительный маркер и другие диабетассоциированные АТ к антигенам островковых клеток (ICA), IA—2A, ZnT8 и тетраспанину 7;
- отсутствие потребности в ИТ при манифестации СД [8].

Подтверждение диагноза LADA осуществляется согласно приведенному алгоритму (рис. 1) и основано на определении уровня С-пептида в сыворотке/ плазме крови у пациентов с позитивными АТ к GAD. В соответствии с алгоритмом, уровень С-пептида менее 0,3 нмоль/л и от 0,3 до 0,7 нмоль/л соответствует LADA. У пациентов с уровнем С-пептида менее 0,3 нмоль/л лечение начинают с ИТ, а у пациентов с уровнем С-пептида от 0,3 до 0,7 нмоль/л в качестве первой опции лечения рекомендуются ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ингибиторы натриевого котранспортера 2, агонисты рецептора глюкагонподобного пептида 1 или тиазолидиндионы (не рассматривается лечение производными сульфонилмочевины) (рис. 2). При недостижении целевых уровней гликемии могут быть использованы комбинации перечисленных лекарственных средств и только при исчерпанности всех возможностей инициируется ИТ в базис-болюсном режиме.

По мнению экспертов ВОЗ, не существует общепринятых критериев для этого подтипа СД. Вместе с тем часто используются три критерия: повышенный уровень АТ к GAD65, возраст старше 35 лет на момент установления диагноза и отсутствие необходимости в ИТ в первые 6—12 мес от манифестации заболевания. Дискуссии по вопросу медленно развивающегося иммуноопосредованного СД продолжаются, вопрос о том, является это состояние

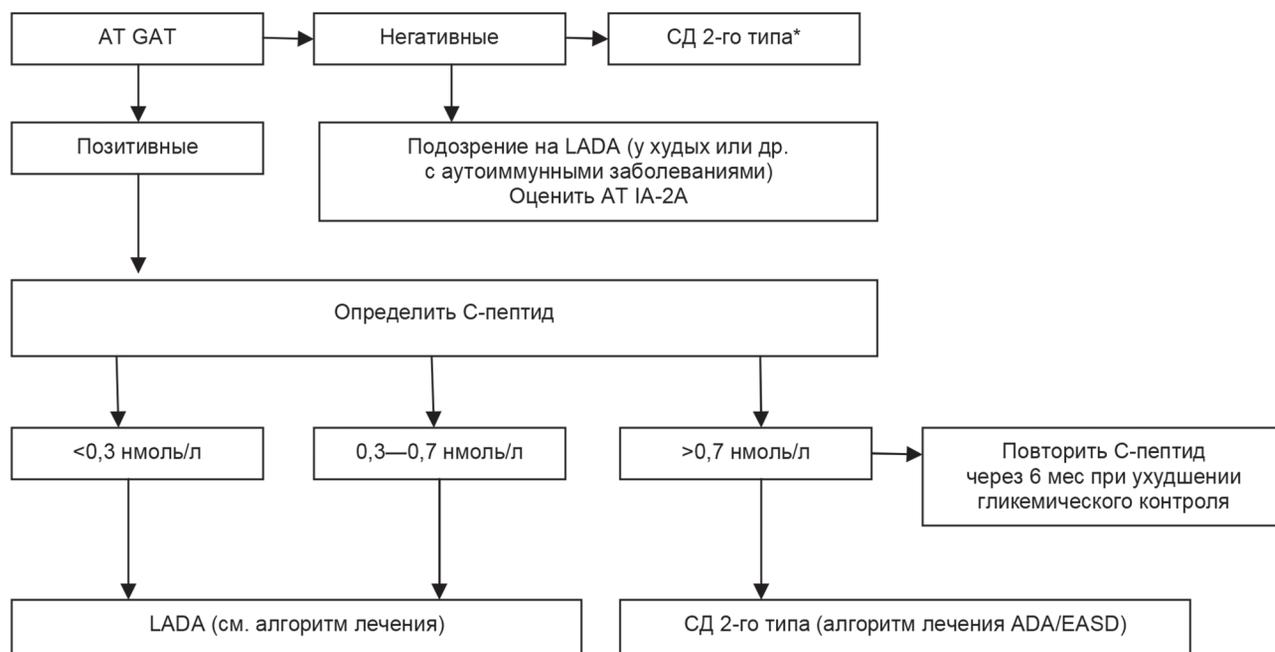


Рис. 1. Алгоритм диагностики LADA

\*Возможно, моногенный СД

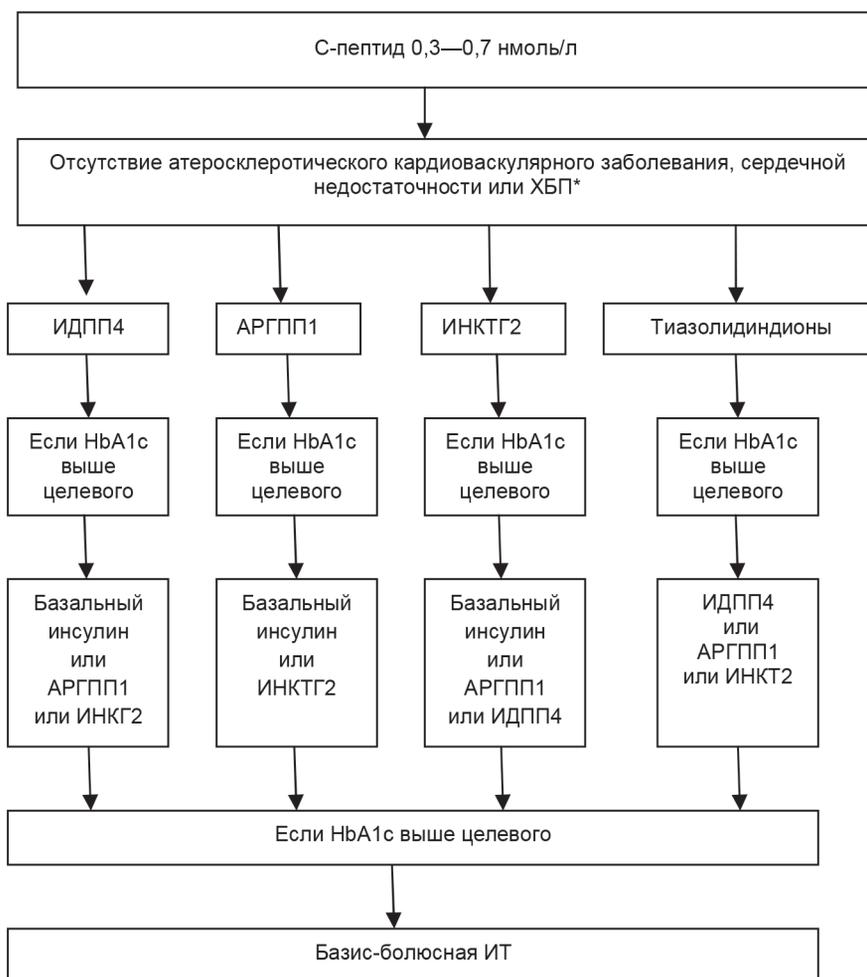


Рис. 2. Алгоритм лечения LADA

\*При наличии атеросклеротического кардиоваскулярного заболевания препараты первого выбора — АР ГПП1; при сердечной недостаточности или ХБП препараты первого выбора — ИНКТГ2

отдельным заболеванием или стадией развития СД 1-го типа, остается открытым. Есть мнение, что медленно развивающийся иммуноопосредованный СД включает 2 взаимодополняющих компонента: аутоагрессию против  $\beta$ -клеток и ИР. Это определяет частичную сохранность функции  $\beta$ -клеток в сочетании с ожирением и экспрессию диабетассоциированных АТ, чаще к GAD65, а также наличие полиморфизма гена Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2).

**Склонный к кетозу СД 2-го типа** — необычная форма неиммунного СД, склонного к кетозу, впервые была описана у молодых афроамериканцев, позднее аналогичные фенотипы встречались и в других популяциях. Характерными признаками этого заболевания является сочетание кетоза и признаков выраженной инсулиновой недостаточности с развитием последующей ремиссии и отсутствием потребности в ИТ достаточно длительное время (до 10 лет), что напоминает течение СД 2-го типа. Описанная патология наблюдается во всех популяциях, но реже встречается в группах европеоидов, чаще у мужчин и не зависит от массы тела. Основные патогенетические особенности этого заболевания неясны: отсутствуют генетические маркеры и подтверждения аутоагрессии.

Склонный к кетозу СД 2-го типа можно дифференцировать от СД 1-го типа и классического СД 2-го типа по конкретным эпидемиологическим, клиническим и метаболическим особенностям манифестации, а также по естественному течению патологии. Глюкозотоксичность рассматривается в качестве фактора, вызывающего острую и повторяющуюся недостаточность  $\beta$ -клеток. Восстановление нормогликемии после инициации ИТ приводит к оптимизации секреторной функции  $\beta$ -клеток и исключению потребности в ИТ.

Критерии диагноза, склонного к кетозу СД 2-го типа, базируются на основании анализа течения заболевания. Принципы лечения варьируют в зависимости от стадии заболевания.

#### **Другие специфические типы СД**

Специфический СД — группа гетерогенных заболеваний, которые характеризуются синдромом хронической гипергликемии, обусловленной абсолютным или относительным дефицитом инсулина с дисфункцией жизненно важных органов и систем, за исключением других ти-

пов СД, включенных в данную классификацию (табл. 3). Причинами специфических форм СД могут быть генетические дефекты функции  $\beta$ -клеток; генетические дефекты действия инсулина; заболевания экзокринной части поджелудочной железы; эндокринопатии; СД, индуцированный лекарственными средствами или химическими агентами; СД, индуцированный инфекциями; необычные формы иммуноопосредованного СД; другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД.

Моногенные формы СД основываются на выявлении патологического мутировавшего гена, что влечет развитие клинических проявлений, то есть диагноз может быть достоверно установлен только по результатам генетического тестирования. Перечисленные варианты моногенных форм СД включают семейные формы СД (MODY — maturity onset diabetes of the young) с ранним началом (обычно в возрасте до 25 лет), который является инсулинонезависимым и возникает в результате дисфункции  $\beta$ -клеток. Наиболее частые генетические подтипы связаны с мутациями в гене глюкокиназы (GCK MODY) и гене гепато-ядерного фактора (HNF1 $\alpha$  MODY и HNF4 $\alpha$  MODY). Фенотипические проявления и реакции на лечение при разных формах моногенного СД различаются. Например, при GCK MODY сохраняется пожизненная легкая тощаковая гипергликемия с редким развитием осложнений, не требующая фармакотерапии. Самая распространенная форма MODY — HNF1 $\alpha$  MODY — наоборот, приводит к прогрессирующей и выраженной гипергликемии с высоким риском микрососудистых и макрососудистых осложнений, но у пациентов с этой патологией сохраняется высокая чувствительность к производным сульфонилмочевины, что позволяет лицам с подтвержденным диагнозом не начинать ИТ, а успешно использовать производные сульфонилмочевины.

Достоверно диагноз моногенных форм СД может быть установлен по результатам генетического тестирования.

Клинические проявления других специфических форм СД весьма многообразны и определяются основным заболеванием и степенью декомпенсации углеводного обмена и дополняются проявлением основного заболевания. В реальной клинической практике наиболее часто регистрируется специфический СД, вызванный

Таблица 3

## Специфические типы СД

Моногенные формы СД	Моногенные дефекты $\beta$ -клеточной функции: GCK (MODY — Maturity onset diabetes of the young, или диабет взрослого типа у молодых), HNF-1 $\alpha$ (MODY), HNF-4 $\alpha$ (MODY); HNF-1 $\beta$ (RCAD—поликистоз почек с диабетом); mtDNA 3243 (MIDD— наследственный диабет от матери в сочетании с глухотой), KCNJ11 (PNDM— продолжающийся неонатальный диабет; TNDM — транзиторный неонатальный диабет и DEND — неонатальный диабет в сочетании с эпилепсией), 6q24 (TNDM), ABCC8 (MODY), INS (PNDM; TNDM), WFS1 (Wolfram syndrome), FOXP3 (IPEX syndrome), EIF2AK3 (Wolcott-Rallison syndrom). Моногенные дефекты в действии инсулина: INSR Type A— резистентность к инсулину типа A; лепречаунизм (синдром Донахью); синдром Рабсона— Менденхолла, LMNA FPLD — семейный парциальный липоатрофический диабет; некоторые другие формы диабета, возникающие вследствие мутации гена рецептора инсулина (PPARG FPLD, AGPAT2 CGL, BSCL2 CGL);
Болезни экзокринной части поджелудочной железы	Фиброкалькулезная панкреатопатия, панкреатит; травма, панкреатэктомия, новообразования поджелудочной железы; муковисцидоз; гемохроматоз; фиброкалькулезная панкреатопатия; некоторые другие нозологически различные заболевания, при которых наряду со значительными нарушениями функциями поджелудочной железы наблюдается СД
Эндокринопатии	Акромегалия, гиперкортизолизм, глюкагонома, феохромоцитома, гипертиреоз, соматостатинома, альдостерома и др.
СД, индуцированный лекарствами или химикатами	Глюкокортикостероиды, тиазидные диуретики, альфа-адреномиметики, бета-адреномиметики, $\alpha$ -интерферон, тиреоидные гормоны, никотиновая кислота, диазоксид, пентамидин и др.
СД, индуцированный инфекциями	Врожденная краснуха, цитомегаловирус и др.
Необычные (редкие) формы иммуноопосредованного СД	Синдром ригидного человека («Stiff-man» syndrome), синдром полиэндокринной аутоиммунной недостаточности I и II (APS I и II) типов; другие заболевания с образованием аутоантител к рецепторам инсулина — системная красная волчанка, пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acanthosis nigricans)
Другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД	Дауна, Клайнфельтера, Тернера, Лоуренса—Муна—Бидля, Прадера—Вилли, атаксия Фридрейха, хорея Хантингтона, миопатическая дистрофия, порфирия и др.

панкреатогенным фактором, поэтому клинические проявления включают боль в верхнем отделе живота, чаще посередине или слева, иногда отдающую в спину (опоясывающую), синдром диспепсии, общую слабость и др. В качестве потенциальных клинических проявлений должны учитываться глухота, нарушения зрения с атрофией сетчатки, проявления энцефалопатии, изменения внешности (нарушение роста, эльфовидное лицо, крыловидные складки шеи, большие уши, микрогнатия, отсутствие подкожно-жировой клетчатки, нарушение полового развития, *acanthosis nigricans* и др.). Также облигатными являются оценка семейного и лекарственного анамнеза. Форма специфического СД устанавливается по результатам данных анамнеза и системного обследования, подтверждающего наличие патологии, которая может вызвать СД. Тактика лечения определяется индивидуально на основании степени выраженности гипергликемии, патофизиологического механизма развития патологии и общего состояния пациента.

## Неклассифицированный СД

Проведение полноценного диагностического поиска при выявлении заболевания, направленного на уточнение типа СД, становится все более сложным и не всегда может быть выполнено в полном объеме. Этот факт привел к включению в классификацию категории «неклассифицированный СД». Установление этого диагноза правомочно до установления точной причины патологии с использованием данных анамнеза (семейный анамнез), осмотра (наличие избыточной массы тела или ожирения) и современных методов обследования (наличие или отсутствие кетоза или кетоацидоза, диабетассоциированные АТ, секреция С-пептида и др.).

## Гипергликемия, впервые выявленная во время беременности

До настоящего времени возникают сложности с диагностикой СД в I триместре беременности, то есть прегестационного, но выявленного впервые во время беременности. Согласно критериям ВОЗ, гипергликемию, впервые выявленную во время беременности, следует

## Критерии ГСД

Показатель	Значения, соответствующие ГСД
Гликемия натощак	$\geq 4,6$ ммоль/л в цельной капиллярной или $\geq 5,1$ ммоль/л в плазме венозной крови
Через 1 ч после нагрузки 75 г глюкозы	$\geq 9,0$ ммоль/л в цельной капиллярной или $\geq 10,0$ ммоль/л в плазме венозной крови
Через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы	$\geq 7,7$ ммоль/л в цельной капиллярной или $\geq 8,5$ ммоль/л в плазме венозной крови

классифицировать как СД во время беременности либо как гестационный СД (ГСД), если диагноз впервые установлен во II или III триместре беременности. Эта рекомендация была адаптирована и заимствована из публикации ВОЗ «Критерии диагностики и классификации гипергликемии, впервые выявленной во время беременности» [9].

Диагноз «СД во время беременности» следует ставить при наличии одного или нескольких из перечисленных ниже критериев [6]:

- уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л;

- уровень глюкозы плазмы через 1 ч после приема внутрь глюкозы в дозе 75 г  $\geq 11,1$  ммоль/л;

- уровень глюкозы плазмы  $\geq 11,1$  ммоль/л в любое время при наличии симптомов СД;

- HbA1c более 6,5% на ранних сроках беременности.

Факторы риска развития ГСД:

- избыточная масса тела или ожирение до беременности;

- ГСД в анамнезе;

- СД 2-го типа у родственников I и II степени родства;

- возраст старше 30 лет;

- макросомия плода во время настоящей беременности или в анамнезе;

- быстрая и большая прибавка массы тела во время настоящей беременности;

- глюкозурия во время предшествующей или настоящей беременности;

- многоводие во время предшествующей или настоящей беременности;

- мертворождение в анамнезе;

- преждевременные роды в анамнезе;

- рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе;

- необъяснимая смерть новорожденного в анамнезе;

- прием глюкокортикоидов во время беременности;

- беременность, наступившая вследствие методов экстракорпорального оплодотворения;

- многоплодная беременность;

- нарушение толерантности к глюкозе до беременности.

Критерии диагностики ГСД приведены в табл. 4 [7].

Диагноз ГСД может быть установлен при повышении только одного из показателей после нагрузки 75 г глюкозой. При получении аномальных значений в исходном определении нагрузочного теста, а также во второй точке третье измерение не требуется.

Проведение нагрузки 75 г глюкозы не показано при выраженном токсикозе, строгом постельном режиме, обострении хронического панкреатита или синдроме резецированного желудка, на фоне острого воспалительного заболевания. Абсолютным противопоказанием является манифестация СД, индивидуальная непереносимость глюкозы.

При гипергликемии, впервые выявленной во время беременности, важно поддержание целевых уровней гликемии, так как патологические показатели оказывают негативное влияние на исходы беременности.

Таким образом, очевидно, что современная классификация СД, предложенная ВОЗ в 2019 г., не вносит кардинальных изменений в систему классификации типов СД. Вместе с тем в ней учтены новые данные об особенностях развития и течения СД. Внесенные уточнения и дополнения по критериям диагностики позволят не только более точно устанавливать диагноз, но и оптимизировать стратегию гликемического контроля с целью достижения максимального качества и продолжительности жизни. Важным аспектом является доступность и выполнимость исследований, необходимых для диагностики типов СД, в том числе на уровне врачей первичного звена.

**Контактная информация:**

Мохорт Татьяна Вячеславовна — д. м. н., профессор,  
зав. кафедрой эндокринологии.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 292-04-87.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Т. В. М.  
Сбор и обработка материалов: Н. В. К.  
Написание текста: Т. В. М., Н. В. К.  
Редактирование: Т. В. М.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. *IDF Atlas 9th Edition 2019. November 2019. Publisher: International Diabetes Federation; ISBN: 978-2-930229-87-4.*
2. *World Health Organization (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.*
3. *WHO. Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727. Geneva, WHO; 1985.*
4. *American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. Diabet. Care. 2020; 43 (Suppl. 1): 14—31.*
5. *Ahlqvist E., Storm P., Karajamaki A. et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet. Diabet. Endocrinol. 2018; 6(5): 361—9.*
6. *Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>.*
7. *Клинические протоколы по эндокринологии (взрослое население) (проект). Опубликовано на сайте ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения <https://makaenka17med.by>. [Endocrinology Clinical Protocols (Adults) (project). Opublikovano na sayte GU «Respublikanskiy tsentr meditsinskoy rehabilitatsii i balneolecheniya <https://makaenka17med.by>. (in Russian)]*
8. *Buzzetti R., Tuomi T., Mauricio D. et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: A consensus statement from an international expert panel. Diabetes. 2020; 69(10): 2037—47.*
9. *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organisation Guideline. Diab. Res. Clin. Pract. 2014; 103: 341—63.*

Поступила 01.12.2020.

Принята к печати 24.12.2020.

**Читайте в следующих номерах:****Фундаментальная наука — клинической медицине**

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

**Лекции и обзоры**

- ✓ *Хмара В. В. и соавт.* Медицинское сопровождение умершего донора со смертью головного мозга

**Обмен опытом**

- ✓ *Рукуша К. Г. и соавт.* Определение метастатического потенциала и прогноза течения колоректального рака с помощью гистологических параметров первичной опухоли
- ✓ *Дубров В. И. и соавт.* Вариабельность оценки степени пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей при интерпретации микционных цистоуретрограмм

<sup>1</sup>Н. Л. АНДРЕЕВА, <sup>2</sup>А. В. ЕШЕНКО

## ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Определить возможность пролонгирования беременности при раке щитовидной железы (РЩЖ).

**Материал и методы.** Наблюдались 188 беременных женщин с РЩЖ. В группу сравнения вошли 74 здоровые беременные, в контрольную группу — 188 пациенток с РЩЖ вне беременности. Исследование посвящено проблеме ведения беременности и родов у пациенток при РЩЖ в анамнезе и выявленном во время беременности и проводилось в направлении изучения возможности пролонгирования беременности на фоне выявленного злокачественного процесса.

**Результаты.** Проведенный анализ отдаленных результатов лечения в основной и контрольной группах (медиана наблюдения составила 75 и 60 мес) показал, что общая 5-летняя выживаемость в обеих группах составила 100%. Для контрольной группы бессобытийная пятилетняя выживаемость составила 94,4±1,7%, для основной группы — 97,9±1,1% ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** Выжидательная тактика с отложенным хирургическим лечением после родоразрешения не показала ухудшение ближайших и отдаленных результатов отсроченного лечения РЩЖ.

**Ключевые слова:** беременность, рак щитовидной железы, родоразрешение, осложнения беременности.

**Objective.** Determine the possibility of prolonging pregnancy in thyroid cancer.

**Materials and methods.** 188 pregnant women with thyroid cancer were observed. The comparison group included 74 healthy pregnant women and the control group consisted of 188 not pregnant patients with thyroid cancer. The studies were devoted to the problem of pregnancy and childbirth in patients with thyroid cancer history or that identified during pregnancy. It was conducted determining if the pregnancy could be prolonged on the background of the malignant process revealed.

**Results.** The analysis of long-term treatment results in the main and the control groups (median follow-up was 75 and 60 months) showed that the overall 5-year survival rate in both groups was 100%. For the control group, the event-free five-year survival rate was 94.4±1.7%, for the main group 97.9±1.1%, ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** Wait-and-see tactics the surgical treatment delayed for after the delivery did not show deterioration in the immediate and long-term results of the delayed treatment for thyroid cancer.

**Key words:** pregnancy, thyroid cancer, delivery, pregnancy complications.

HEALTHCARE. 2021; 2: 48—55.

NEW APPROACHES TO MANAGING PREGNANCY IN THYROID CANCER

N. L. Andreyeva, A. V. Yeshenka

Среди населения различных стран заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) колеблется в достаточно широких пределах. По данным GLOBOCAN 2018 уровни заболеваемости на 100 000 жителей (приведенных по возрастной структуре к мировому стандарту World) по странам составили от 3,6 в Нидерландах до 19,5 в Канаде. Высокие показатели заболеваемости регистрировались в Латвии и Франции. Наиболее низкие уровни (3,6—5,5 на 100 000 населения) отмечены в Нидерландах, Дании, Эстонии, Швеции, Великобритании и России [1].

РЩЖ является самой частой злокачественной опухолью эндокринных желез и составляет 3—3,9% в общей структуре онкологических за-

болеваний. Беларусь вошла в группу стран с высоким риском развития РЩЖ: на 100 000 населения 9,7 по прогнозным данным GLOBOCAN 2018 и 10,7 по уточненным данным Белорусского канцер-регистра. Оценочные (прогнозные) данные ВОЗ, GLOBOCAN 2018 оказались ниже уточненных данных Белорусского канцер-регистра за счет более быстрого фактического роста заболеваемости, чем это ожидалось на основании тренда за предыдущие годы. В большинстве стран отмечаются более высокие уровни заболеваемости женщин (в 3—7 раз чаще), чем мужчин [1].

Характерно, что РЩЖ чаще заболевают женщины детородного возраста. Так, соотношение числа случаев злокачественных новообразований

щитовидной железы у мужчин и женщин составляет 1 : 3 [2—6].

При анализе статистических данных, характеризующих онкологическую заболеваемость за период 2014—2018 г., не было выявлено существенной динамики заболеваемости РЩЖ, показатель прироста за анализируемый период составил 0,6%. При этом неуклонный прирост заболеваемости за исследуемый период наблюдался в возрастной группе 40—44 года, составив 9,3% (с 23,7 на 100 000 населения в 2014 г. до 33,0 на 100 000 в 2018 г.), в возрастной группе 45—49 лет — 4,3% (с 29,8 на 100 000 населения в 2014 г. до 34,1 на 100 000 в 2018 г.), у женщин в возрасте 30—34 лет — 3,9% (с 25,8 на 100 000 населения в 2014 г. до 32,4 на 100 000 в 2018 г.), в возрасте 20—24 лет — 2,7% (с 11,5 на 100 000 населения в 2014 г. до 15,0 на 100 000 в 2018 г.), в возрастной группе 25—29 лет — 2,3% (с 18,9 на 100 000 населения в 2014 г. до 19,5 на 100 000 в 2018 г.), в возрасте 15—19 лет — 1,8% (с 9,6 на 100 000 населения в 2014 г. до 10,4 на 100 000 в 2018 г.) (рис. 1).

### Материалы и методы

Исследование включает основную группу пациентов с онкологическими новообразованиями в анамнезе и выявленными во время беременности, контрольную группу и группу сравнения. Формирование таких групп было продиктовано задачами, поставленными в исследовании.

В исследование включены 188 женщин с РЩЖ, ассоциированным с беременностью (основная группа). Возраст пациенток варьировал от 19 до 47 лет, средний возраст составил  $31,05 \pm 4,8$  года. В контрольную группу вошли 188 пациенток с РЩЖ вне беременности (средний возраст —  $31,44 \pm 5,6$  года), в группу сравнения — 74 здоровые беременные пациентки (средний возраст —  $30,62 \pm 5,3$  года). Распределение пациенток по группам обусловлено случайной выборкой и репродуктивным возрастом (табл. 1).

Распределение пациенток основной группы по месту проживания представлено на рис. 2.

В Минске проживали 63 (33,51%) пациентки, в Брестской области — 41 (21,81%), в Гомельской области — 24 (12,77%), в Минской области — 23 (12,23%), в Могилевской области — 17 (9,04%), в Гродненской области — 12 (6,38%), в Витебской области — 8 (4,26%) женщин.

Первородящие женщины составили 38,83% (73 пациентки), повторнородящие — 61,17% (115 пациенток).

У большей части пациенток основной группы — 114 (60,64%) — опухоль была обнаружена до беременности, соответственно, во время беременности опухоль выявлена у 74 (39,36%) женщин.

Протокол обследования беременной женщины почти не отличается от такового в общей популяции. Всем пациенткам проводились сбор анамнеза, клиническое обследование, определение

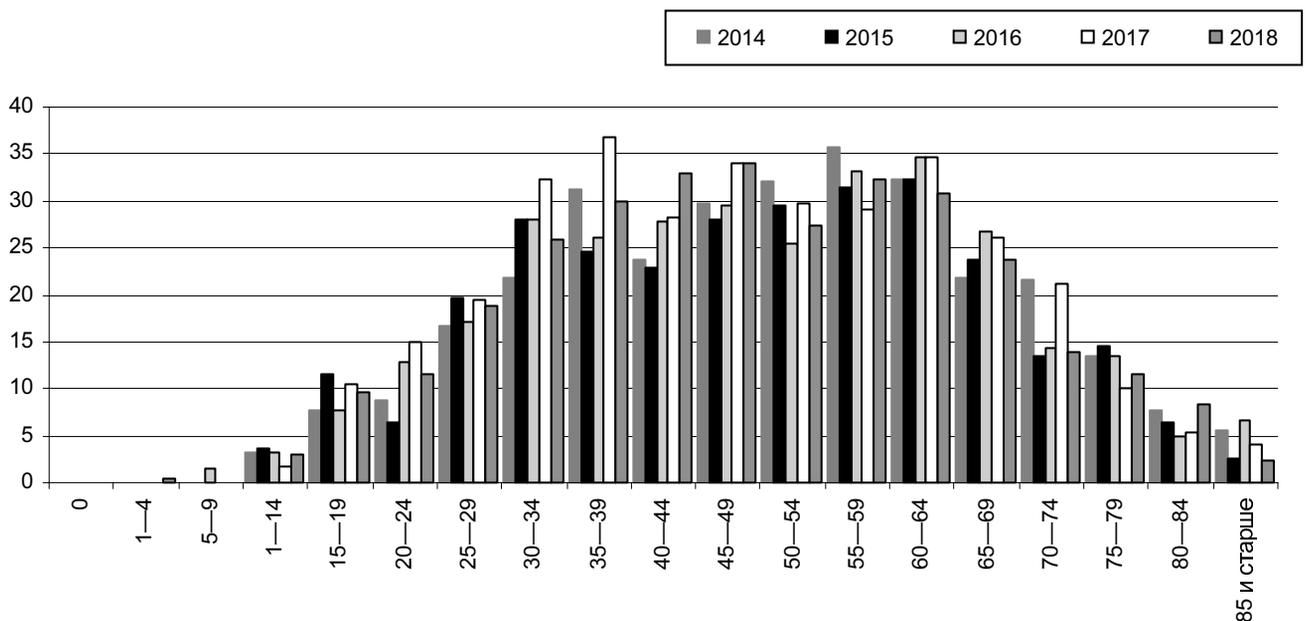


Рис. 1. Динамика заболеваемости РЩЖ в зависимости от возраста (2014—2018)

Таблица 1

## Распределение пациенток, включенных в исследование

Возраст, лет	Основная группа	Контрольная группа	Группа сравнения
До 20	2 (1,1%)	3 (1,6%)	2 (2,7%)
21—25	20 (10,6%)	25 (13,3%)	15 (20,3%)
26—30	67 (35,6%)	63 (33,5%)	22 (29,7%)
31—35	69 (36,7%)	57 (30,3%)	15 (20,3%)
36—40	21 (11,2%)	24 (12,8%)	15 (20,3%)
Старше 41	9 (4,8%)	16 (8,5%)	5 (6,8%)
Средний возраст (min —max)	31,05±4,8 (19—47)	31,44±5,6 (19—45)	30,62±5,3 (18—43)

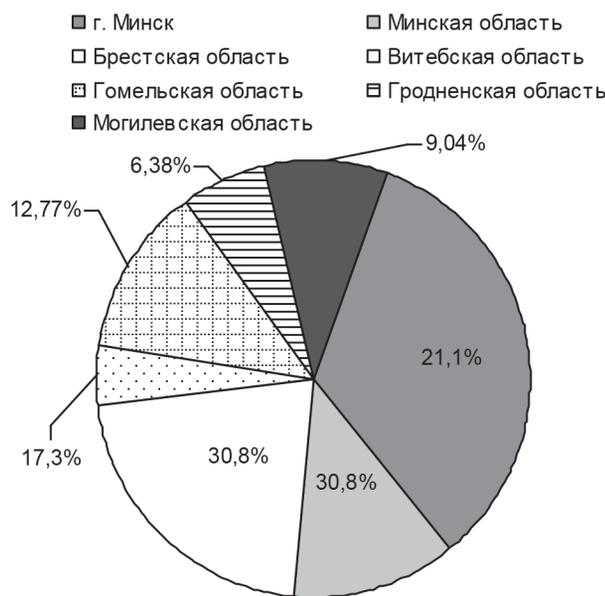


Рис. 2. Распределение пациенток по территориальному признаку

уровней ТТГ, Т4 свободного, ультразвуковое исследование (УЗИ). Определение уровня кальцитонина, согласно мировым рекомендациям, не является рутинной процедурой, что объясняется экономическим аспектом. Пентагастриновый тест стимуляции кальцитонина противопоказан при беременности. Пункционная биопсия считается безопасной манипуляцией в любом триместре и может применяться для всех подозрительных узлов.

После проведения диагностических мероприятий производили стадирование заболевания по классификации TNM. Характеристика опухолей представлена в табл. 2.

Подавляющее большинство тиреоидных карцином выявлено на I стадии РЩЖ — 94,15% (177 пациенток), II и IV стадии — у 4,79 и 1,06% соответственно (9 и 2 пациентки). У половины от общего числа пациенток опухоль по размеру не превышала 2 см и была ограничена щитовидной железой. Более чем у половины беременных пациенток (60,11%) выявлены метаста-

зы в регионарных лимфатических узлах, у подавляющего числа пациенток — 183 (97,34%) — отсутствовали отдаленные метастазы.

Для оценки возможного влияния беременности на прогноз и исходы РЩЖ в исследование также была включена контрольная группа — 188 пациенток с РЩЖ вне беременности, которые были сопоставимы по возрасту, распространенности процесса, проводившемуся лечению и длительности наблюдения (табл. 3).

Согласно данным табл. 3, не выявлено различий в распределении пациенток основной и контрольной групп по клинической стадии новообразования. И в основной, и в контрольной группах у подавляющего большинства пациенток, включенных в исследование, выявлена I стадия РЩЖ (94,1 и 97,3% соответственно,  $p > 0,05$ ).

Распространенность опухолевого процесса у пациенток основной и контрольной групп статистически значимо не различалась.

Морфологическая структура РЩЖ в основной группе следующая: папиллярный рак — у 183 (97,34%) пациенток, плоскоклеточный

Таблица 2  
Характеристика РЩЖ у беременных женщин

Характеристика		Количество пациенток
Стадия	I	177 (94,15%)
	II	9 (4,79%)
	III	0 (0,00%)
	IV	2 (1,06%)
T	T1	96 (51,06%)
	T2	33 (17,55%)
	T3	41 (21,81%)
	T4	18 (9,57%)
N	N0	74 (39,36%)
	N1	113 (60,11%)
	N2	0 (0,00%)
	N3	1 (0,53%)
M	M0	183 (97,34%)
	M1	4 (2,13%)
	Mx	1 (0,53%)

Таблица 3

**Характеристика опухоли в основной и контрольной группах**

Стадия	Основная группа	Контрольная группа
I	177 (94,1%)	183 (97,3%)
II	9 (4,8%)	4 (2,1%)
III	0 (0,0%)	0 (0,0%)
IV	2 (1,1%)	1 (0,5%)

рак — у 2 (1,06%), медуллярный рак — у 3 (1,59%) женщин; в группе контроля: папиллярная аденокарцинома без дополнительных уточнений, папиллярная карцинома фолликулярный вариант — у 186 (98,93%) пациенток, медуллярная карцинома с амилоидной структурой — у 1 (0,53%), медуллярная карцинома без дополнительных уточнений — у 1 (0,53%) женщины ( $p=0,329$ ).

С позиции гистогенеза карциномы в основной группе: папиллярный рак — дифференцированный 100%, плоскоклеточный рак — метастатический вариант 100%. Все разновидности папиллярного рака в зависимости от клинико-морфологических особенностей имели неагрессивное клиническое течение.

Статистический анализ проводился с применением программы STATISTICA 8.0. Сравнение переменных с нормальным распределением выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, представлены величины как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $X \pm SD$ ). При распределении количественных данных, отличных от нормальных, результаты представлены в виде медианы (ME) и интерквартильного размаха [25%—75%].

**Результаты и обсуждение**

В настоящее время отсутствует единая точка зрения относительно влияния, которое оказывает беременность на течение РЩЖ. Соответственно, нет и общепринятой тактики ведения беременных при выявлении злокачественного образования [3—5]. Ведущие тиреологоидологи предлагают следующую тактику в отношении беременных с РЩЖ: при выявлении рака на ранних сроках беременности показан мониторинг при помощи УЗИ. При значительном росте узла (50% объема и 20% в диаметре в двух измерениях) к 24-й неделе гестации или при метастазировании в шейные лимфатические узлы необходимо проведение хирургического лечения во втором триместре беременности [6].

Все беременные находились под совместным наблюдением акушера-гинеколога, эндокринолога и онколога. Контроль уровня ТТГ и Т4 свободного проводили каждые 8—12 нед, УЗИ области шеи с ревизией лимфоузлов — 1 раз в триместр.

Для женщин, проходивших лечение по поводу РЩЖ до наступления беременности и получавших заместительную или супрессивную терапию левотироксином, изменения в лечении осуществляли в зависимости от группы риска. Все беременные с персистирующим заболеванием должны иметь уровень ТТГ  $<0,1$  МЕ/л, у пациенток с высоким риском рецидива уровень ТТГ должен быть в пределах 0,1—0,5 МЕ/л, с низким риском — 0,3—1,5 МЕ/л. Уровень ТТГ контролировали каждые 4 нед в первые 16—20 нед беременности и, по крайней мере, 1 раз между 26-й и 32-й неделями.

Схема лечения дифференцированного РЩЖ во время беременности обычно предусматривает проведение хирургической операции в течение второго триместра беременности с отсрочкой радиологического этапа лечения на послеродовой период или наблюдение за ростом опухоли и в случае ее стабильности и отсутствия метастазов — перенос операции на период после родов. Доказательства негативного влияния хирургической операции на состояние матери и плода в литературе не приводятся, но при этом необходимо отметить, что тиреоидэктомия сопровождается обширной операционной кровопотерей, что является неблагоприятным фактором при беременности.

С учетом необходимости восстановления общего состояния женщины после родов возможность проведения курса радиойодтерапии появляется не ранее чем через 4—6 мес после тиреоидэктомии. За это время создаются условия для объективной современной диагностики скрытых метастазов РЩЖ или рецидива опухоли путем определения уровня сывороточного тиреоглобулина и сонографии шеи [6].

Лечение РЩЖ на фоне беременности требует изменений в привычной терапевтической схеме, которые связаны с относительной безопасностью выполнения хирургического этапа лечения только в течение второго триместра (в случае выявления дифференцированного РЩЖ во время третьего триместра операцию обычно откладывают на послеродовой период), с невозможностью проведения радиологического этапа лечения до конца беременности, применением только физиологических доз гормона тироксина. Назначение радиоактивного йода сразу после родов делает невозможным материнское грудное вскармливание младенцев, контакты матери и ребенка в течение 10—15 дней после облечения становятся опасными.

Современные протоколы лечения высокодифференцированного РЩЖ, поддержанные профессиональными ассоциациями мира, прежде всего США и Европейского союза, предусматривают стратификацию пациентов на три группы риска рецидивов и смерти: очень низкий, низкий и высокий риски — по рекомендациям Европейской тиреоидной ассоциации (ЕТА); низкий, промежуточный и высокий — по рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации (АТА) с более жесткими критериями по формированию группы низкого риска в Европе, а также проведение в большинстве случаев комбинированного лечения, которое включает хирургический этап лечения (тотальная тиреоидэктомия с центральной или в случае необходимости латеральной диссекцией шеи) через 4—6 нед (срок, необходимый для достижения искусственного гипотиреоза), радиологический этап с применением аблятивной дозы радиоактивного йода-131 (за исключением групп очень низкого риска по ЕТА и низкого риска по АТА) и последующее длительное лечение избыточными дозами левотироксина [3].

Целью лечения является избавление пациентки от всех клеток щитовидной железы и опухолей (метастазов) тиреоидного происхождения. Объективным критерием достижения такого результата является отсутствие или крайне низкий уровень ( $<0,1$ — $0,3$  нг/мл, по некоторым установкам  $<1$  нг/мл) специфического для тиреоцитов протеина — тиреоглобулина — в крови через 6—12 мес после лечения (при условии нормального уровня антител к тиреоглобулину) и ячеек опухолевой ткани на шее

по данным УЗИ и радиоизотопного сканирования. Динамика спонтанного разрушения и вывода тиреоглобулина из крови требует от 3 до 6 мес для объективной оценки действительной концентрации в сыворотке крови этого протеина.

По стандартному протоколу лечения РЩЖ, даже при отсутствии метастазов, при диаметре опухоли более 1 см рекомендуется дополнять хирургическую операцию радиойодтерапией не позднее 6 нед после тиреоидэктомии, а через 6 мес следует ожидать уменьшения уровня сывороточного тиреоглобулина к нижней границе определения (обычно от 1 до  $0,1$ — $0,3$  нг/мл). Однако при проведении хирургического лечения рака во время беременности врачи имеют возможность определить динамику изменений концентрации сывороточного тиреоглобулина в течение первых 3—6 мес после вмешательства (в том числе вскоре после родов). Поэтому для пациенток с неинвазивным РЩЖ, у которых не были обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах шеи во время операции, уровень тиреоглобулина через 1—3—6 мес после операции постепенно снижался и достиг предельно низких значений. Вполне целесообразным выглядит решение об отказе от дальнейшей радиойодтерапии, поскольку уже были достигнуты биохимические критерии выздоровления (близкий к нулевому уровень тиреоглобулина в крови, нормальный уровень антител к тиреоглобулину) при отсутствии признаков рецидива или метастазов по данным сонографии.

При сравнении с контрольной группой в группе сравнения на момент родоразрешения отмечали статистически значимые ( $p<0,05$ ) отличия по таким клинико-лабораторным показателям, как уровень гемоглобина и лейкоцитов в общем анализе крови ( $119\pm 12$  г/л в основной группе против  $122\pm 9$  г/л в группе сравнения,  $p<0,05$ ), уровень лейкоцитов ( $9\pm 3\times 10^9$ /л в основной группе против  $11\pm 4\times 10^9$ /л в группе сравнения,  $p<0,05$ ), уровень общего белка в биохимическом анализе крови ( $65\pm 6$  г/л в основной группе против  $67\pm 5$  г/л в группе контроля,  $p<0,05$ ), печеночный фермент АСТ ( $23$  [18; 31] МЕ/л в основной группе против  $21$  [16; 25] МЕ/л в группе сравнения,  $p<0,05$ ), уровень фибриногена в коагулограмме ( $5,7\pm 1,1$  г/л в основной группе против  $6,1\pm 0,9$  г/л в группе сравнения,  $p<0,05$ ). Все показатели были в пределах нормы. Все

пациентки с опухолями РЦЖ получали низкомолекулярные гепарины с целью профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений, что несколько снизило уровень фибриногена в основной группе (табл. 4).

Анализ течения беременности у пациенток с РЦЖ позволил выявить осложнения у 44 (23,40%) из них (табл. 5).

Наиболее часто отмечалась анемия — у 15 (7,98%) пациенток, угроза преждевременных родов — у 12 (6,38%), гипоксия — у 9 (4,79%), преэклампсия — у 5 (2,66%), преждевременное излитие вод — у 3 (1,60%) женщин.

Угроза преждевременных родов и преэклампсия чаще отмечались при анализе осложнений беременности в группе сравнения, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ), что объяснялось более тщательным наблюдением пациенток с РЦЖ, желанием пациенток основной группы пролонгировать беременность. Отличий по другим акушерским осложнениям не выявлено ( $p > 0,05$ ). Родоразрешены путем кесарева сечения 97 (52%) пациенток основной группы против 25 (34%) из группы сравнения ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

До 2018 г. в протоколах по акушерству и гинекологии показанием к оперативному

Таблица 4

## Клинико-лабораторные показатели у женщин в момент родоразрешения

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Гемоглобин, г/л	119±12	122±9	0,037
Лейкоциты, $10^9$ /л	9±3	11±4	0,010
Тромбоциты, $10^9$ /л	234 [195; 290]	226 [199; 259]	0,446
СОЭ, мм/ч	34±9	32±8	0,300
Пал, %	6 [4; 8]	6 [4; 7]	0,896
Общий белок, г/л	65±6	67±5	0,004
АЛТ, МЕ/л	22 [13; 30]	20 [13; 26]	0,279
АСТ, МЕ/л	23 [18; 31]	21 [16; 25]	0,039
АЧТВ, с	27,5±2,8	27,8±3	0,505
Фибриноген, г/л	5,7±1,1	6,1±0,9	0,004
МНО	0,96±0,13	0,97±0,08	0,547
ПВ, с	13,4±1,6	13,7±0,9	0,049
Актив. ПРК	112±24	107±20	0,051

Таблица 5

## Осложнения течения беременности у пациенток с РЦЖ

Осложнение	Число пациенток
Анемия	15 (7,98%)
Угроза преждевременных родов	12 (6,38%)
Гипоксия	9 (4,79%)
Преэклампсия	5 (2,66%)
Преждевременное излитие вод	3 (1,60%)
<b>Всего</b>	<b>44 (23,40%)</b>

Таблица 6

## Сравнение осложнений беременности и родов у пациенток основной группы и группы сравнения

Осложнение	Основная группа	Группа сравнения	p
Угроза прерывания беременности	12 (6,4%)	14 (18,9%)	0,005
Преэклампсия	5 (2,7%)	8 (10,8%)	0,011
Преждевременные роды	11 (5,9%)	5 (6,8%)	0,778
Гипоксия плода	9 (4,8%)	8 (10,8%)	0,094
Отслойка плаценты	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,282
Повторнородящие	92 (48,9%)	37 (50%)	0,892
Анемия	15 (7,98%)	3 (4,1%)	0,415
Преждевременное излитие вод	3 (1,6%)	4 (5,5%)	0,098
Кесарево сечение	97 (51,6%)	25 (33,8%)	0,006

родоразрешению значилось онкологическое новообразование во время беременности или в анамнезе, что увеличивало процент оперативных родоразрешений путем кесарева сечения у онкологических пациенток.

Перинатальных потерь не было, состояние умеренной асфиксии выявлено у 5,85% детей, не выявлены случаи рождения детей с врожденной и наследственной патологией (табл. 7).

При сравнении характеристик детей, рожденных у женщин основной группы и группы сравнения, существенных различий не выявлено (табл. 8).

Проведенный анализ отдаленных результатов лечения в основной и контрольной группах (медиана наблюдения составила 75 и 60 мес) показал, что общая 5-летняя выживаемость в обеих группах составила 100%.

Для контрольной группы бессобытийная 5-летняя выживаемость составила  $94,4 \pm 1,7\%$ , для основной группы —  $97,9 \pm 1,1\%$  ( $p > 0,05$ ) (рис. 3).

Таким образом, тщательный мониторинг за течением беременности и родов, своевременное прогнозирование и коррекция выявленных осложнений у пациенток с РЦЖ позволяют свести к минимуму число материнских и перинатальных осложнений.

Выжидательная тактика с отложенным хирургическим лечением после родоразрешения не показала ухудшения ближайших и отдаленных результатов отсроченного лечения. Можно ре-

комендовать хирургическое лечение РЦЖ у беременных пациенток лишь при доказательствах прогрессирования опухолевого процесса, угрожающего жизни матери или ребенка. В таком случае оптимальным сроком проведения операции с минимальными рисками для здоровья матери и плода является второй триместр (до 22-й нед) гестационного периода. Наиболее часто признаки прогрессирования роста карциномы отсутствуют, следовательно, рекомендуется динамическое наблюдение на фоне назначения тиреостатиков (целевой уровень ТТГ  $< 0,1$  МЕ/л).

Не выявлено различий в морфологическом строении опухоли на фоне беременности, также не зарегистрированы случаи быстрого

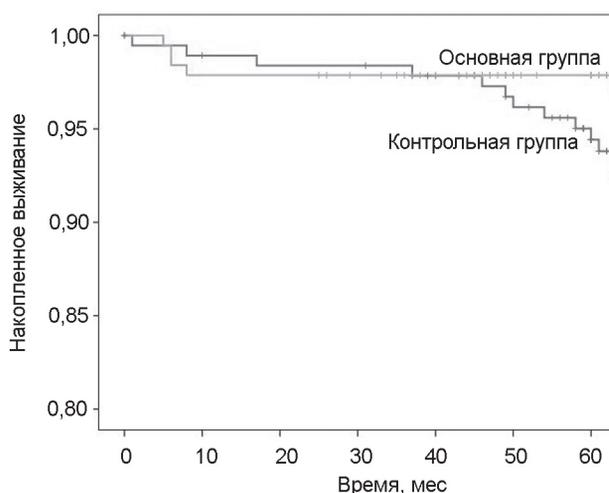


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациенток с РЦЖ

Таблица 7

#### Характеристика новорожденных детей от женщин с РЦЖ

Показатель	Значение
Пациентки с РЦЖ	
Гестация до 32 нед	1 (0,53%)
Гестация 32—36 нед	11 (5,85%)
Гестация 37—40 нед	176 (93,62%)
Новорожденные	
Масса до 2500 г	7 (3,72%)
Масса, г	$3340 \pm 460$
Масса (срок гестации $> 32$ нед), г	$3357 \pm 415$
Рост, см	$52 \pm 3$

Таблица 8

#### Характеристика детей у женщин основной группы и группы сравнения

Клинико-лабораторные показатели у новорожденного в момент родоразрешения	Основная группа	Группа сравнения	p
Масса, г	$3340 \pm 460$	$3379 \pm 561$	0,615
Рост, см	$52 \pm 3$	$52 \pm 3$	0,842
Пол — муж.	94 (50%)	46 (62,16%)	0,158

роста карцином или генерализации процесса при беременности. Необходимо подчеркнуть, что после проведенного лечения не выявлены рецидивы заболевания, связанные с беременностью. Для таких пациенток важны адекватная заместительная терапия после проведенной тиреоидэктомии, экономные резекции щитовидной железы.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения не выявил различий в основной и контрольной группах, общая 5-летняя выживаемость составила 100%. Однако, учитывая медленное развитие дифференцированного РЩЖ, возможно возникновение рецидивов через 10—15 лет после операции. Мониторинг пациенток, получавших лечение по поводу РЩЖ, должен носить постоянный характер с постепенным смягчением режима контроля, но продолжаться пожизненно.

**Контактная информация:**

Андреева Надежда Леонидовна — к. м. н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья. Белорусская медицинская академия последипломного образования.  
Ул. П. Бровки 3, корп. 3, 220013, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 233-55-95.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Н. Л. А., А. В. Е.  
Сбор и обработка материала: Н. Л. А.

Статистическая обработка данных: Н. Л. А.

Написание текста: Н. Л. А.

Редактирование: Н. Л. А., А. В. Е.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. и др. *Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных белорусского канцер-регистра за 2009—2018 гг.* Минск: Национальная библиотека Беларуси; 2019. 422 с. [Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. i dr. *Cancer in Belarus: Facts and figures. Analysis of Belarusian cancer register data for 2009—2018.* Minsk: Natsionalnaya biblioteka Belarusi; 2019. 422 s. (in Russian)]
2. Rosene-Montella K. (ed.) *Medical Management of the Pregnant Patient. A clinician's handbook.* New York: Springer; 2015. 351 p.
3. Budak A., Gulhan I., Aldemir O. S. et al. *Lack of influence of pregnancy on the prognosis of survivors of thyroid cancer.* *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14(11): 6941—3.
4. Nasser K. *Thyroid cancer in the Middle Eastern population of California.* *Cancer Causes Control.* 2008; 19(10): 1183—91.
5. Hannibal C. G., Jensen A., Sharif H., Kjaer S. K. *Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study.* *Hum. Reprod.* 2008; 23(2): 451—6.
6. Zamora-Ros R., Rinaldi S., Biessy C. et al. *Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study.* *Int. J. Cancer.* 2015; 136(5): 1218—27.

Поступила 02.07.2020.

Принята к печати 28.07.2020

Р. В. ХУРСА

## САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЗАПЯСТНОГО УСТРОЙСТВА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Сравнить результаты определения артериального давления (АД) и гемодинамического фенотипа методом КАСПАД при самостоятельных измерениях пациентом с использованием запястного и плечевого автоматических устройств.

**Материал и методы.** 89 нормотензивных молодых людей ( $23 \pm 0,2$  лет) в условиях поликлиники самостоятельно измеряли свое АД последовательно запястным и плечевым автоматическими тонометрами дважды в день до получения каждым из устройств 22—25 величин, по которым определялся гемодинамический фенотип методом КАСПАД. Проводился сравнительный анализ результатов.

**Результаты.** Статистически значимых различий измеряемых величин АД при использовании запястного и плечевого тонометров не выявлено, кроме более высокого пульсового давления при измерениях запястным тонометром ( $p=0,015$ ). Распределение гемодинамических фенотипов, диагностированных по плечевым и запястным измерениям (доля лиц, %), было сопоставимо ( $p>0,05$ ); преобладал гармонический фенотип — 80,9 и 78,8% для плечевого и запястного соответственно. КАСПАД по рядам АД, полученным при измерении запястным тонометром, позволяет так же, как и плечевым, идентифицировать с приемлемой точностью «гипертензивные» и дисфункциональные нормотензивные фенотипы, определяющие категорию лиц повышенного сердечно-сосудистого риска.

**Заключение.** Использованное запястное устройство обеспечивает получение адекватных величин АД, не отличающихся значимо от полученных плечевым, и при самоконтроле АД позволяет определять гемодинамический фенотип по КАСПАД с приемлемой точностью. Усовершенствованные запястные приборы в совокупности с КАСПАД имеют перспективы в профилактической и спортивной медицине, а также в самоконтроле АД при артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальное давление, линейная регрессия, КАСПАД, гемодинамический фенотип.

**Objective.** To compare the BP levels and the hemodynamic phenotype determined by the QARBPP method in independent measurements using automatic devices on wrist (W) and on upper arm (A).

**Materials and methods.** Totally, 89 normotensive young people ( $23 \pm 0.2$  years old) determined their BP values sequentially by an automatic W tonometer and by an A tonometer at the office twice a day until the 22—25 BP values were obtained for each of the devices. These individual BP series were used for the hemodynamic phenotypes defining by QARBPP; a comparative analysis of the results obtained by the W and A devices was carried out.

**Results.** No statistically significant difference in the BP values measured using the W and A tonometers except for a higher pulse pressure measured by the W tonometer ( $p=0.015$ ) was identified. The distributions of the hemodynamic phenotypes diagnosed by both the A and W measurements (proportion of individuals, %) were comparable ( $p>0.05$ ). The harmonic phenotype prevailed — 80.9% and 78.8% for the A and W measurements, respectively. QARBPP according to the BP series obtained with the W tonometer makes also possible identify the “hypertensive” and dysfunctional normotensive phenotypes with acceptable accuracy identifying the category of individuals with increased cardiovascular risk.

**Conclusion.** Use of a wrist device provides adequate BP values not differing significantly from those obtained by an upper arm device and in case of the BP self-monitoring allows determine the hemodynamic phenotype by QARBPP with an acceptable accuracy. Advanced wrist devices in conjunction with QARBPP have prospects in the preventive and sports medicine as well as in the BP self-monitoring in hypertension patients.

**Key words:** blood pressure, linear regression, QARBPP, hemodynamic phenotype.

HEALTHCARE. 2021; 2: 56—65.

SELF-MONITORING OF BLOOD PRESSURE USING WRIST DEVICE: NEW OPPORTUNITIES

R. V. Khursa

В диагностике и контроле эффективности лечения артериальной гипертензии (АГ) основным ориентиром являются величины артериального давления (АД), получаемые неинвазивными (непрямыми) способами измерения. Многочисленными исследованиями установлено, что измерения АД персоналом медицинской

организации (клиническое АД) часто отличаются более высокими значениями от измерений самим пациентом («домашних»), за исключением пациентов со скрытой АГ. «Домашнее» АД точно диагностирует нормотензию; при АГ лучше коррелирует с повреждением органов-мишеней и смертностью от сердечно-сосудистых

заболеваний, чем клиническое, позволяет прогнозировать устойчивую АГ у пациентов в пограничных к ней ситуациях и является подходящим инструментом для оценки эффективности лечения [1—3]. Неоднократное самостоятельное измерение АД пациентом дома — самоконтроль АД (СКАД) — позволяет обнаружить его «гипертензивные» величины в обыденной жизни и связать их с влиянием возмущающих факторов (психоземotionalный стресс, физическая активность и т. п.), а в совокупности с клиническим АД — диагностировать скрытую АГ и «гипертензию белого халата». Величины АД при СКАД более воспроизводимы, лучше отражают реальное среднесуточное давление, чем клиническое АД, поэтому СКАД может уменьшить потребность в антигипертензивной терапии [3—5].

Важным является вопрос об использовании в клинических и домашних условиях измерительных устройств для определения АД. Ртутные приборы (наиболее точные) по экологическим причинам вышли из применения в обычной медицинской практике. Их заменили механические сфигмоманометры с аускультативным способом регистрации (близким к ним по точности), а также электронные регистраторы (полуавтоматические и автоматические) с осциллометрическим способом определения АД. Первые электронные устройства мониторинга АД при независимых валидационных тестированиях не соответствовали критериям установленных протоколов [6—8]. Но благодаря постоянному прогрессу в технологиях многие модели современных электронных регистраторов АД с автоматическим надуванием манжеты оказались приемлемо точными относительно требуемых критериев, поэтому сейчас в рекомендациях для СКАД и для измерения в клинических условиях предпочтение отдается именно автоматическим электронным устройствам [2, 3, 9, 10].

В последние годы стали популярны электронные устройства, измеряющие АД на запястье, что обусловлено их компактностью, простотой и удобством использования: нет необходимости раздеваться, манжета легко оборачивается вокруг запястья, автоматическое ее надувание приносит меньший дискомфорт, чем манжеты на плече. Проблемными моментами запястных устройств являются необходимость удерживания запястья на уровне сердца во

время каждого измерения АД (во избежание систематических ошибок из-за влияния разницы гидростатического давления) и возможность ошибки вследствие сгибания или растяжения запястья во время измерения. Из-за таких погрешностей измерения, а также из-за ограниченности числа корректно проведенных валидационных исследований показания запястных приборов долгое время выглядели менее точными, чем плечевых [6, 7, 9, 11, 12]. Однако модели запястных регистраторов постоянно совершенствуются: индикация правильного положения руки; дополнительная итерационная калибровка для повышения точности измерений; применение технологий, снимающих ограничения для использования таких приборов у лиц пожилого возраста и др. Поэтому появляется все больше подтверждений сопоставимости показаний плечевых и современных моделей запястных тонометров, которые официально признаются приемлемыми для домашнего мониторинга АД, особенно у лиц молодого возраста, когда обычно нет выраженного атеросклеротического поражения сосудов [13].

Таким образом, запястные устройства весьма перспективны для СКАД, хотя нужны дальнейшие клинические испытания с использованием этих устройств, чтобы оценить их надежность, соответствие текущим и разрабатываемым рекомендациям и решить некоторые имеющиеся пока технические ограничения и трудности [11, 14, 15]. Кроме того, сейчас создается все больше различных носимых устройств для получения биомедицинской информации (умные часы, браслеты и т. п.), в том числе с функцией измерения АД. Некоторые из этих устройств при правильном положении конечности (запястье — на уровне сердца) показали приемлемую точность по сравнению с плечевыми регистраторами [12, 16, 17].

Поскольку все способы измерения АД, включая инвазивные, несовершенны, сопряжены с возможностью погрешностей технического и методического характера, то международные согласованные рекомендации обращают внимание на необходимость использования валидированных устройств и тщательного соблюдения правил и условий измерения АД [2—4, 8, 18].

Полученный при СКАД ряд индивидуальных величин АД пациента оценивается врачом относительно принятой нормы или определенного

предела. Хотя современные методы анализа при тотальной компьютеризации клинической медицины открывают новые перспективы получения из этого ряда уникальной информации о процессе кровообращения пациента через динамику параметров АД в интервале времени наблюдения. Это касается возможностей не только количественного исследования средне- и долгосрочной вариабельности АД, имеющей самостоятельное клинико-прогностическое значение, но и моделирования кровообращения. В частности, нами предложен способ КАСПАД (количественный анализ связей параметров артериального давления) для анализа ряда индивидуальных величин АД, полученных при любом методе его наблюдения (СКАД, аппаратное суточное мониторирование, нагрузочные тесты с измерением АД). КАСПАД предполагает построение однофакторной линейной регрессии систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД) по пульсовому давлению (ПД), где  $ПД = САД - ДАД$ . Результатом является получение индивидуальных числовых значений регрессионных коэффициентов  $Q$  и  $a$ . Они отражают сложившиеся связи между параметрами АД, динамика величин которых в интервале времени наблюдения осуществляется регуляторными механизмами гомеостаза и адаптации. Эта динамика отражает в первую очередь взаимодействие сердца и периферической составляющей кровотока (сосудов). Коэффициенты являются детерминирующими гомеостатическими постоянными, то есть фенотипическими гемодинамическими характеристиками в ряду из множества других гемодинамических и фенотипических характеристик, определяющих приобретенные особенности каждого индивидуума [19—21]. В отличие от традиционных вычислительных моделей, предназначенных для расчета некоего показателя индивидуума с использованием коэффициентов, полученных при анализе большой группы наблюдения, КАСПАД имеет целью получение именно индивидуальных значений коэффициентов, по которым определяется гемодинамический фенотип пациента согласно предложенной классификации: гармонический или один из двух дисфункциональных, отражающих не соответствующие нормальной физиологии соотношения сердечной и «периферической» составляющих в продвижении крови. Все фенотипы наблюдаются независимо от измеряемого АД (нормальное, повышенное, сниженное), пола, возраста

и состояния здоровья, но, естественно, с разной частотой, и достаточно постоянны при стабильной гемодинамике пациента. Для КАСПАД необходимы ряд величин АД пациента, полученных обычными методами измерения в желаемом интервале времени, и компьютер со стандартным программным обеспечением (для построения регрессии) [21].

Определение гемодинамического фенотипа способом КАСПАД имеет практическое значение в клинической медицине, так как установлено, что дисфункциональные фенотипы у нормотензивных лиц — это проявление доклинических гемодинамических нарушений, близких к АГ, а пациенты с определенной АГ и разными фенотипами отличаются по ответу на медикаментозную терапию в достижении целевого АД, по качеству жизни и др. [22—25]. При разработке и дальнейшем совершенствовании метода КАСПАД использовали измерения АД на плече аускультативным и позже осциллометрическим способами регистрации, запястные устройства не применяли, что определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — сравнить результаты определения АД и гемодинамического фенотипа методом КАСПАД при самостоятельных измерениях пациентом с использованием запястного и плечевого автоматических устройств.

### Материал и методы

Группу наблюдения составили 89 практически здоровых молодых людей (студенты-медики: 23 мужчины, 66 женщин) в возрасте  $23 \pm 0,2$  года, которые в условиях поликлиники самостоятельно измеряли свое АД последовательно автоматическими тонометрами — плечевым Microlife BP A200 и запястным OMRON RS8 (HEM-6310F-E). Измерения проводили дважды в день (обоими приборами троекратно с интервалом 1 мин между измерениями) до получения у всех испытуемых 22—25 величин АД каждым из устройств. К индивидуальным рядам АД, полученным данными тонометрами, отдельно применяли метод КАСПАД с определением гемодинамического фенотипа [21]. Проводили сравнительный статистический анализ полученных параметров АД, регрессионных коэффициентов и распространенности (распределения) гемодинамических фенотипов. В зависимости от характера распределения признаков использовали средние значения ( $M \pm m$ )

или медиану и квартильный размах — Ме [0,25%—0,75%]; для сравнения одноименных признаков при разных способах измерения — Т-критерий Вилкоксона, при сравнении признаков в зависимости от гемодинамического фенотипа — U-критерий Манна — Уитни. За критический уровень значимости различий принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В группе в целом статистически значимых различий измеряемых величин АД при использовании плечевого и запястного тонометров не наблюдалось, кроме значений пульсового давления, которое при измерении запястным прибором было выше ( $T=1407,5$ ;  $Z=2,4$ ;  $p=0,015$ ) (табл. 1).

Регрессионная модель КАСПАД в общем аналитическом виде представлена взаимосвязанными уравнениями:

$$САД = Q + a \cdot Ч \cdot ПД; \quad ДАД = Q + (a - 1) \cdot Ч \cdot ПД,$$

где  $Q$ ,  $a$  и  $(a - 1)$  — индивидуальные регрессионные коэффициенты, имеющие биофизический смысл. Угловые коэффициенты ( $a$  и  $a - 1$ ) отражают участие сердца (так как ПД — известный барический показатель сердечного выброса) и, соответственно, «периферии» (прежде всего сосудов) в продвижении крови. Постоянная  $Q$  характеризует давление крови в области исчезающей пульсации (если принять, что  $ПД=0$ , то  $САД = ДАД = Q$ ), то есть является формальным аналогом среднего гемодинамического давления (СрД). Таким образом,

данная модель есть формализованное представление «структуры» АД с известными его компонентами — постоянной (СрД) и пульсирующей (ПД).

Граничные значения коэффициента  $a$ , разделяющие гемодинамические фенотипы, обоснованы согласно биофизическому смыслу регрессии. Гармонический фенотип  $\Gamma$  определяется при  $0 < a < 1$  и означает соответствующее нормальной физиологии участие сердечной и периферической составляющих в продвижении крови («баростат»). Дисфункциональные фенотипы — диастолический (ДД при  $1 < a < 2$ ), и систолический (ДС при  $-1 < a < 0$ ) символизируют увеличенное участие сердечной составляющей кровотока или сосудистой соответственно. Возможны также пограничные состояния  $\Gamma$ -фенотипа с одним из дисфункциональных ( $\Gamma/ДД$  и  $\Gamma/ДС$ ), которые обычно недолговременны (как любое переходное состояние) или обусловлены индивидуально недостаточным количеством величин АД [19—21].

В группе наблюдения распределение гемодинамических фенотипов, диагностированных по параметрам АД при использовании плечевого и запястного тонометров, было сопоставимым ( $p > 0,05$ ). Закономерно для группы испытуемых нормотензивных молодых людей преобладал фенотип  $\Gamma$  — 80,9 (95% ДИ (72,7%—89,1%)) и 78,7% (95% ДИ (70,2%—87,2%)) (рис. 1).

Измерения запястным тонометром показали несколько большую долю лиц с фенотипами  $\Gamma/ДС$  и  $ДС$ , которые символизируют повышенное

Таблица 1

### Параметры АД и коэффициенты регрессии ( $a$ , $Q$ ) при измерениях плечевым и запястным тонометрами

Показатель	Тонометр	
	плечевой	запястный
САД, мм рт. ст.	112,5 [105,9—120,9]	114,5 [108,0—123,2]
ДАД, мм рт. ст.	71,7±0,79	71,0±0,85
ПД, мм рт. ст.	42,2 [37,2—47,0]	45,0 [39,8—49,2]*
Станд. отклонение САД:		
мм рт. ст.	2,4 [1,7—3,4]	2,5 [1,7—3,9]
%	2,1 [1,6—2,9]	2,3 [1,4—3,2]
Станд. отклонение ДАД:		
мм рт. ст.	2,4 [1,7—3,5]	2,5 [1,7—3,8]
%	3,3 [2,5—4,8]	3,6 [2,3—5,4]
$a$	0,69±0,029	0,65±0,037
$Q$ , мм рт. ст.	85,2±1,44	87,0±1,73

Примечание: \* — статистически значимые различия показателя при измерении плечевым и запястным тонометрами,  $p < 0,05$ .

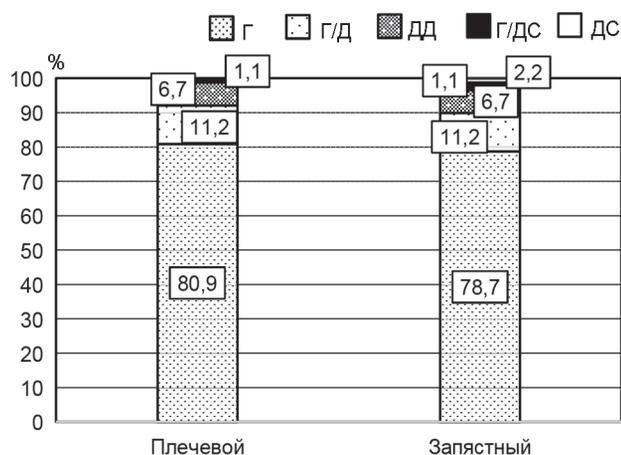


Рис. 1. Распределение гемодинамических фенотипов, определенных по данным плечевого и запястного тонометров (доля лиц, %)

участие «периферии» в продвижении крови, то есть хорошую эластичность сосудов — 1,1 (95% ДИ (0%—3,3%)) и 2,2% (95% ДИ (0—5,2%)) соответственно ( $p > 0,05$  относительно плечевого устройства). Это естественно для дистальной части кровеносного русла при отсутствии значимого атеросклеротического изменения сосудов, в частности, у молодых людей группы наблюдения. При измерении плечевым регистратором лишь у 1 чел. (1% (95% ДИ (0%—3,3%))) был фенотип Г/ДС, а ДС не было вовсе. При анализе параметров АД и характеристик гемодинамических фенотипов (коэффициенты регрессии  $a$  и  $Q$ ) в зависимости от фенотипа было установлено, что у лиц фенотипа Г при использовании запястного тонометра значимо более высокие значения ПД ( $T=941,5$ ;  $Z=2,1$ ;  $p=0,036$ ) и более высокая вариабельность САД и ДАД по стандартному отклонению в %, но без статистической значимости,  $p > 0,05$  (табл. 2). Более высокие значения ПД и вариабельности АД при измерениях запястным тонометром отмечены и при фенотипах Г/ДД и ДД, но также без статистической значимости различий между сравниваемыми методами измерения АД. Между фенотипами Г и ДД не выявлено существенных различий в измеряемых величинах АД (при обоих способах регистрации), но определены значимые различия величин коэффициентов  $a$  и  $Q$  ( $p < 0,001$ , по U-критерию Манна — Уитни), абсолютно идентичные при использовании как плечевых, так и запястных тонометров, что подтверждает высокое качество классификации (разделение фенотипов) при использовании обоих устройств.

Дальнейшее развитие метода КАСПАД с применением одного из алгоритмов интеллектуального анализа данных к обоим регрессионным коэффициентам  $a$  и  $Q$  совокупно позволило разработать путь дифференциации 10 гемодинамических классов в рамках фенотипов Г, ДД и ДС (без выделения пограничных фенотипов), реализуемый с помощью диагностической карты (номограммы) или компьютера (согласно установленным границам классов) [26]:

- классы Н3, D3, S3 — АГ гармонического и дисфункциональных фенотипов (диастолического и систолического соответственно);
- классы Н1, D1, S1 — артериальная гипотензия таких же фенотипов;
- классы Н2 (оптимум нормы), D2, S2 (нормотензивная дисфункциональная гемодинамика этих же фенотипов), а также класс Н0 (промежуточный между Н2 и Н3, то есть между нормо- и гипертензией).

Значения коэффициента  $a$  отражают только соотношения параметров АД (независимо от его уровня), но величина  $Q$  зависит именно от величины измеряемого АД, поэтому гемодинамические классы отражают нормотензивное, гипертензивное или гипотензивное кровообращение в рамках этих фенотипов. То есть гемодинамический класс — это расширенная характеристика фенотипа, позволяющая заподозрить и выявить скрытые формы АГ, прегипертензию и состояния, угрожающие острой гипотензией [27, 28]. В этой связи проведено определение гемодинамических классов по параметрам АД, полученным плечевым и запястным тонометрами. Существенных различий в распределении гемодинамических классов также не установлено ( $p > 0,05$ ). Гипертензивные классы Г- и ДД-фенотипов (D3 и Н3) выявлены у 21,4 (19 чел.) и у 24,7% (22 чел.) при регистрации АД плечевым и запястным тонометрами соответственно,  $p > 0,05$ . Класс Н0 (квазигипертензия), граничащий с классом Н3, определен у 2,2 (2 чел.) и 1,1% (1 чел.) соответственно; нормотензивные дисфункциональные классы D2 и S2 выявлены у 6,7 (6 чел.) и 10,1% (9 чел.) соответственно,  $p > 0,05$  (рис. 2).

При сравнении параметров АД, включая коэффициент  $Q$ , было выявлено, что при измерении обоими тонометрами лица «гипертензивных» классов Н3, D3 и Н0 статистически значимо отличались от пациентов остальных

Таблица 2

**Гемодинамические характеристики пациентов с разными фенотипами по КАСПАД при использовании плечевого и запястного тонометров**

Показатель	Тонометр	
	плечевой	запястный
Гемодинамический фенотип ДД, n=6		
<i>a</i>	1,2 [1,1—1,3]	1,3 [1,2—1,3]
Q, мм рт. ст.	57,2 [53,5—78,2]	60,7 [55,6—63,0]
САД, мм рт. ст.	110,1 [99,0—125,8]	123,8 [107,4—130,0]
ДАД, мм рт. ст.	70,5 [64,3—81]	72,0 [69,2—77,5]
ПД, мм рт. ст.	39,6 [35,0—44,8]	48,1 [40,2—52,9]
Станд. отклонение САД: мм рт. ст. %	2,1 [1,5—3,2] 2,0 [1,6—2,5]	5,9 [4,3—7,0] 5,2 [4,1-5,4]
Станд. отклонение ДАД: мм рт. ст. %	2,1 [1,5—3,0] 3,1 [2,5—3,8]	5,6 [4,2—6,7] 7,7 [6,2—8,3]
Гемодинамический фенотип Г/ДД (пограничный), n=10		
<i>a</i>	1,0 [1,0—1,0]	1,0 [1,0—1,1]
Q, мм рт. ст.	71,8 [67,2—75,1]	71,5 [65,4—77,9]
САД, мм рт. ст.	112,7 [105,9—116, 8]	114,9 [104,5—121,0]
ДАД, мм рт. ст.	73,4 [66,3—76,39]	75,3 [70,1—77,5]
ПД, мм рт. ст.	39,8 [37,7—42,4]	42,4 [38,4—42,7]
Станд. отклонение САД: мм рт. ст. %	2,2 [1,4—3,3] 2,1 [1,4—2,9]	1,7 [1,1—3,7] 1,5 [1,0—2,8]
Станд. отклонение ДАД: мм рт. ст. %	2,1 [1,6—3,3] 3,2 [2,1—4,2]	1,7 (1,1—3,5) 2,3 (1,6—4,6)
Гемодинамический фенотип Г, n=72		
<i>a</i>	0,60 [0,45—0,79]	0,6 [0,4—0,7]
Q, мм рт. ст.	88,3 [82,0—93,7]	89,2 [80,4—99,1]
САД, мм рт. ст.	112,8 [106,0—121,1]	114,5 [108,6—123,5]
ДАД, мм рт. ст.	70,0 [66,8—76,9]	69,7 [65,7—76,4]
ПД, мм рт. ст.	42,4 [37,4—47,3]	45,4 [39,8—49,2]*
Станд. отклонение САД: мм рт. ст. %	2,5 [1,9—3,5] 2,1 [1,6—3,1]	2,5 [1,7—3,9] 2,3 [1,4—3,3]
Станд. отклонение ДАД: мм рт. ст. %	2,5 [1,7—3,6] 3,3 [2,6—4,8]	2,5 [1,7—4,0] 3,3 [2,4—5,6]

П р и м е ч а н и е: \* —  $p < 0,05$  между характеристиками, полученными для гемодинамических фенотипов при измерении АД плечевым и запястным тонометрами; фенотипы ДС и Г/ДС не включены в таблицу ввиду их малочисленности.

классов (нормотензивными) более высокими величинами, близкими к категории повышенного нормального АД (табл. 3).

В настоящее время многочисленными исследованиями установлено, что категория лиц с повышенным нормальным давлением составляет группу увеличенного сердечно-сосудистого риска, требующую наблюдения и немедикаментозной коррекции [2, 3, 29]. Та-

ким образом, независимо от способа измерения АД метод КАСПАД с определением гемодинамического класса по номограмме позволяет идентифицировать данную категорию лиц, а также расширяет ее за счет пациентов с дисфункциональными нормотензивными фенотипами (классы S2 и D2), которые тоже отражают скрытые гемодинамические нарушения.

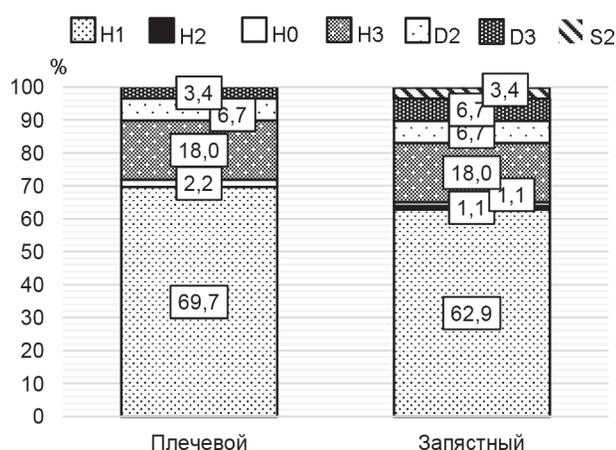


Рис. 2. Распределение гемодинамических классов по параметрам АД, полученным плечевым и запястным тонометрами (доля лиц, %)

При анализе статистических характеристик надежности (точности) способа КАСПАД по АД, зарегистрированному на запястье, относитель-

но КАСПАД по АД, измеренному на плече (как золотой стандарт), можно увидеть их сопоставимость (табл. 4), что означает пригодность запястного способа измерения АД для определения гемодинамических фенотипов, а также гипертензивных классов.

Индивидуальные расхождения в определении гемодинамического фенотипа по запястному АД относительно плечевого были у 17 чел. (19,1%) (95% ДИ (10,9%—27,3%)), из них у 14 чел. (15,7%) — в рамках пограничных фенотипов (Г — Г/ПД, Г — Г/ПС). Пограничные фенотипы всегда нуждаются в продолжении измерений АД и повторном КАСПАД, поэтому такие расхождения не имеют фатального значения. У 2 пациентов имелись расхождения в диагностике гипертензивных классов: по плечевому тонометру — H3 и D3, по запястному — H2 и D2. Но класс D2 — дисфункциональный, все равно требующий контроля и наблюдения,

Таблица 3

### Гемодинамические параметры пациентов с гипертензивными и нормотензивными классами всех фенотипов при определении плечевым и запястным тонометрами

Показатель	Плечевой тонометр		Запястный тонометр	
	гипертензивные классы (H3, D3, H0)	нормотензивные классы (H2, D2, S2)	гипертензивные классы (H3, D3, H0)	нормотензивные классы (H2, D2, S2)
Количество чел.	21	68	23	66
Q, мм рт. ст.	92,7 [82,2—103,8]*	83,2 [74,1—90,7]	96,5 [78,0—103,1]	85,0 [74,8—94,3]
САД, мм рт. ст.	128,1 [125,8—132,9]*	110,0 [104,6—116,3]	129,4 [123,1—136,4]*	111,7 [106,8—115,5]
ДАД, мм рт. ст.	81,0 [77,6—84,4]*	68,6 [65,2—72,2]	79,7 [77,5—84,0]*	67,9 [64,4—71,3]
ПД, мм рт. ст.	45,9 [39,9—51,9]*	41,8 [36,8—44,4]	46,2 [42,8—52,1]*	44,2 [39,1—47,9]

Примечание: \* — статистически значимые различия с нормотензивными классами при измерениях АД одноименным тонометром,  $p < 0,05$ .

Таблица 4

### Статистические характеристики точности способа определения гемодинамического фенотипа по параметрам АД при его регистрации запястным тонометром

Диагностика фенотипа	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЗПР, %	ПЗОР, %	LR+
Г	87,5 [80,5—95,5]	58,8 [35,6—82,4]	90,0 [83,0—97,0]	52,6 [30,6—75,4]	2,13
ДД	66,7 [29,4—104,6]	97,6 [86,8—100,0]	66,7 [29,4—104,6]	97,6 [86,8—100,0]	27,67
Гипертензивные классы (H3, D3)	47,4 [24,9—69,9]	81,4 [72,3—90,5]	40,9 [20,4—61,4]	85,1 [76,6—93,6]	2,55
Все классы фенотипа Г (H0—H3)	87,5 [80,3—94,7]	55,6 [23,1—88,1]	94,6 [89,5—99,7]	33,3 [9,4—57,2]	1,97
Все классы фенотипа ДД (D1—D3)	44,4 [11,9—76,9]	90,0 [83,4—96,6]	33,3 [6,4—59,6]	93,5 [88,0—99,0]	4,44

Примечание: ПЗПР — прогностическая значимость положительного результата; ПЗОР — прогностическая значимость отрицательного результата; LR+ — отношение правдоподобия для положительного результата.

поэтому реальная гиподиагностика «ненормального» кровообращения по запястному тонометру была лишь у 1 пациента из группы. Запястный тонометр показал несколько большее количество гипертензивных классов, в том числе с расхождениями относительно плечевого у 4 чел., из которых 1 имел фенотип ДД. То есть гипердиагностика нарушенного кровообращения была у 3 пациентов, но это означает лишь необходимость дополнительного контроля АД на плече и при необходимости дообследования с целью диагностики АГ и уточнения сердечно-сосудистого риска.

Среди возможных причин расхождений могут быть технические погрешности измерений (как плечевым, так и запястным устройством), а также индивидуальное несоответствие особенностей и состояния сердечно-сосудистой системы конкретного человека тому алгоритму обработки результатов измерений, который установлен в используемом приборе, поскольку при осциллометрическом способе показатели АД вычисляются по специальным алгоритмам анализа амплитуды пульсаций, эмпирически выведенным для каждого прибора. Разработать универсальный алгоритм, одинаково подходящий для всех категорий пользователей, не представляется возможным [8, 30].

Измерение АД на запястье иногда может оказаться необходимым в клинических условиях для пациентов, у которых по каким-либо причинам невозможно использовать плечевую манжету, но с пересчетом полученных величин, например, по предлагаемым формулам:

$S_b = 0,749 \times S_r + 19,13$ ;  $D_b = 0,712 \times D_r + 13,96$ ,  
где  $S_b$ ,  $D_b$  — значения САД и ДАД соответственно на плече;  $S_r$  и  $D_r$  — на запястье [31].

Данные формулы выведены при измерениях АД в условиях наркоза, поэтому отражают так называемое базальное давление (минимальное для обеспечения жизнедеятельности организма в условиях полного покоя), которое ниже обычного — каузального (случайного), на величину которого влияют разные возмущающие факторы.

Нами был проведен пересчет показателей запястного тонометра с целью получения ожидаемых показателей плечевого согласно этим формулам. Он продемонстрировал значительное расхождение расчетных величин с фактическими — расчетные показатели были более низкие: соответственно 105,0 [100,4—

111,6] мм рт. ст. и 112,5 [105,9—120,9] мм рт. ст. для САД ( $T=713,0$ ;  $Z=5,3$ ;  $p<0,001$ ); 63,9 [60,9—687] мм рт. ст. и 70,0 [66,3—76,9] мм рт.ст. для ДАД ( $T=419,0$ ;  $Z=6,5$ ;  $p<0,001$ ). Это означает, что данные формулы не подходят для определения казуального АД на плече, в частности, у нормотензивных людей молодого возраста (до 25—30 лет), поскольку, как отмечено выше, отражают базальное АД.

Все испытуемые отметили несомненные удобства запястного измерителя АД, а небольшое различие АД на запястье и на плече у некоторых пациентов не повлияло существенно на точность определения гемодинамического фенотипа.

КАСПАД уже используется в отечественном приборе для суточного мониторирования АД «КАРДИАН МД» как одна из опций анализа, что предполагает принципиальную возможность его включения и в другие автоматические носимые устройства с функцией измерения АД для определения гемодинамического фенотипа и его мониторинга, в том числе под влиянием лечения или модификации образа жизни.

Таким образом, у нормотензивных молодых людей показатели АД, полученные с помощью автоматических запястного и плечевого тонометров, не различались статистически значимо, кроме большей величины пульсового АД при измерении запястным устройством. Результаты определения гемодинамических фенотипов и классов (расширенных характеристик фенотипов) методом КАСПАД по величинам АД, полученным автоматическими запястным и плечевым тонометрами, были сопоставимы, что указывает на возможность надежного их определения с приемлемой точностью при СКАД запястным устройством.

Полученные в исследовании результаты имеют также практическое значение с учетом возрастающей популярности различных носимых устройств для получения и мониторинга биомедицинской информации (умные часы, браслеты и т. п.) с функцией измерения АД. Поскольку связи между параметрами АД, выявляемые методом КАСПАД, не зависят от способа его регистрации, то соответствующее программное обеспечение носимого устройства позволит определять и отслеживать динамику гемодинамических фенотипов пользователей, в том числе дисфункциональных и «гипертензивных». Пациенты с такими гемодинамическими фенотипами нуждаются в динамическом

медицинском наблюдении, в дообследовании для исключения АГ и в проведении немедикаментозной медицинской профилактики. Поэтому усовершенствованные запястные приборы имеют несомненные перспективы в профилактической и спортивной медицине, а также для мониторинга лечения АГ путем СКАД, особенно если опция КАСПАД будет встроена в программное обеспечение устройства.

*Автор выражает благодарность преподавателям кафедры поликлинической терапии БГМУ И. Л. Месниковой и И. М. Раткевич, оказавшим помощь в организации сбора данных.*

#### Контактная информация:

Хурса Раиса Валентиновна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-27-95.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Verberk W. J., Kroon A. A., Kessels A. G. H., de Leeuw P. W. Home blood pressure measurement: Systematic review. *Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46(5): 743—51. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.058.
2. Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S. et al. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018; 71 (6): 1269—1324.
3. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: *J. Hypertens.* 2018; 36(10): 1953—2041.
4. Vischer A. S., Burkard T. Principles of blood pressure measurement — current techniques, office vs ambulatory blood pressure measurement. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 956: 85—96.
5. Verberk W. J., Kroon A. A., Lenders J. W. et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2007; 50(6): 1019—25.
6. O'Brien E., De Gaudemaris R., Bobrie G. et al. Consensus conference on self-blood pressure measurement. Devices and validation. *Blood Press Monit.* 2000; 5: 93—100.
7. Parati G., Asmar R., Stergiou G. S. Self-blood pressure monitoring at home by wrist devices: a reliable approach? *J. Hyperten.* 2002; 20(4): 573—8.
8. Ogedegbe G., Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiol. Clin.* 2010; 28(4): 571—86.
9. Myers M. G. Replacing manual sphygmomanometers with automated blood pressure measurement in routine clinical practice. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014; 41(1): 46—53.
10. Myers M. G., Asmar M. D., Staessen J. A. et al. Office blood pressure measurement in the 21st century. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2018; 20(7): 1104—7.
11. Stergiou G. S., Christodoulakis G. R., Nasothimiou E. G. et al. Can validated wrist devices with position sensors replace arm devices for self-home blood pressure monitoring? A randomized crossover trial using ambulatory monitoring as reference. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21(7): 753—8.
12. Wen-yuan Li, Xiao-hai Wang, Li-chong Lu, Hao Li. Discrepancy of blood pressure between the brachial artery and radial artery. *World J. Emerg. Med.* 2013; 4(4): 294—7.
13. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Артериальная гипертензия в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы. Москва: Бионика Медиа; 2015. 364 с. [Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V. Arterial Hypertension in the XXI Century: Achievements, Problems, Prospects. Moscow: Bionika Media; 2015. 364 s. (in Russian)]
14. Melville S., Teskey R., Philip S. et al. A comparison and calibration of a wrist-worn blood pressure monitor for patient management: Assessing the reliability of innovative blood pressure devices. *J. Med. Internet Res.* 2018; 20(4): e111.
15. Cho J. Current status and prospects of health-related sensing technology in wearable devices. *J. Health Eng.* 2019; 2019(2): 1—8.
16. Kario K., Shimbo D., Tomitani N. et al. The first study comparing a wearable watch-type blood pressure monitor with a conventional ambulatory blood pressure monitor on in-office and out-of-office settings. *Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2020; 22(2): 135—41.
17. Kuwabara M., Harada K., Hishiki Y., Kario K. Validation of two watch-type wearable blood pressure monitors according to the ANSI/AAMI/ISO81060-2: 2013 Guidelines: Omron HEM-6410T-ZM and HEM-6410T-ZL. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2019; 21(6): 853—8.
18. Kallioinen N., Hill A., Horswill M. S. et al. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J. Hypertens.* 2017; 35(3): 421—41.
19. Хурса Р. В., Чеботарев В. М. Гемодинамические детерминанты гомеостаза сердечно-сосудистой системы. *Клиническая физиология кровообращения.* 2007; 4: 71—7. [Khursa R. V., Chebotarev V. M. Hemodynamic determinants of cardiovascular homeostasis. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya.* 2007; 4: 71—7. (in Russian)]
20. Хурса Р. В. Пульсовое давление крови: роль в гемодинамике и прикладные возможности в функциональной диагностике. *Медицинские новости.* 2013; 4: 13—9; *Артериальная гипертензия.* 2014; 5(37): 21—8. [Khursa R. V. Pulse blood pressure: the role in hemodynamics and application possibilities in functional diagnostics. *Medsinskie novosti.* 2013; 4: 13—9. *Arterialnaya gipertenziya.* 2014; 5(37): 21—8. (in Russian)]
21. Метод определения гемодинамического фенотипа: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь от 14.12.2018, регистр. № 171-1218 [Электронный ресурс]. Минск; 2018. 13 с. Режим доступа: <https://www.bsnu.by/page/8/4184/>. [Method for determination of hemodynamic phenotype: instruction for usage: approved by Ministry of Public Health of the Republic of Belarus of 14.12.2018.

reg. № 171-1218 [Electronic resource]. Minsk; 2018. 13 s. Access mode: <https://www.bsmu.by/page/8/4184/>. (in Russian)]

22. Хурса Р. В. Дисфункциональные типы кровообращения у практически здоровых молодых людей: особенности функционального состояния сосудов и центральной гемодинамики. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018; 6(17): 26—35. [Khursa R. V. Dysfunctional types of blood circulation in practically healthy young people: features of the functional state of the vessels and of the central hemodynamics. *Mezhdunarodny zhurnal serdca i sosudistyh zabolevaniy*. 2018; 6(17): 26—35. (in Russian)]

23. Хурса Р. В., Месникова И. Л. Качество жизни амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и индивидуальный гемодинамический фенотип: есть ли связь? *Здравоохранение*. 2018; 10: 57—67. [Khursa R. V., Mesnikova I. L. Quality of life in outpatients with arterial hypertension and individual hemodynamic phenotype: is there a connection? *Zdravookhranenie*. 2018; 10: 57—67. (in Russian)]

24. Хурса Р. В., Месникова И. Л. Артериальная гипертензия: гемодинамический фенотип и эффективность амбулаторного медикаментозного лечения. *Мед. новости*. 2020; 2: 51—7. [Khursa R. V., Mesnikova I. L. Arterial hypertension: hemodynamic phenotype and the efficacy of outpatient drug treatment. *Med. novosti*. 2020; 2: 51—7. (in Russian)]

25. Хурса Р. В. Патологические гемодинамические фенотипы у практически здоровых молодых людей: особенности показателей суточного мониторирования артериального давления. *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензируемый сб. науч. трудов*. Вып. 9. Под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. Минск; 2019: 137—47. [Khursa R. V. Pathological hemodynamic phenotypes in practically healthy young people: features of indicators of blood pressure daily monitoring. *BSMU ahead of the medical science practice*. Iss. 9. Ed. A. V. Sikorsky, V. Ya. Khryshchanovich. Minsk; 2019: 137—47. (in Russian)]

26. Войтимова М. В., Хурса Р. В. Номограмма гемодинамических состояний по параметрам артериального давления. *Технологии живых систем*. 2014; 2: 45—53. [Voitikova M. V., Khursa R. V. Nomogram of hemodynamic conditions after blood pressure parameters. *Tekhnologii zhivyyh sistem*. 2014; 2: 45—53. (in Russian)]

27. Хурса Р. В. Квази-гипертензия при суточном мониторинговании артериального давления. *Здравоохранение*. 2015; 7: 27—35 [Khursa R. V. Quasi-hypertension with 24-hour of blood pressure monitoring. *Zdravookhranenie*. 2015; 7: 27—35. (in Russian)]

28. Войтимова М. В., Хурса Р. В. Линейная регрессия параметров артериального давления для определения риска развития вторичной гипотензии. *Известия академии наук Беларуси. Сер. физико-математических наук*. 2013; 1: 117—22. *Артериальная гипертензия*. 2015; 6(44): 38—42. [Voitikova M. V., Khursa R. V. Linear regression of blood pressure parameters to determine the risk of secondary hypotension. *Izvestiya akademii nauk Belarusi. Ser. fiziko-matematicheskikh nauk*. 2013; 1: 117—22. *Arterialnaya gipertenziya*. 2015; 6(44): 38—42. (in Russian)]

29. R. Zimlichman, S. Julius, G. Mancina (eds.). *Prehypertension and Cardiometabolic Syndrome*. Springer International Publishing AG; 2019. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-75310-2\\_42](https://doi.org/10.1007/978-3-319-75310-2_42).

30. Почему «врет» электронный тонометр? Режим доступа: <http://www.rostest.ru/Tonometr.php>. [Why is the electronic tonometer “lying”? Available at: <http://www.rostest.ru/Tonometr.php>. (in Russian)]

31. Lee J. H., Kim J. M., Ahn K. R. et al. Study for the discrepancy of arterial blood pressure in accordance with method, age, body part of measurement during general anesthesia using sevoflurane. *World J. Emerg. Med*. 2013; 4(4): 294—7.

Поступила 05.08.2020.

Принята к печати 17.08.2020.



А. Н. ДУДИНСКИЙ, П. В. ГАРЕЛИК

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИХ И РЕЦИДИВНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Цель исследования.** Изучить результаты лечения пациентов с впервые возникшими и рецидивными послеоперационными вентральными грыжами (ПОВГ), сравнить варианты пластики передней брюшной стенки (ПБС), оценить возможные осложнения и рецидивы заболевания.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения 203 пациентов с ПОВГ. Разработан альтернативный способ пластики ПБС. Показана возможность одновременной реконструкции ПБС и выполнения ряда симультанных операций.

**Результаты.** У всех пациентов выполнены оперативные вмешательства, объем которых зависел от размера и локализации ПОВГ. У 77 пациентов отмечалась рецидивная ПОВГ. У 143 пациентов выполнена пластика с использованием сетчатого эксплантата в различных модификациях, у 60 — пластика ПБС собственными тканями. При использовании сетчатого эксплантата применялась методика sublay (81 пациент) и собственная методика пластики ПБС (62), разработанная в клинике общей хирургии УЗ «ГКБ № 4 г. Гродно». Рецидив заболевания имелся у 7 пациентов. Летальных исходов не было.

**Заключение.** При пластике ПОВГ по Сапежко дополнительное укрепление линии швов сетчатым эксплантатом по оригинальной методике снижает процент рецидива заболевания. Необходимо в обязательном порядке проводить всем пациентам с ПОВГ интраоперационную ревизию апоневроза на предмет дополнительных дефектов. Проведение симультанных операций у пациентов с ПОВГ не влияет на процент рецидивов ПОВГ и выгодно экономически. Длительность пребывания пациента с ПОВГ в стационаре прямо пропорциональна объему операции.

**Ключевые слова:** послеоперационная вентральная грыжа, передняя брюшная стенка, методика sublay, полипропиленовый сетчатый эксплантат.

**Objective.** To study the outcomes of treating patients with incisional hernia and to compare the variants of abdominal wall surgery as well as the long-term outcomes and recurrence cases.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of surgical treatment of 203 incisional hernia patients was conducted. An alternative way of abdominal wall surgery was developed. The opportunity for simultaneous operations was shown.

**Results.** All patients underwent surgeries depending on the incisional hernia size and location. 77 patients underwent reoperations for the recurring condition. Totally, 143 patients underwent abdominal wall surgeries using mesh transplants in various modifications, 60 patients underwent surgeries with their own tissues. In mesh transplant surgeries, the sublay (81 patients) and the authors' patented methods (62 patients) developed in the General Surgery Department of Grodno Clinical Hospital №4 were applied. Seven patients experienced the condition recurrences. No fatalities were registered.

**Conclusion.** When we use the Sapezhko method it is preferable to reinforce the suture lines with mesh transplants for reducing the recurrence rate. Be sure to examine the aponeurosis post-operationally for additional defects in every patient with incisional hernia. Abdominal wall surgeries accompanied by simultaneous operations do not impact the recurrence level and make financial sense. The patients stay in-hospital correlates with the surgery extent.

**Key words:** incisional hernia, abdominal wall, sublay method, polypropylene mesh.

HEALTHCARE. 2021; 2: 66—71.

MODERN OPPORTUNITY FOR TREATMENT OF INCISIONAL AND RECURRENT HERNIAS

A. N. Dudzinski, P. V. Garelic

Несмотря на постоянное улучшение диагностики заболеваний, совершенствование оперативных пособий, широкое использование малоинвазивных методов лечения, число лиц с послеоперационными вентральными грыжами (ПОВГ) остается на высоком уровне и составляет 20—26% от пациентов хирургического профиля [1]. Из огромного количества лапаротомий

4—11% случаев заканчиваются формированием ПОВГ, а при длительных сроках наблюдения данное осложнение достигает более 15% [1, 2]. Частота их увеличивается до 68,4% при наличии гнойно-воспалительных осложнений, ожирении, слабости мышечно-апоневротических тканей передней брюшной стенки [3]. Большинство пациентов с ПОВГ (около 63%) — это

лица трудоспособного возраста, что придает проблеме социально-экономическую направленность [4].

Среди этиологических факторов возникновения ПОВГ можно выделить следующие: избыточная масса тела или истощение; беременность и роды; женский пол; брахиморфный тип телосложения; сахарный диабет; пожилой возраст; заболевания легочной системы, сопровождающиеся кашлем; нагноение послеоперационных ран; эвентрация; неоднократные лапаротомии; лапаростомия; дренирование брюшной полости через операционную рану; перитонит; парез кишечника и повышение внутрибрюшного давления (ВБД) в послеоперационном периоде и др. [2]

В настоящее время все операции по поводу ПОВГ принято разделять на корригирующие и реконструктивные [5]. Коррекция заключается в ликвидации дефекта в передней брюшной стенке (ПБС) путем фиксации протеза по краю грыжевых ворот без сведения краев грыжевого дефекта, а реконструкция — это восстановление ПБС с придачей мышцам брюшного пресса медиальных точек фиксации и наиболее выгодного функционального положения [5]. Учитывая тот факт, что более 56% лиц с ПОВГ трудоспособного возраста, задача при лечении данной категории пациентов заключается в стремлении выполнять именно реконструкцию ПБС [6].

Ежегодно в мире выполняется около 20 млн операций по поводу грыж живота, из них несколько миллионов с применением сетчатого эксплантата [7]. При этом в большинстве случаев используется полипропиленовый сетчатый эксплантат. Применение сетчатых эксплантатов в хирургии ПОВГ позволило значительно снизить количество рецидивов заболевания, но в то же время привело к возникновению специфических осложнений [8]. До настоящего времени не полностью решены остаются вопросы выбора способа пластики ПБС, обсуждаются показания к использованию синтетических имплантов, особенно при рецидивных ПОВГ [9].

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 203 пациентов с установленным диагнозом ПОВГ, госпитализированных в 1-е хирургическое отделение клиники общей хирургии УЗ

«ГКБ № 4 г. Гродно» в 2013—2019 гг. Выборку данных пациентов из историй болезней проводили сплошным методом, критерием отбора явилось наличие у пациентов ПОВГ.

Мужчин было 56 (27,6%), женщин — 147 (72,4%) в возрасте от 23 до 86 лет. Средний возраст пациентов составил 56,7 года. По локализации срединные ПОВГ выявлены у 180 (88,6%) пациентов, боковые — у 15 (7,4%), сочетание срединной и боковой — у 4 (2%), гигантские грыжи, занимающие срединную и боковую области, наблюдались в 4 (2%) случаях. Срединные ПОВГ возникли после верхнесрединной лапаротомии у 88 (43,3%) пациентов, после нижнесрединной — у 51 (25,1%), после верхненижнесрединной лапаротомии — у 16 (7,9%), «троакарные» грыжи наблюдались у 25 (12,3%) человек. Боковые грыжи по локализации занимали подвздошную область у 11 (5,4%) пациентов (9 в проекции доступа по Волковичу — Дьяконову, 3 после закрытия стомы в подвздошной области), после люмботомии — у 3 (1,5%) пациентов, правое подреберье после разреза по Федорову — в 1 (0,5%) случае. В 4 (2%) случаях имели место гигантские ПОВГ, занимающие и срединную, и боковую области живота, причиной чему был комбинированный доступ (верхнесрединная и поперечная лапаротомия) с пересечением прямой мышцы живота. У 4 (2%) пациентов отмечалось сочетание грыж различной локализации: 2 пациента имели ПОВГ после разреза по Федорову и после дренирования в правой подвздошной области, 1 — ПОВГ после верхнесрединной лапаротомии и дренирования в правой подвздошной области, 1 — грыжевое выпячивание после нижнесрединной лапаротомии и дренирования в боковой области живота.

Среди операций, которые явились причиной возникновения срединных ПОВГ были следующие: операции на органах малого таза (гинекологическая патология) — 38 (18,7%) пациентов, холецистэктомия из срединного лапаротомического доступа — 28 (13,8%), различные лапароскопические вмешательства и, как следствие, появление «троакарных» грыж — 25 (12,3%), грыжесечение грыжи белой линии живота — 19 (9,4%), лапаротомия по поводу острой кишечной непроходимости — 11 (5,4%), срединная лапаротомия по поводу деструктивного аппендицита — 8 (4%), резекция желудка — 5 (2,4%), операции на поджелудочной

железе — 9 (4,4%), лапаротомическая спленэктомия — 5 (2,4%), лапаротомия по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — 4 (2%), другие операции — 5 (2,4%) человек. Причиной развития боковых ПОВГ послужили операции по поводу острого аппендицита — 8 (4%) случаев, после дренирования в боковых отделах живота — 4 (2%), операции на почке — 3 (1,5%), закрытие стомы — 3 (1,5%), при разрезе по Федорову в правом подреберье — 3 (1,5%). К гигантским грыжам, занимающим и срединную, и боковую области живота привели операции на поджелудочной железе из комбинированного разреза — 3 (1,5%) случая, у 1 (0,5%) пациента была проведена операция по закрытию стомы. У 21 (10,3%) пациента выяснить анамнез заболевания не удалось.

У 159 (78,3%) человек были сопутствующие заболевания, 44 (21,7%) пациента не имели существенной общесоматической патологии. Из сопутствующих заболеваний имели место 124 (61%) случая ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии различной степени тяжести, ожирение III степени с индексом массы тела 40 и более отмечалось у 27 (13,3%) пациентов, желчнокаменная болезнь — у 19 (9,4%), сахарный диабет 2-го типа — у 13 (6,4%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — у 5 (2,46%), хронический панкреатит — у 3 (1,5%), фибромиома — у 1 (0,5%), другая патология — у 13 (6,4%) пациентов. Стоит отметить, что у большинства пациентов сахарный диабет 2-го типа (10 пациентов), морбидное ожирение (19), желчнокаменная болезнь (12), ХОБЛ (5) сочетались с ишемической болезнью сердца.

Из 203 пациентов у 77 (37,9%) ПОВГ были рецидивными, им ранее проводилась пластика ПБС, причем 28 (13,8%) из них оперированы дважды, а 7 (3,5%) пациентов — трижды.

### Результаты и методы

Всем 203 пациентам проведено оперативное лечение под общим обезболиванием с миорелаксантами. С целью снижения напряжения мышц брюшной стенки, обезболивания в послеоперационном периоде и уменьшения внутрибрюшного давления (ВБД) у 31 (15,3%) пациента в условиях операционной проводилась пролонгированная эпидуральная анальгезия 0,2% раствором ропивакаина гидрохлорида

либо блокада поперечного пространства живота (Transversus Abdominis Plane Block; TAP-блок) длительнодействующим анестетиком.

Иссечение послеоперационного рубца, в том числе широких кожных рубцов, прилежащих к грыжевому мешку, выполняли у всех пациентов. Пациентам с «отвислым животом» и морбидным ожирением с целью профилактики рецидива грыжи проводили дермолипэктомию из двух полуовальных разрезов либо из разреза по типу «мерседес» (24 (11,8%) пациента).

Размеры грыжевого мешка составляли от 5 до 30 см. После выделения грыжевого мешка оценивали его размер и возможные способы пластики передней брюшной стенки. В большинстве случаев грыжевой мешок иссекали полностью, однако в 4 (2%) случаях при гигантских ПОВГ его дополнительно использовали в качестве пластического материала для закрытия дефекта (рационализаторское предложение от 15.11.2017 № 33 «Способ мышечно-апоневротической пластики послеоперационных вентральных грыж с применением сетчатого эксплантата и участков грыжевого мешка»).

После вскрытия и иссечения грыжевого мешка проводили ревизию апоневроза со стороны брюшной полости на предмет дополнительных дефектов. У 159 (78,3%) человек дефект по срединной линии был единым, у 44 (21,7%) выявлены множественные дополнительные дефекты (1—2 см в диаметре) в проекции одного послеоперационного рубца, которые не определялись до операции ни пальпаторно, ни при УЗИ органов брюшной полости. Все дополнительные дефекты объединялись с основным дефектом. Размеры окончательного грыжевого дефекта были следующие (по классификации European Hernia Society, 2009): W1 (ширина дефекта до 4 см) — 46 (22,7%) пациентов, W2 (до 10 см) — 68 (33,5%), W3 (более 10 см) — 89 (43,8%) [10].

При послеоперационных грыжах, особенно рецидивных, всегда имеется в различной степени выраженности спаечный процесс брюшной полости. В этой связи у 91 (44,8%) пациента перед пластикой ПБС проводили висцеролиз. Стоит отметить, что все пациенты из данной группы оперированы в плановом порядке и не имели симптомов спаечной кишечной непроходимости. Мы считаем, что в тотальном висцеролизе нет необходимости при плановом оперативном лечении ПОВГ. Объем висцеролиза

определяется выбором метода пластики ПБС и в большинстве случаев достаточно выделить края грыжевых ворот в пределах поля операционного действия.

В ряде случаев с целью увеличения объема брюшной полости и уменьшения натяжения тканей в зоне пластики, особенно у пациентов с ожирением, удалялся полностью либо частично большой сальник — 19 (9,4%) человек.

С целью коррекции сопутствующей патологии выполняли следующие симультанные операции: холецистэктомия по причине желчнокаменной болезни — 19 (9,4%), паховое грыжесечение — 7 (3,5%), экстирпацию матки с придатками — 2 (1%). У пациентов с ожирением проводили еюноилеостунтирование — 4 (2%), вертикальную гастропластику — 3 (1,5%). Другие оперативные вмешательства имели место у 7 (3,5%) человек. Рецидивов ПОВГ в данной группе пациентов не выявлено.

При выборе способа пластики ПБС исходили из размеров дефекта апоневроза. При наличии W2 и W3 (классификация EHS, 2009), а также при рецидивных грыжах укрепляли пластику ПБС полипропиленовым сетчатым эксплантатом (белорусского, украинского или российского производства), что и было выполнено у 143 (70,4%) пациентов. К способу расположения сетчатого эксплантата подходили индивидуально. В 81 (39,9%) случае имплант был уложен и фиксирован по методике sublay, из них у 4 (2%) пациентов сетчатый эксплантат был уложен ретромускулярно (на апоневроз задних листков влагалищ прямых мышц живота). У 62 (30,6%) пациентов применяли собственную методику с использованием полипропиленового сетчатого эксплантата. Она представляет собой усовершенствованный метод наиболее часто применяемой пластики ПБС по Сапежко. Модификация состоит в дополнительном расположении сетчатого полипропиленового эксплантата между полами апоневроза и фиксацией всех структур первым рядом П-образных швов с захватом листков влагалищ прямых мышц живота, предотвращающих смещение сетки в брюшную полость. Вторым рядом узловых швов также с захватом апоневротических структур влагалищ прямых мышц живота происходит полное укрытие сетчатого эксплантата между двумя полами апоневроза, при этом предотвращается его контакт с подкожно-жировой клетчаткой. Наличие хирургической сетки между обоими ли-

стками апоневроза не только укрепляет место сшивания тканей, но и предотвращает прорезывание швов в послеоперационном периоде [11].

Пластика по типу «двубортного пиджака» проведена у 51 (25,1%) пациента, из них по типу Сапежко — у 36 (17,7%), по типу Мейо — у 15 (7,4%). У 9 (4,4%) пациентов пластика ПБС выполнена местными тканями, чаще это были пациенты с «троакальными» грыжами.

Перед ушиванием кожной раны либо в заключении абдоминопластики у 79 (38,9%) пациентов подкожно-жировая клетчатка дренировалась вакуумной системой по типу Редон.

В раннем послеоперационном периоде отмечались «затяжные» серомы: у пациентов, оперированных по методике sublay, — в 4 (2%) случаях, по собственной методике — в 2 (1%). Все 6 (3%) пациентов имели рецидивную ПОВГ. У всех пациентов с «затяжными» серомами дополнительно выполняли липодэрмэктомию с абдоминопластикой.

Среднее количество койко-дней для всех 203 пациентов составило 12,05. В группе пациентов, которым выполняли пластику ПБС с использованием собственных тканей, — 11,22; оперированных по методике sublay — 12; оперированных по собственной методике — 13,6. У пациентов, которым выполняли симультанные операции, средний койко-день составил 14. В группе пациентов, у которых выполняли липодэрмэктомию с последующей абдоминопластикой, средний койко-день составил 15,1.

Из таблицы видно, что у пациентов с ПОВГ, оперированных по собственной методике, удельный вес пациентов с размером грыжевого дефекта W3 был наивысшим и составил 67,7%; в группе sublay — 50,6%; в группе пластики ПОВГ собственными тканями — 7,14%. Таким образом, длительность пребывания пациента в стационаре по группам возрастает прямо пропорционально с увеличением размеров грыжевого дефекта. Пациенты, которым выполняли дополнительно дермолипэктомию с абдоминопластикой, нуждались в более длительном пребывании в стационаре, так как у части этих пациентов наблюдали «затяжные» серомы, способствующие массивной травматизации подкожно-жировой клетчатки.

При изучении отдаленных результатов лечения пациентов в клинике общей хирургии УЗ «ГКБ № 4 г. Гродно» во время профилактического

## Количество пациентов в зависимости от размеров грыжевого дефекта и вида пластики ПБС

Пластика	Тип и размер грыжевого дефекта		
	W1	W2	W3
С использованием собственных тканей	32	20	4
По методике sublay	10	32	43
По собственной методике	4	16	42

осмотра выявлено 7 (3,4%) рецидивов заболевания: 4 (2%) — после пластики ПБС по типу Сапезко (все 4 пациента имели впервые возникшую ПОВГ), 2 (1%) рецидива после методики sublay (2 пациента имели рецидивную ПОВГ), 1 (0,5%) — после применения собственной методики (имела место рецидивная ПОВГ).

При повторном образовании грыж после пластики сетчатым эксплантатом во всех 3 (1,5%) случаях рецидив был не истинным, так как дефект в тканях ПБС образовался не в месте стояния эксплантата, а рядом с ним, по его краю (так называемая парапротезная грыжа). Этим пациентам выполнено повторное оперативное вмешательство с использованием сетчатого эксплантата по методике sublay, причем в 2 случаях пластика проводилась с вовлечением в швы первой хирургической сетки.

Серьезные послеоперационные осложнения развились в 2 случаях после применения собственной методики. В первом случае у пациентки с гигантской послеоперационной рецидивной вентральной грыжей в послеоперационном периоде развилась дыхательная недостаточность в связи с высоким ВБД (30 мм вод. ст.). В течение 2 сут она находилась на ИВЛ, после чего самостоятельное дыхание восстановилось. Во втором случае у пациентки с гигантской впервые выявленной послеоперационной вентральной грыжей и ожирением III степени выполнены дермолипэктомия, удаление большого сальника и пластики ПБС по собственной методике. В связи с умеренной внутрибрюшной гипертензией (12 мм вод. ст.) пациентка вышла на острую почечную недостаточность. Через 30 ч после первой операции она прооперирована повторно, пластика ПБС устранена. Грыжевой дефект ушит с сетчатым эксплантатом по методике onlay. Наступило выздоровление.

Таким образом, при пластике ПБС по способу Сапезко, особенно при рецидивных вентральных грыжах, целесообразно проводить дополнительное укрепление апоневроза сетчатым эксплантатом, расположенным между по-

лами апоневроза, по предложенной нами методике, что приводит к снижению рецидивов ПОВГ.

Профилактическими мероприятиями повторного образования грыж являются дермолипэктомия у пациентов с ожирением и так называемым «отвислым» животом, а также обязательная ревизия апоневроза со стороны брюшной полости, что позволило в 21,7% случаях находить его дефекты, не выявляемые дооперационно.

Несмотря на наличие большого объема оперативного пособия с использованием сетчатых эксплантатов при наличии больших и средних ПОВГ, у 20,7% пациентов целесообразно выполнение симультанных операций, что не оказывает существенного влияния на течение послеоперационного периода и выгодно экономически.

Длительность пребывания пациентов в стационаре прямо пропорциональна объему оперативного вмешательства.

**Контактная информация:**

Дудинский Александр Николаевич — ассистент кафедры общей хирургии.

Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Фолюш, 203-63, 230006, г. Гродно.

Сл. тел. +375 29 586-71-69.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: А. Н. Д., П. В. Г.

Сбор и обработка материала: А. Н. Д.

Статистическая обработка данных: А. Н. Д.

Написание текста: А. Н. Д.

Редактирование: П. В. Г.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Кириенко А. И., Никишков А. С., Селиверстов Е. И., Андрияшкин А. В. Эпидемиология грыж передней брюшной стенки. *Эндоскопическая хирургия*. 2016; 4: 55—60. DOI: 10.17H6/endskop201622455-60. [Kirienko A. I., Nikishkov A. S., Seliverstov E. I., Andriyashkin A. V. *Epidemiology of abdominal wall hernias. Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2016; 4: 55—60. DOI: 10.17H6/endskop201622455-60. (in Russian)]

2. Затевахин И. И., Кириенко А. И., Кубышкин В. А. *Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 912 с. [Zatevakhin I. I., Kirienko A. I., Kubyshekin V. A. *Abdominal Surgery: National guide*. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 912 с. (in Russian)]

3. Загиров У. З., Салихов М. А., Исаев У. М. Анатомо-функциональное обоснование нового способа комбинированной пластики срединных вентральных грыж. *Хирургия*. 2008; 7: 41—3. [Zagirov U. Z., Salikhov M. A., Isaev U. M. Anatomic and functional substantiation of new combined surgical technique of treating median ventral hernias. *Khirurgiya*. 2008; 7: 41—3. (in Russian)]
4. Варикаш Д. В., Богдан В. Г. Профилактика образования послеоперационных вентральных грыж у пациентов с морбидным ожирением. *Воен. медицина*. 2019; 3: 41—6. [Varikash D. V., Bogdan V. G. Prevention of postoperative ventral hernia formation in patients with morbid obesity. *Voen. meditsina*. 2019; 3: 41—6. (in Russian)]
5. Юрасов А. В., Шестаков А. Л., Курашвили Д. Н., Абовян Л. А. Современная концепция хирургического лечения больных с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2014; 4(7): 409—14. [Yurasov A. V., Shestakov A. L., Kurashvili D. N., Abovyan L. A. The modern concept of surgical treatment of patients with postoperative hernias of the anterior abdominal wall. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii*. 2014; 4(7): 409—14. (in Russian)]
6. Rutkow I. M. Demographic and socioeconomic aspects of hernia repair in the United States in 2003. *Surg. Clin. N. Am.* 2003; 83(5). 1045 p. doi: 10.1016/S0039-6109(03)00132-4.
7. Sanders D. L., Kingsnorth A. N. Prosthetic mesh materials used in hernia surgery. *Expert. Rev. Med. Devices*. 2012; 9(2): 159—79. doi: 10.1586/erd.11.65.
8. LeBlanc K.A., Kingsnorth A. N., Sanders D. L. *Management of Abdominal Hernias*. London: Springer-Verlag; 2013. 414 p. doi: 10.1007/978-1-84882-877-3.
9. Богдан В. Г. Экспериментально-клиническое обоснование патогенетических методов лечения послеоперационных грыж живота: дисс. Минск; 2014. [Bogdan V. G. Experimental clinical substantiation of postoperative hernias pathogenetic treatment method: diss. Minsk; 2014. (in Russian)]
10. Muysoms F. E., Miserez M., Berrevoet F. et al. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia*. 2009; 13: 407—14. <https://doi.org/10.1007/s10029-009-0518-x>.
11. Способ пластики срединной послеоперационной вентральной грыжи: пат. 22127 Респ. Беларусь: МПК С1 А 61В 17/00 Гарелик П. В., Дудинский А. Н., Дешук А. Н.; заявитель Гродн. гос. мед. ун-т № а 20160144; заявл. 25.04.2016.; опубл. 30.08.2018. Афіцыйны бюл. Нац. Цэнтр інтэлектуальнай уласнасці. 2018; 4: 62—3. [Method of median incisional hernias repair: pat. 22127 Resp. Belarus: MPK S1 A 61V 17/00 Garelik P.V., Dudinskiy A. N., Deshuk A. N.; zayavitel Grodn. gos. med. un-t № а 20160144; zayavl. 25.04.2016.; opubl. 30.08.2018. Afitsyyny byul. Nats. Tsentr intelektualnaya ulasnastsi. 2018; 4: 62—3. (in Russian)]

Поступила 23.09.2020.

Принята к печати 24.12.2020.



## РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА», 19–20 НОЯБРЯ 2020 г.

Международная научно-практическая конференция «Здоровье и окружающая среда» состоялась 19–20 ноября 2020 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.10.2020 № 266. В работе конференции приняли участие представители Республики Беларусь, Российской Федерации, Латвии, Украины, Молдовы, Узбекистана, Швеции, Франции, а также специалисты Европейского Центра ВОЗ по окружающей среде и охране здоровья и Евразийской экономической комиссии.

В соответствии с положениями резолюции ежегодной конференции от 14–15 ноября 2019 г. продолжены научные исследования по следующим направлениям.

1. Совершенствование гигиенических критериев оценки воздействия факторов среды обитания человека на основании комплекса экспериментальных, натуральных и эпидемиологических исследований и анализа риска с целью профилактики неинфекционных заболеваний, а также обеспечения социально-гигиенического мониторинга:

— проведены исследования по научному обоснованию алгоритмов комплексной гигиенической оценки планировочных мероприятий для защиты территорий от химического загрязнения и прогнозирования состояния здоровья населения, проживающего на административных территориях, с учетом интегрального социально-гигиенического индекса; научно обоснован алгоритм санитарно-гигиенической оценки проектных решений по установлению (корректировке) границ санитарно-защитных зон объектов;

— разработаны метод оценки риска здоровью, ассоциированного с остаточным содержанием антибиотиков в пищевой продукции, метод оценки риска здоровью населения, ассоциированного с комплексным поступлением эндокринных разрушителей (парабенов) в организм, обоснованы методологические подходы к гигиенической оценке летучих химических веществ в питьевой воде с учетом множественности путей поступления;

— разработан метод отбора образцов ненормированной промышленной пыли для лабораторных исследований и критерии оценки ее потенциальной аллергенной опасности для этиологической диагностики у работника предполагаемой профессиональной аллергопатологии;

— продолжены научные исследования по изучению заболеваемости населения по группам болезней, чувствительных к электромагнитным полям тока с промышленной частотой 50 Гц.

2. Разработка методов и тест-моделей для выявления направленности, количественной оценки, экспериментального моделирования биологического действия факторов среды обитания человека различной природы, в том числе с использованием биомаркеров воздействия и эффекта, обеспечивающих их гигиеническое регламентирование и лабораторный контроль:

— проведена разработка модели реконструированного эпидермиса для тестирования раздражающего действия *in vitro* парфюмерно-косметической продукции в 3D-культуре, новых *in silico*, *in vitro*, *in vivo* методик исследования химических веществ с предполагаемым гормоноподобным действием, оценка эффективности применения клеточных тест-моделей на основе первичных культур различного происхождения для оценки канцерогенной активности химических соединений;

— проведена оценка генотипических и фенотипических параметров микробиоты объектов среды обитания, обоснованы прогностические биомаркеры как инструменты оценки патогенного потенциала с учетом антропогенной нагрузки на микробиоту;

— разработаны и внедрены новые метрологически аттестованные методики измерения концентраций загрязняющих веществ в воздухе рабочей зоны (ВРЗ), воде, пищевых продуктах и непродовольственных товарах.

3. Разработка и внедрение комплекса мероприятий по профилактике негативного воздействия факторов высокого риска формирования профессиональной и производственно обусловленной патологии:

— изучено влияние световой среды помещений, формируемой искусственными источниками света с разным спектральным составом, на психофизиологическое состояние человека и физиологические реакции лабораторных животных с целью разработки гигиенических показателей безопасности спектрального состава световой среды для работающих;

— изучено влияние интермиттирующего микроклимата на состояние здоровья работающих;

— изучены условия труда отдельных категорий медицинских работников для разработки режимов и условий использования изделий медицинского назначения для защиты органов дыхания;

— внедрена в практику гармонизированная с международными подходами методология гигиенической оценки загрязнения ВРЗ аэрозолями природных и искусственных минеральных волокон;

— изучено влияние постоянного магнитного поля на функциональное состояние нервной и сердечно-сосудистой систем медицинского персонала, работающего в кабинетах магнитно-резонансной томографии.

4. Научное обоснование и разработка здоровьесберегающих мер по оптимизации среды обитания, в том числе образовательной и жилой среды:

— разработан алгоритм лабораторного контроля и изучено содержание приоритетных аллергенов в отдельных видах специализированной пищевой продукции и технологическом окружении предприятий по ее производству, определены основные ингредиенты и пищевые вещества, избыточное или недостаточное потребление которых формирует риск неинфекционных заболеваний; разработаны рекомендуемые среднесуточные наборы пищевых продуктов, с учетом их состава, пищевой ценности, потенциального влияния на здоровье, для различных возрастных групп населения;

— изучены гигиенические параметры факторов спелеосреды подземных отделений спелеостационара и регенеративные процессы восстановления спелеосреды при различных режимах эксплуатации;

— дана гигиеническая оценка оборудования учебных кабинетов учреждений общего среднего образования ученической мебелью, изучены антропометрические показатели учащихся начальной школы, проведена оценка распространенности соответствия функциональных размеров ученической мебели росту-возрастным характеристикам учащихся начальных классов; внедрены современные технологии анализа рисков здоровью детей с обоснованием профилактических мероприятий.

5. Разработка методов и критериев оценки радиационной защиты персонала и населения при использовании источников ионизирующего излучения и объектов атомной энергии:

— научно обоснованы критерии выписки пациентов, прошедших терапевтические радиологические процедуры с применением открытых источников ионизирующего излучения, разрабатываются методы определения радиологического риска здоровью персонала и населения для использования в режиме оптимизации радиационной защиты при нормальной эксплуатации Белорусской АЭС, методические основы планирования и проведения аварийного радиационного мониторинга продуктов питания, питьевой воды и мест обитания населения в первый период после аварии для 100-километровой зоны Белорусской, Ровенской и Смоленской АЭС;

— проведен радиационно-гигиенический мониторинг в населенных пунктах в зоне наблюдения Белорусской АЭС;

— разрабатывается метод оценки доз облучения участников пожаротушения и населения в результате ингаляционного поступления радионуклидов при чрезвычайных ситуациях (лесных пожарах) на территориях с высоким уровнем радиоактивного загрязнения;

— выполняются исследования по оценке доз облучения населения от радона в воздухе жилых помещений.

6. Развитие актуальных направлений профилактической, экологической и промышленной токсикологии и химической безопасности:

— проведено экспериментальное изучение токсических, генотоксических (цитотоксических), аллергенных и иммунотоксических свойств, закономерностей и механизмов вредного влияния на организм новых и применяемых химических и биологических веществ, материалов и продуктов в зависимости от их структуры, дозы, канцерогенных свойств, экспозиции, путей поступления, метаболизма и биодоступности; обоснована ПДК в ВРЗ пыли сухих молочных продуктов, содержащих СБМ;

— изучены биологические особенности действия наноразмерных объектов и структур металлов и их соединений на примере нанокompозита пектин-Аg и коллоидного раствора наночастиц железа;

— разработан метод оценки риска здоровью населения при воздействии химических веществ, выделяющихся в воздух помещений из полимерных и полимерсодержащих строительных материалов;

— проведена сравнительная токсикологическая оценка эндокринных разрушителей, широко используемых в промышленности (бисфенолов);

— проведены исследования с целью разработки и научного обоснования гигиенических нормативов амброксола гидрохлорида, амплодипина бесилата, лизиноприла дигидрата, азитромицина в ВРЗ;

— изучены медико-биологические свойства клатратов циклодекстринов с биологически активными веществами, разработаны мультикомпонентные композиты для нутрицевтивной поддержки медицинской помощи и специализированных пищевых продуктов.

7. Развитие правовой, нормативной и методологической базы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, гармонизации гигиенических требований Таможенного союза, Евразийского экономического сообщества с международными нормативами по медицине труда и охране окружающей среды:

— в рамках реализации Декрета Президента Республики Беларусь от 23 ноября 2017 № 7 «О развитии предпринимательства» разработаны «Специфические санитарно-эпидемиологические требования к содержанию и эксплуатации объектов агропромышленного комплекса и объектов промышленности, деятельность которых потенциально опасна для населения (глава 19 «Требования к объектам

биотехнологической промышленности)», «Специфические санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда работающих», утвержденные соответственно постановлениями Совета Министров Республики Беларусь от 24.01.2020 № 42 и от 01.02.2020 № 66; проект Гигиенических нормативов «Показатели безопасности и безвредности продукции и факторов среды обитания человека» и «Критерии оценки радиационного воздействия»;

— разработано «Положение о порядке установления и применения граничных доз облучения и референтных уровней», утвержденных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.08.2020 № 881.

8. Совершенствование системы подготовки специалистов в области гигиены, токсикологии, санитарной химии и профилактической медицины: на базе Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» функционирует образовательный центр и реализуются образовательные программы повышения квалификации, стажировки, обучающие курсы. При подготовке и реализации образовательных программ активно используются собственные научные разработки, полученные в ходе выполнения отраслевых и государственных научных программ, а также результаты международного сотрудничества.

Таким образом, основные предложения и мероприятия резолюции 2019 г. выполнены.

## РЕШЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА»

Участники конференции констатируют, что в основе развития гигиенической науки Беларуси остается профилактическая направленность деятельности, разработка и внедрение в практику передовых методов выявления и количественной оценки неблагоприятного действия факторов среды обитания человека, научное обеспечение государственного санитарно-эпидемиологического надзора. Заслушав и обсудив доклады, участники конференции отмечают необходимость продолжить научные исследования по следующим направлениям:

**В области гигиены окружающей среды и оценки рисков:** научное обоснование критериев установления уровней приемлемого риска здоровью при комплексном воздействии загрязняющих веществ в атмосферном воздухе; обоснование актуализации предельно допустимой концентрации бария в питьевой воде на основании результатов оценки рисков здоровью с учетом его комплексного поступления в организм; научное обоснование метода интегральной оценки рисков здоровью, ассоциированных с водопользованием; разработка методологии риск-ориентированной гигиенической оценки и прецизионных методов измерений переменных электромагнитных полей тока промышленной частоты 50 Гц в условиях проживания населения; разработка гигиенических мер по управлению параметрами спелеосреды и обеспечению устойчивой эксплуатации подземных отделений спелеостационаров.

**В области промышленной и профилактической токсикологии:** продолжение экспериментального изучения токсических, генотоксических (цитотоксических), аллергенных и иммунотоксических свойств, закономерностей и механизмов вредного влияния на организм новых и применяемых химичес-

ких, биологических веществ, фармакологических субстанций, наноразмерных объектов и структур металлов и их соединений в зависимости от их структуры, дозы, канцерогенных свойств, экспозиции, путей поступления, метаболизма и биодоступности с целью разработки методологии их изучения и гигиенического регламентирования; гигиеническое нормирование пыли сухих молочных продуктов, содержащих казеиновые белки, фармацевтических субстанций в ВРЗ.

**В области гигиены труда и профпатологии:** внедрение научно обоснованных гигиенических требований к изделиям медицинского назначения для защиты органов дыхания, используемым в организациях здравоохранения; разработка методических подходов к проведению комплексной гигиенической оценки параметров интермиттирующего микроклимата; разработка гигиенических показателей безопасности спектрального состава световой среды, формируемой искусственными источниками света на рабочих местах; разработка критериев риска здоровью работающих при воздействии постоянного магнитного поля, прецизионных алгоритмов определения постоянного магнитного поля в условиях производства; внедрение в практику унифицированных методов получения экстрактов-аллергенов из промышленной органической пыли для диагностики и верификации профессиональных аллергических заболеваний; совершенствование методических подходов при проведении обязательных медицинских осмотров работающих с целью ранней диагностики заболеваний.

**В области гигиены детей и подростков:** изучение причинно-следственных связей возникновения школьно-обусловленных заболеваний учащихся; научное обоснование и разработка требований к организации рабочих мест учащихся в учреждениях

общего среднего образования с учетом особенностей физического развития современных школьников; изучение закономерностей формирования здоровья детей и подростков в условиях внедрения современной цифровой образовательной среды; мониторинг использования школьниками технических средств информатизации в современных условиях жизнедеятельности с оценкой риска здоровью детей.

**В области гигиены питания:** разработка методов оценки риска здоровью, ассоциированного с остаточными количествами антибиотиков в пищевой продукции; обоснование и разработка методов, направленных на снижение риска здоровью, ассоциированного с содержанием в пищевой продукции ингредиентов, обладающих аллергенными свойствами или вызывающими непереносимость; разработка алгоритма качественной и количественной оценки ингредиентного и нутриентного состава пищевых продуктов с целью ранжирования их потенциального влияния на здоровье; разработка и научное обоснование метода гигиенической оценки биоразлагаемых материалов, контактирующих с пищевой продукцией.

**В части обеспечения микробиологической безопасности:** на основе количественного определения совокупности биомаркеров потенциала патогенности создать основу для конструктивного интегрирования данных omics в концепции микробиологического риска в пищевых и водных матрицах.

**В области радиационной гигиены:** проведение исследований для разработки методических основ прогнозирования и оценки доз облучения населения Республики Беларусь в различных ситуациях облучения (при нормальной эксплуатации источников и ради-

ационных объектов и при возможных авариях, в ситуации существующего облучения после аварии на ЧАЭС), исследований по оценке и моделированию переноса радионуклидов в окружающей среде, организация и проведение радиационно-гигиенического мониторинга; совершенствование практики ведения санитарно-дозиметрического контроля применительно ко всем категориям облучаемых лиц (население, персонал, пациенты), нормативного обеспечения проведения в стране радиационно-гигиенического мониторинга в различных ситуациях облучения.

**В области санитарной химии:** разработка и внедрение новых метрологически аттестованных высокочувствительных методик выполнения измерений уровней миграции токсичных элементов из биоразлагаемой упаковки в модельные среды, имитирующие пищевые продукты; токсичных веществ в водные и воздушные среды из товаров народного потребления, изготовленных из полимерных материалов; лекарственных средств в ВРЗ предприятий фармацевтической промышленности; межгосударственных стандартов на основе существующих методик.

**В области подготовки кадров:** подготовка кадров в формате дистанционного online-обучения на основе продвижения современных знаний; разработка online-курсов повышения квалификации специалистов в области гигиены, токсикологии, санитарной химии и профилактической медицины; разработка и внедрение новых учебных программ.

Резолюция обсуждена и единогласно одобрена участниками международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда» — 2020.



## О ПРИЗВАНИИ ВРАЧА

*В недалеком прошлом данные о болезни врач получал, собирая анамнез и анализируя симптомы заболевания. Сейчас вместо классических отношений «врач—пациент» утверждаются новые — «врач—прибор—пациент», и в этом усматривается ослабление столь важных в клинической медицине личностных контактов. За болезнью исчезает человек, он представляется лишь дополнением к ней, не союзником в борьбе с недугом, а безликим существом, которое надо обследовать и лечить, но говорить с ним не о чем. Однако всякий пациент хотел бы, чтобы врач, пусть на короткое время, связал себя с ним, увидел его душу, а не только больное тело. Разве неважно кто и как сообщит о диагнозе заболевания, о необходимости лечения и операции?*

*Современный пациент благодаря Интернету неплохо осведомлен о своей болезни, и все-таки он хочет услышать, что ему скажет доктор. Слово продолжает играть большую роль, чем малопонятные результаты различных, пусть и высокоинформативных исследований. Ничто не заменит беседу врача и пациента, которые в процессе лечения должны составить нерасторжимое психологическое единство, которое зачастую определяет успех лечения. Конечно, у каждого своя манера и приемы общения, но результат должен быть один — после разговора с врачом пациент обретает уверенность и ему, по крайней мере психологически, становится лучше.*

*Нарушен неписанный, соблюдаемый веками закон гуманного общения врача и пациента. Морально-этические отношения заменяются медико-экономическими стандартами. Доктор уравнивается с медицинским оборудованием, призванным обеспечить выполнение услуги, потребителем которой является пациент. Медицинская профессия все больше удаляется от врачевания, которое начинается с необходимости слушать пациента, и подменяется безликой совокупностью симптомов, а то и просто набором лабораторно-инструментальных данных.*

*Редакция сочла необходимым привлечь внимание к важнейшей проблеме современной медицины и публикует «исповедание» старого доктора «О призвании врача». Изложенное в традициях отечественной медицинской культуры, оно не утратило актуальности в наши дни, хотя написано почти 100 лет тому назад. История его необычна и связана с русским философом И. А. Ильиным (1883—1954), имя которого долгие годы было предано забвению.*

*Иван Александрович Ильин в числе известных деятелей культуры выслан из России в 1922 году на печально знаменитом «философском» пароходе. Для него высылка была спасением, поскольку от непокорного философа собирались избавиться, но... вмешался В. И. Ленин. Есть версия, что этот «левый гегельянец» ответил на уже принятое решение о расстреле запретом: «Нельзя. Он автор лучшей книги о Гегеле». На страну упали сумерки будущей вселенской катастрофы. Пройдет несколько лет, и они сгустятся в кромешную ночь, свободная мысль будет надолго изгнана из России. Труд о Г. Гегеле будет забыт, имя его автора станет запретным. Только теперь, по прошествии десятилетий, обращаясь к творческому наследию философа, мы обнаруживаем удивительные пророчества, открывавшие новые горизонты в понимании мира и человека. И. А. Ильин одним из первых почувствовал глубинные тенденции, которым суждено было определить развитие европейской цивилизации в XX веке, однако большая часть того, что было понято и высказано тогда, не было услышано вовремя.*

*Надеемся, что публикация необычного послания из прошлого века современному поколению врачей вызовет интерес и читатели журнала получат удовлетворение не только от содержания «человеческого и врачебного credo» безымянного доктора, но и от формы его изложения.*

Редакция

В былые годы вся наша семья в Москве лечилась у врача, которого мы все любили, как лучшего друга. Мы питали к нему безграничное доверие, и все-таки, как я вижу теперь, мы недостаточно его ценили... В дальнейшем тяжкая судьба, растерзавшая Россию, разлучила и нас с ним; и жизнь дала мне новый опыт в других странах. И вот, чем дальше уходило прошлое и чем богаче и разнообразнее становился мой

жизненный опыт пациента, тем более я научался ценить нашего старого друга, тем более он выросал в моих глазах. Он лечил своих пациентов иначе, чем иностранные доктора, лучше, зорче, глубже, ласковее... и всегда с большим успехом. И однажды, когда меня посетила болезнь особенно длительная и с виду «безнадежная», я написал ему и высказал ему то, что лежало на сердце. Я не только «жаловался»

и не только «вспоминал» его с чувством благодарности и преклонения, но я ставил ему также вопросы. Я спрашивал его, в чем состоит тот способ диагноза и лечения, который он применяет? И что — этот способ присущ ему как личная особенность (талант, умение, опыт?), или же это есть зрелый терапевтический метод? И если это есть метод, то в чем именно он состоит? Можно ли его закрепить, формулировать и сохранить для будущих поколений? Потому что «метод» — означает «верный путь», а кто раз открыл верный путь, тот должен указать его другим...

Только через несколько месяцев получил я от него ответ; но этот ответ был драгоценным документом, который надо было непременно сохранить. Это было своего рода человеческое и врачебное «credo», исповедание веры, начертанное благородным и замечательным человеком. При этом он просил меня, — в случае если я его переживу, — опубликовать это письмо, не упоминая его имени. И вот я исполняю ныне его просьбу, как желание покойного друга, и предаю его письмо гласности. Он писал мне:

«Милый друг! Ваше вопрошающее письмо было для меня сущою радостью. И я считаю своим долгом ответить на него. Но скажу откровенно: это было нелегко. Я уже стар, и времени у меня, как всегда, немного. Отсюда эта задержка; но я надеюсь, что вы простите мне ее. У меня иногда бывает чувство, что я действительно мог бы сказать кое-что о сущности врачебной практики. Но несть спасения во многоглаголании... А отец мой всегда говаривал мне: «уловил, понял, — так скажи кратко; а не можешь кратко, так помолчи еще немножко!»...

Однако обратимся к делу.

То, что Вы так любезно обозначили как мою «личную врачебную особенность», по моему мнению, входит в самую сущность практической медицины. Во всяком случае, этот способ лечения соответствует прочной и сознательной русской медицинской традиции.

Согласно этой традиции, деятельность врача есть дело служения, а не дело дохода; а в обхождении с больными это есть не обобщающее, а индивидуализирующее рассмотрение; и в диагнозе — мы призваны не к отвлеченной «конструкции» болезни, а к созерцанию ее своеобразия. Врачебная присяга, которую приносили все русские врачи и которую мы все обязаны русскому Православию, произносилась у нас с полною и благоговейною серьезностью (даже и неверующими людьми): врач обязывался к самоотверженному служению; он обещал быть человеколюбивым и готовым к оказанию деятельной помощи всякого звания людям, болезнями одержимым; он обязывался безотказно являться на зов и по совести помогать каждому страдающему: а XIII том Свода законов (ст. 89, 132, 149 и др.) вводил его гонорар в скромную меру и ставил его под контроль.

Но этим еще не сказано самое важное, главное, — то, что молчаливо предполагалось как несомненное. Именно — *любовь*. Служение врача есть служение *любви и сострадания*; он призван любовно обходиться с больным. Если этого нет, то нет главного двигателя, нет «*души*» и «*сердца*». Тогда все вырождается и врачебная практика становится отвлеченным «подведением» больного под абстрактные понятия *болезни (morbus)* и *лекарства (medicamentum)*. Но на самом деле пациент совсем не есть отвлеченное понятие, состоящее из абстрактных симптомов: он есть *живое существо, душевно-духовное и страдающее*; он совсем *индивидуален* по своему телесно-душевному составу и совсем *своеобразен* по своей болезни. Именно таким должен врач *увидеть* его, постигнуть и лечить. Именно к этому зовет нас наша врачебная совесть. Именно таким мы должны полюбить его, как *страдающего и зовущего брата*.

Милый друг, это не преувеличение и не парадокс, когда я утверждаю, что мы должны любить наших пациентов. Я всегда чувствую, что если пациент мне противен и вызывает во мне не сострадание, а отвращение, то мне не удастся *вчувствоваться* в его личность и я не могу лечить его как следует. Это отвращение я непременно должен преодолеть. Я должен *почувствовать* моего пациента, мне надо добраться до него и *принять его в себя*. Мне надо, так сказать, взять его за руку, войти с ним вместе в его «жизненный дом» и вызвать в нем *творческий, целительный подъем сил*. Но если мне это удалось, то вот — я уже полюбил его. А там, где мне это не удавалось, там все лечение шло неверно и криво.

Лечение, целение есть совместное дело врача и самого пациента. В каждом индивидуальном случае должно быть создано некое врачебноцелительное «мы»: он и я, я и он; мы вместе и сообща должны вести его лечение. А создать это возможно *только при взаимной симпатии*. Психиатры и невропатологи наших дней признали это теперь как несомненное. При этом пациент, страдающий, теряющий силы, не понимающий своей болезни, — зовет меня на помощь; первое, что ему от меня нужно, это сочувствие, симпатия, вчувствование, — а это и есть живая любовь. А мне необходим с его стороны откровенный рассказ, и в описании болезни, и в анамнезе; мне нужна его откровенность; я ищу его доверия, — и не только в том, что я «знаю», «понимаю», «помогу», но особенно в том, что я *чую его болезнь и его душу*. А это и есть его любовь ко мне, которую я должен заслужить и приобрести. Он будет мне тем легче и тем больше доверять, чем живее в нем будет ощущение, что я действительно принимаю бремя его болезни, разделяю его опасения и его надежды и решил сделать все, чтобы выручить его. Врач, не любящий своих пациентов... что он такое? Холодный доктринер, любопытный расспрашиватель, шпион симптомов, рецептурный автомат... А врач, которого

пациенты не любят, к которому они не питают доверия, он похож на «паломника», которого не пускают в святилище, или на полководца, которому надо штурмовать совершенно неприступную крепость...

Это первое. А затем мне нужно прежде всего установить, что пациент *действительно болен* и действительно *желает выздороветь*: ибо бывают кажущиеся пациенты, мнимые больные, наслаждающиеся своею «болезнью», которых надо лечить совсем по-иному. Надо установить как бесспорное, что он *страдает и хочет освободиться* от своего страдания. Он должен быть готов и способен к *самоисцелению*. Мне придется, значит, обратиться к его внутреннему, сокровенному «самоврачу», разбудить его, войти с ним в творческий контакт, закрепить эту связь и помочь ему стать активным. Потому что в конечном счете всякое лечение есть *самолечение* человека и всякое здоровье есть самостоятельное равновесие, поддерживаемое инстинктом и всем организмом в его совокупности...

Да, каждый из нас имеет своего личного «самоврача», который чует свои опасности и недуги, и молча, ни слова не говоря, втайне принимает необходимые меры: то гонит на прогулку, то закупоривает кровоточащую рану, то гасит аппетит (когда нужна диета), то посылает неожиданный сон, то прекращает перенапряженную работу мигренью. Но есть люди, у которых этот таинственный «самоврач» находится в загоне и пренебрежении: они живут не инстинктом, а рассудком, произволом или же дурными страстями — и не слушают его, и перестают воспринимать его тихие, мудрые указания; а он в них прозябает в каком-то странном биологическом бессилии, исключенный, загнанный, пренебреженный...

Без творческого контакта с этой самоцелительной силой организма можно только прописывать человеку полезные яды и устранять кое-какие легкие симптомы; но пути к истинному выздоровлению — не найти. Настоящее здоровье есть *творческая функция инстинкта самосохранения*; в нем сразу проявляется — и воля, и искусство, и непрерывное действие индивидуально «самоврача». А контакт с этим врачом добывается именно через вчувствование, через верные советы, через оптимистическое ободрение больного и ласковую суггестию (своего рода «наводящее внушение»).

Отсюда уже ясно, что каждое лечение есть *совершенно индивидуальный процесс*. На свете нет одинаковых людей; идея равенства есть пустая и вредная выдумка. Ни один врач никогда не имел дела с двумя одинаковыми пациентами или тем более с двумя одинаковыми болезнями. Каждый пациент единствен в своем роде и неповторим. Мало того, на самом деле нет таких «болезней», о которых говорят учебники и обыватели; есть только *больные люди*, и каждый из них болеет по-своему. Все нефритики — различны; все ревматики — своеобразны; ни один неврастеник не подобен другому. Это только в учебни-

ках говорится о «болезнях» вообще и «симптомах» вообще; в действительной жизни есть только «больные в частности», т. е. индивидуальные организмы (утратившие свое равновесие) и страдающие люди. Поэтому мы, врачи, призваны увидеть каждого пациента в его индивидуальности и во всем его своеобразии и постоянно созерцать его как некий «уникум».

Это значит, что я должен создать в себе — наблюдением и мыслящим воображением — *для каждого пациента* как бы особый «препарат», особый своеобразный «облик» его организма, верную «имаго» страдающего брата. Я должен созерцать и объяснять его состояния, страдания и симптомы через этот «облик», я должен исходить из него в моих суждениях и всегда быть готовым внести в него необходимые поправки, дополнения и уточнения. Мне кажется, что этот процесс имеет в себе нечто *художественное*, что в нем есть эстетическое творчество; мне кажется, что хороший врач должен стать до известной степени «художником» *своих пациентов*, что мы, врачи, должны постоянно заботиться о том, чтобы наше восприятие пациентов было достаточно тонко и точно. Нам задано «вчувствование», созерцающее «отождествление» с нашими пациентами: и это дело не может быть заменено ни отвлеченным мышлением, ни конструктивным фантазированием.

Каждый больной подобен некоему «живому острову». Этот остров имеет свою историю и свою «предысторию». Эта история не совпадает с анамнезом пациента, т. е. с тем, что ему удастся вспомнить о себе и рассказать из своего прошлого; всякий анамнез имеет свои естественные границы, он обрывается, становится неточен и проблематичен даже тогда, когда пациент *вполне* откровенен (что бывает редко) и когда он обладает хорошей памятью. Поэтому материал, доставленный анамнезом, должен быть подтвержден и пополнен из сведений, познаний, наблюдений и созерцания самого врача. Он должен совершить это посредством осторожного предположительного выспрашивания и внутреннего созерцания, но непременно в глубоком и осторожном молчании («про себя»). Так называемая «история болезни» (*historia morbi*) есть на самом деле не что иное, как вся жизненная история самого пациента. Я должен увидеть больного *из его прошлого*; если это мне удастся, то я имею шанс найти ключ к его *настоящей* болезни и отыскать дверь к его *будущему* здоровью. Тогда его наличная болезнь предстанет предо мною как низшая точка его жизни, от которой может начаться подъем к выздоровлению.

Человеческий организм, как живая индивидуальность, есть таинственная система *самоподдержания, самопитания, самообновления*, некая целокупность, в которой все сопряжено и друг друга поддерживает. Поэтому мы не должны ограничиваться одними симптомами и ориентироваться по ним. Симптомы, с виду одинаковые, могут иметь различное

происхождение и совершенно различное значение в целостной жизни организма. Симптом является лишь поверхностным исходным пунктом; он дает исследователю лишь дверь, как бы вход в шахту. Он должен быть поставлен в контекст индивидуального организма, чтобы осветить его и чтобы быть освещенным из него.

Как часто я думал в жизни о том, что филологи, рассматривающие слово в отвлечении, в его абстрактной форме, в отрыве от его смысла, как пустой звук, — убивают и теряют свой предмет. И подобно этому обстоит у нас, у врачей. *Все живет в контексте* этого индивидуального. Богом созданного, органически-художественного сцепления, в живом контексте *этой* человеческой личности, с ее индивидуальным наследственным бременем, с ее субъективным прошлым, настоящим и органическим окружением. Сравнительная анатомия учит нас построить в синтетическом созерцании — по *одной* кости весь организм. Врачебный диагноз требует от нас, чтобы мы по одному верно наблюденному симптому, — ощупью и чутьем, исследуя и созерцая, постепенно, — построили всю индивидуальную систему дыхания, питания, кровообращения, рефлексов, внутренней секреции, нервного тонуса и повседневной жизни нашего пациента. Это органическое созерцание мы должны все время достраивать и исправлять на ходу всевозможными приемами: испытующими вопросами, которые ставятся мимоходом, без особого подчеркивания и отнюдь не пугают больного; молчаливыми наблюдениями за его с виду незначительными проявлениями, движениями и высказываниями; молчаливыми прогнозами, о которых больной не должен подозревать; осмыслением его походки; анализом его крови и других выделений и т. д. Все это невозможно без вчувствования, и вчувствование невозможно без любви. Все это доступно только художественному созерцанию. И практикующий врач поистине может быть сопоставлен с «идиографическим» историком, исследующим одно-единственное в своем роде и его особенно заинтересовавшее «историческое явление».

Человек, вообще говоря, становится «тем», что он *ежедневно* делает или чего не делает. Пусть он только попробует прекратить необходимое ему движение или целительный сон и из этих упущенных им «невесомостей» каждого дня у него скоро возникнет болезнь. Напротив, если он ежедневно хотя бы понемногу будет грести веслами или если он научится засыпать хотя бы на пять минут среди повседневной суеты, то он скоро приобретет себе при помощи этих ежедневных оздоравливающих упражнений некий запас здоровья.

Поэтому здоровая, гигиеничная «программа дня», могущая постепенно восстановить утраченное равновесие организма, обещает каждому из нас исцеление и здоровье. Настоящее врачевание не просто

старается *устранить* лекарствами известные неприятные и болезненные симптомы, нет, оно *побуждает организм, чтобы он сам преодолел эти симптомы и больше не воспроизводил их*. И точно так же дело не только в том, чтобы отвести смертельную опасность, но в том, чтобы выработать *индивидуально верный образ жизни* и научить пациента *наслаждаться им*. Эти слова точно передают главную мысль: настоящее «лекарство» — не горько, а сладостно; оно изобретается врачом для данного пациента, в особицу, и притом изобретается совместно с пациентом; оно должно вызвать у пациента жажду жизни, дать ему жизнерадостность и поднять на высоту его творческие силы. Здоровье есть равновесие и наслаждение. Лечение есть путь, ведущий от страдания к радости.

Есть поговорка: «Подбирай не Сеньку по шапке, а шапку по Сеньке». Это верно и для всякой одежды и обуви. Это применимо и к лекарствам, и к образу жизни. Нет всеисцеляющих средств; «панацея» есть вредная иллюзия. Нет такого «впрыскивания» и нет такого образа жизни, которые были бы всем на пользу. Если врач изобретает новое средство или новый образ жизни (напр., режим Кнейпа или вегетарианство) и начинает применять его у всех пациентов, — настаивая, экспериментируя, внушая и триумфируя, то он поступает нелепо и вредно. Я называю такое лечение «прокрустовым врачеванием», памятуя о легендарном разбойнике, укладывавшем всех людей на одну и ту же кровать: длинному человеку он обрубал «излишки», короткого он вытягивал до «нужной» мерки. Такие врачи всегда встречались; они попадают и теперь. Такой врач «любит» тех пациентов, которым его новое средство «помогает», — ибо они угождают его тщеславию и доходолюбию; а к тем, которым его мнимая «панацея» не помогает, он относится холодно, грубо или даже враждебно.

Утверждая все это, я совсем не отрекаюсь от всех наших лабораторий, анализов, просвечиваний, рентгеновских снимков, от наших измерений и подсчетов. Но все эти арифметические и механические подсобные средства нашей практики получают свое настоящее значение от верного применения: все это только начальные буквы нашего врачебного текста; это естественнонаучная азбука наших диагнозов, но отнюдь еще не самый диагноз. Диагноз осуществляется в живом художественно-любовном созерцании страдающего брата; и врачебная практика есть индивидуально примененное исследование, отыскивающее тот путь, который восстановил бы в нем утраченное им органическое равновесие.

Но это еще не все. Горе тому из нас, кто упустит в лечении *духовную проблематику* своего пациента и не сумеет считаться с нею! Врач и пациент суть духовные существа, которые должны совместно направлять судьбу страдающего духовного человека. Только при таком понимании они найдут верную

дорогу. Человек не гриб и не лягушка: энергия его телесного организма, его «соматического Я», дана ему для того, чтобы он тратил и сжигал его вещественные запасы *в духовной работе*. И вот есть люди, которые сжигают *слишком много* своей энергии и своих веществ в *духовной работе* — и от этого страдают; и есть другие люди, которые пытаются истратить *весь запас* своих телесных сил и веществ *через тело*, духом же пренебрегают — и от этого терпят крушение. Есть болезни воздержания (аскеза) и болезни разнуздания (перетраты). Есть болезни пренебреженного и потому истощаемого тела; и есть болезни пренебреженного и потому немощного духа. Врач должен все это установить, взвесить и найти индивидуально-верное решение; и притом так, чтобы пациент этого не заметил. Нельзя лечить тело, не считаясь с душой и духом; но дух очень часто и знать не желает о том, что его «лечат»... Поэтому каждый из нас, врачей, должен иметь доступ ко многим тонкостям душевных болезней, всегда иметь при себе «очки» нервного врача и применять их осторожно и молчаливо...

Только на этом пути мы можем осуществить синтетическое, творчески живое диагностическое созер-

цание и врачевание. Только так мы постигнем страдание нашего пациента в его органической целокупности и сумеем верно облегчить его таинственную болезнь.

Милый друг! Я бы хотел вручить Вам эти отрывочные замечания как своего рода «исповедание» старого русского врача. Это не мои выдумки. Я только всю жизнь применял эти правила и теперь выговорил их. Они укоренены в традициях русской духовной и медицинской культуры и должны быть переданы по возможности новым подрастающим поколениям русских врачей. А так как я, наверное, завершу мой земной путь раньше Вас, то прошу Вас об одолжении: сохраните мое письмо и опубликуйте его после моей смерти там и тогда, когда Вы признаете это целесообразным. Но не называйте при этом моего имени, потому что, правда же, дело не в имени, а в культурной традиции русского врача. Да и времена теперь такие, что всякое неосторожно названное имя может погубить кого-нибудь».

Письмо заканчивалось дружеским приветом и полной подписью. А мне оставалось только исполнить просьбу моего старого друга, что я ныне и делаю.

Опубликовано в кн.: И. А. Ильин. *Путь к очевидности*. Москва: Республика, 1993. С. 348—354.

#### Адрес редакции:

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

#### Подписные индексы:

для организаций – 749122,  
для индивидуальных подписчиков – 74912

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

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

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.02.2021. Тираж 1168 экз. Заказ  
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».  
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.  
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.