

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974)



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

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

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

Исполняющий обязанности главного редактора

Юрий Кафарович АБАЕВ

Редакционная коллегия:

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

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

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



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 6(903)/2022

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



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

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

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

Acting Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

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

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

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

От редакции 4

Клиническая медицина

Цыркунов В. М., Семенова С. Г., Шулика В. Р., Гиргель А. Н. Оценка системного воспалительно-реактивного микрососудистого эндотелиоза (sirme) при Covid-19 5

Царева Н. В. Структурные и иммуногистохимические особенности тонкого эндометрия у пациенток с бесплодием 11

В помощь практическому врачу

Красный С. А., Козловская Н. А., Артемова Н. А. Медицинская профилактика постмастэктомической лимфедемы при местнораспространенном раке молочной железы 16

Лекции и обзоры

Строцкий А. В. Симптомы нижних мочевых путей у женщин. Уретральный синдром 21

Школа молодого ученого

Лубский А. В. Как не следует писать диссертацию, или зачем надо разрабатывать концепцию диссертационного исследования 28

Обмен опытом

Гончаров В. В., Светлицкая О. И., Комликов С. Ю., Лизун Е. В. Первый опыт оценки нутритивного статуса с помощью УЗИ в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы 36

Шепетько М. Н., Мириленко Л. В. Анализ влияния основных прогностических факторов на результаты лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого 42

Жук Е. Г. Алгоритм применения методов лучевой диагностики при оценке распространенности рака шейки матки 53

Дыбов О. Г., Воробей А. В., Хаджи Исмаил И. А., Старостин А. М. Влияние пола пациентов, подлежащих оперативному лечению, на течение язвенного колита 59

Срочные публикации

Сорока Н. Ф., Федорович С. Е., Буторина И. И. Качество жизни при поражениях легких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом... 64

Книжные новинки

Стома И. О. Общая вакцинология: учеб.-практическое пособие 69

Случаи из практики

Гопоняко С. В., Буйневич И. В., Кравченко А. М., Халецкая Н. В., Семенова Л. Н., Чигринец И. В. Клиническая интерпретация изменения показателей тропонинов (Т, I и их сердечных, кардиоспецифических форм) при тяжелом течении COVID-19 70

Некролог

Памяти Александра Васильевича Сукало 77

В свободный час

Мудрые мысли знаменитых врачей 79

Editorial note

Clinical Medicine

Tsyrcunov V. M., Semeonova S. G., Shulika V. R., Hirhel A. N. Assessment of systemic inflammatory-reactive microvascular endotheliosis (sirme) in COVID-19

Tsareva N. V. Structural and immunohistochemical features of thin endometrium in infertility patients

In Aid of the Practicing Physician

Krasny S. A., Kazlouskaya N. A., Artemova N. A. Medical prevention of postmastectomy lymphedema in locally advanced breast cancer

Lectures and Reviews

Strotsky A. V. Symptoms of the lower urinary tract in women. Urethral syndrome

The school of young scientist

Lubsky A. V. The wrong way of writing a dissertation, or why one should work out the conception of dissertation's research

Sharing Experience

Hancharou V. V., Sviatlitskaya O. I., Komlikov S. Yu., Lizun E. V. Muscle ultrasound as the first experience evaluation nutritional status of patients with severe traumatic brain injury

Shapetska M. N., Mirilenko L. V. Influence analysis of main prognostic factors on the outcomes of treatment the patients with non-small cell lung cancer

Zhuk E. G. Algorithm of the appliance of radiologic imaging in prevalence assessment of cervical cancer

Dybau A. H., Varabei A. V., Hadj Ismail I. A., Starastsin A. M. Influence of the gender on the course of ulcerative colitis in patients with surgical indications

Urgent Publications

Soroka N. F., Fedorovich S. E., Butorina I. I. Quality of life of patients with spondyloarthritis and rheumatoid arthritis with lung lesions

The Latest Books

Stoma I. O. General vaccinology: study guide

Cases From Practice

Goponiako S. V., Buinevich I. V., Kravchenko A. M., Khaletskaya N. V., Semionova L. N., Chigrinets I. V. Clinical interpretation of troponin tests (t, i and their cardiac specific forms) in patients with severe COVID-19

Necrologue

Memory of Alexandr Vasil'evich Sukalo

At Leisure Time

Wise ideas of famous doctors

Дорогие коллеги!

Редакция и редколлегия сердечно поздравляют вас с Днем медицинского работника! Преданные своей профессии, вы щедро дарите людям доброту, внимание и заботу. Бесценный багаж ваших знаний — оплот настоящего и залог успешного будущего белорусской медицины. Пусть этот праздник согреет вас теплом тысяч благодарных сердец! Крепкого здоровья, удачи и счастья!

Особенности медицинской профессии нередко создают трудные экзистенциальные проблемы. Известный хирург В. Л. Боголюбов (1874—1935) писал: «Медицина есть энциклопедия жизни. Кто же, как не врач видит... рождение, жизнь и смерть, здоровье и болезнь, боль, страдания и радости, все величие и всю ничтожность человеческой души, и все это — все в новых формах и проявлениях?!» Экзистенциальная проблематика находит отражение в мемуарах, очерках и художественных произведениях врачей. Достаточно вспомнить литературное наследие М. Я. Мудрова, С. П. Боткина, Г. И. Россоломо, А. П. Чехова, В. В. Вересаева, М. А. Булгакова, А. Кронина, А. Швейцера. Опасение за жизнь другого человека, боязнь причинить боль, страх перед смертью тяжелейшим грузом ложатся на плечи медика. Как покаяние можно воспринять описание ужаса, стыда и отчаяния, которые они испытывали в своей профессиональной деятельности.

Пациенты смотрят на врача как на смелого и ответственного человека, для них несовместимы понятия «врач» и «страх». Действительно, медик никогда не откроет свои переживания, тем не менее, страх — неизбежный спутник его профессии. Писатель-врач В. В. Вересаев (1867—1945) говорил, что испытывал страх «чуть не перед половиною своих больных и страх этот еще усиливался от сознания моей действительной неопытности. ...Но мало-помалу явилась привычка, я перестал бояться, больше стал верить в себя; каждое действие над больным уже не сопровождалось бесплодными терзаниями и мыслями обо всех возможных осложнениях. Но все-таки висящий над головою дамоклов меч «несчастливого случая» и до сих пор держит меня в состоянии непрерывной нервной приподнятости». Немецкий психотерапевт Ф. Рима (1902—1979) писал: «Страх является неизбежной принадлежностью нашей жизни. Постоянно изменяясь, он сопровождает нас от рождения до самой смерти. Страх содержится в нашем существовании и является отражением нашей зависимости и нашего знания о неизбежности смерти. Мы можем только пытаться противопоставить развитию страха наше мужество, доверие, знания, силу, надежду, покорность, веру и любовь».

Страх обусловлен особенностями медицинской профессии и бывает деструктивным и конструктивным. Деструктивный страх порождает трусость, может стать причиной трагических ошибок и порой граничит с преступлением. Подверженный страху врач скован в своих действиях и не способен выполнить стоящие перед ним задачи. «Трусливый врач — это страшный врач, потому что он найдет тысячи возможностей ничего не делать для больного» (Б. Е. Вотчал).

Страх связан с неизбежным риском в профессиональной деятельности. «К риску надо прибегать всегда, когда это в интересах больного, когда он обоснован научными данными и медицинской практикой, когда цели невозможно достичь иначе и когда к нему прибегают с согласия больного. Отказ от профессионального риска из-за некомпетентности, необоснованной боязни перед ответственностью, ведет, как правило, к росту врачебных ошибок» (Г. Скрипкару).

Напряженно и драматично медики переживают страх перед собственной смертью и неизлечимой болезнью. Врач Е. Гилева выразила это состояние в стихотворной форме, что особенно остро передает эмоциональное напряжение:

Я боюсь умирать и прошу вас, друзья,
Вы на самом краю обманите меня!
Загляните в глаза, поругайте чуть-чуть,
Уверяя, что вовсе не кончен мой путь.
Поддержите ладошку рукою своей,
Анекдот расскажите, так жить веселей.
Помолитесь за грешную душу мою...
Знаю, мне не бывать в благодатном раю.
Попросите старуху со страшной косой,
Чтоб во сне утащила, порою ночной...
Так боюсь умирать и прошу вас, друзья,
Вы на самом краю обманите меня.

Особой разновидностью страха является чувство стыда и вины, которые являются постоянными спутниками в жизни врача. В истории медицины немало примеров, когда груз моральной ответственности и ощущение вины были настолько невыносимы, что приводили к трагическим последствиям — добровольному отказу от любимой профессии, душевным расстройством, самоубийству.

В работе врача нет шаблонов и стереотипов. Перед каждым пациентом он в состоянии принятия новых решений, будучи в альтернативных ситуациях слугой двух господ — Жизни и Смерти. Как поступить, что делать, когда свобода выбора тяжелым бременем лежит на плечах? Ответом является давняя заповедь «Не навреди!».

С уважением,
профессор



Ю. К. Абаев



¹В. М. ЦЫРКУНОВ, ¹С. Г. СЕМЕНОВА, ¹В. Р. ШУЛИКА, ²А. Н. ГИРГЕЛЬ

ОЦЕНКА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНО-РЕАКТИВНОГО МИКРОСОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИОЗА (SIRME) ПРИ COVID-19

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь,

²Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Установить значение VEGF-A для оценки выраженности SIRME, степени тяжести и прогноза неблагоприятного течения COVID-19.

Материал и методы. Обследованы 160 пациентов с COVID-19, средний возраст которых 56 лет: средней степени тяжести (M-COVID) — 110 пациентов, тяжелой степени тяжести (S-COVID) — 50. Оценку SIRME проводили по уровню VEGF-A в сыворотке крови, измеряли с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкции производителя. Применяли тест-системы «Human VEGF-A (Vascular Endothelial Cell Growth Factor A) ELISA Kit, Fine Test» (Китай). Медиана уровня VEGF-A в сыворотке крови в контрольной группе составила 87,08 [34,87; 182,28]. Использован пакет прикладных статистических программ SPSS13U (критерии Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса, ROC-анализ).

Результаты. Клинические характеристики пациентов при M-COVID были выражены меньше, чем при S-COVID, и отражали степень поражения дыхательной и сердечно-сосудистой систем ($p < 0,05$). Интенсивность маркеров воспаления и уровень VEGF-A максимально нарастали при S-COVID, но по мере прогрессирования дыхательной недостаточности и кислородной зависимости, особенно при переводе пациентов на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), происходило одновременное снижение уровня VEGF-A и увеличение показателей воспаления. Предложенный коэффициент, представленный C-реактивным белком (СРБ) и VEGF-A, оказался наиболее информативным тестом оценки тяжести болезни и SIRME. ROC-анализ подтвердил высокую чувствительность и специфичность коэффициента СРБ/VEGF-A для прогноза неблагоприятного исхода у пациентов, находящихся на ИВЛ ($p < 0,05$).

Заключение. Показатель VEGF-A и коэффициент СРБ/VEGF-A представляют дополнительный критерий оценки степени тяжести, прогноза развития неблагоприятного исхода, обусловленного прогрессирующим SIRME при S-COVID.

Ключевые слова: COVID-19, SIRME, степень тяжести.

Objective. To estimate the value of VEGF-A for assessment of intensity of SIRME, severity and the prognosis of an adverse course of COVID-19.

Materials and methods. 160 adult patients with COVID-19 (SARS-CoV-2+ RNA) were observed, mean age 56 years, 110 patients with moderately severe (M-COVID) and 50 patients with severe disease (S-COVID). The SIRME was evaluated by serum VEGF-A using commercial enzyme immunoassay kits according to the manufacturer's instruction. Human VEGF-A (Vascular Endothelial Cell Growth Factor A) «ELISA Kit, Fine Test» (China) were used. VEGF-A median for the control group was: Me (Q1; Q3) = 87.08 (34.87; 182.28). Package of SPSS13U statistical applications (Kruskal-Wallis H Test, ROC-analysis, Mann-Whitney test) was used in data mining.

Results. Clinical characteristics of patients with M-COVID were expressed less than with S-COVID and reflected the degree of damage of the respiratory and cardiovascular systems ($p < 0.05$). The intensity of inflammatory markers and VEGF-A level increased to the maximum in S-COVID, but as respiratory failure and oxygen dependence progressed there was a simultaneous decrease in VEGF-A levels and an increase in inflammation rates, especially when patients were allowed breathing using the artificial pulmonary ventilation. The proposed ratio represented by C-reactive protein (CRP) and VEGF-A proved to be the most informative test for assessing disease severity and SIRME. ROC analysis confirmed high sensitivity and specificity of CRP/VEGF-A ratio for prediction of adverse outcome in artificial pulmonary ventilated patients ($p < 0.05$).

Conclusion. VEGF-A score and CRP/VEGF-A ratio represent additional criteria for assessing severity, prognosis of adverse outcome due to progressive SIRME in S-COVID.

Key words: COVID-19, SIRME, severity.

HEALTHCARE. 2022; 6: 5—10.

ASSESSMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATORY-REACTIVE MICROVASCULAR ENDOTHELIOSIS (SIRME) IN COVID-19

V. M. Tsyrukunov, S. G. Semeonova, V. R. Shulika, A. N. Hirhel

SARS-CoV-2 играет центральную роль в развитии системного воспалительно-реактивного микрососудистого эндотелиоза (SIRME) [1—4].

SIRME является результатом проникновения SARS-CoV-2 в эндотелиальные клетки и системного нарушения эндотелиального гликока-

ликса сосудов (VEGLX) [5—6]. SIRME рекомендован для прогнозирования тяжелых состояний у пациентов с высоким риском развития тяжелого COVID-19 [7—9].

Исследование MYSTIC показало, что у пациентов с COVID-19, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), происходило существенное повреждение VEGLX, на что указывали высокие уровни в крови маркеров VEGLX, которые коррелировали с тяжестью COVID-19 и прогнозом 60-дневной госпитальной летальности [10].

В настоящее время среди потенциальных регуляторов ангиогенеза выделяют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), представляющий специфичный для эндотелиальных клеток митоген и медиатор патологического ангиогенеза [11, 12]. Установлено, что низкий уровень VEGF был связан ИВЛ и бронхолегочной дисплазией, а сывороточные уровни VEGF слабо и положительно коррелируют с вирусными титрами SARS-CoV-2 [13, 14]. По мнению китайских коллег, VEGF-D является наиболее важным показателем в оценке тяжести COVID-19 [15].

Клинико-лабораторные проявления SIRME включают признаки воспаления: лихорадку, высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов; увеличение уровня D-димера, продуктов деградации фибрина (FDP) и повышенную проницаемость сосудов; повреждение ряда органов (учащенное дыхание, высокие уровни лактатдегидрогеназы и трансаминаз, активация ферментов повреждения миокарда) и их сочетания. Дополнительно имеют место аномально высокие уровни фрагментированного VEGLX в крови, увеличение множественных матовых теней в обоих легких — как прогрессирующий SIRME с высоким риском развития ДВС-синдрома или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с неблагоприятным прогнозом [16].

Цель исследования — установить значение VEGF-A для оценки выраженности SIRME, степени тяжести и прогноза неблагоприятного течения COVID-19.

Материал и методы

Под наблюдением в условиях инфекционного стационара находились 160 взрослых пациентов с COVID-19: 85 (53,1 %) женщин и 75 (46,9 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил 56 лет: 30 (18,7 %) — от 18 до 44 лет, 66 (41,3 %) — 45—59 лет, 64 (40 %) — 60 лет и старше. По ста-

дии болезни пациенты были распределены следующим образом: 42 (26,3 %) — 1-я неделя от начала болезни, 96 (60,0 %) — 2-я неделя, 22 (13,7 %) — 3-я неделя.

Диагноз COVID-19, степень тяжести, неотложные состояния оценивали по критериям, представленным в рекомендациях Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об оказании медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19» от 5 июня 2020 г. № 615. В исследование включены пациенты (100 %) с наличием РНК SARS-CoV-2; с легкими формами болезни пациенты не наблюдались. Диагноз пневмонии подтвержден результатами КТ и рентгенографии органов грудной клетки. Сопутствующие болезни диагностированы на консилиуме с участием соответствующих специалистов: кардиолога, эндокринолога, реаниматолога и др. Из-за наличия у пациентов различных клинических характеристик и применения различных лечебных схем терапии две наблюдаемые группы анализировались отдельно: пациенты без тяжелого заболевания ($n=110$, M-COVID) и пациенты с тяжелым заболеванием ($n=50$, S-COVID).

В группу с M-COVID включены 12 (10,9 %) пациентов с ОРВИ, у которых пневмония исключена, и 98 (89,1 %) пациентов с пневмонией, среди которых только у 28 (28,6 %) наблюдались признаки ОРДС I степени, у 65,3 % — признаки дыхательной недостаточности (ДН) I степени.

В группу S-COVID включены пациенты с наличием пневмонии (100 %), подтвержденной клинико-лабораторными, КТ/рентгенологическими данными, признаками ДН I степени — 40,0 %, II степени — 38,0 %, III степени — 22,0 %; ОРДС I степени — 40,0 %, II степени — 46,0 %, III степени — 14,0 %. Все пациенты с S-COVID получали глюкокортикостероиды (ГКС), находились на O_2 -терапии, ИВЛ пациентам данной группы потребовалась в 18,0 % случаев.

Уровень VEGF-A в сыворотке крови измеряли с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкции производителя. Применяли тест-системы «Human VEGF-A (Vascular Endothelial Cell Growth Factor A) ELISA Kit, Fine Test» (Китай).

Медиана уровня VEGF-A ($Me [Q_1; Q_3]$) в сыворотке крови в контрольной группе (взрослые лица без клинических и лабораторных признаков болезни) составила 87,08 [34,87; 182,28].

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ SPSS13. Для установления значимости изучаемых показателей в диагностике степени тяжести и эндотелиальной дисфункции проведен ROC-анализ путем сравнения площади под кривой (AUC — area under a curve).

Результаты и обсуждение

Общеклиническая характеристика большинства пациентов обеих групп: повышение температуры до высоких цифр, головная боль, гипоксия (аносмия, дизосмия), физикальные, лаборатор-

ные и инструментальные данные, характерные для интерстициальных поражений легких в виде пневмонита/пневмонии. Результаты клинико-лабораторного мониторинга свидетельствовали о более выраженных признаках поражения органов дыхания, системы гемостаза, других систем/органов, наличия тревожности в группе пациентов с S-COVID ($p < 0,05$).

Для определения значения показателя VEGF-A с целью оценки выраженности SIRME и степени тяжести болезни проведен сравнительный анализ различных показателей в группах M-COVID и S-COVID с учетом гендерных, возрастных и клинических форм COVID-19

Таблица 1

Показатели VEGF-A (пг/мл) у пациентов с COVID-19

Показатель	Пациенты с M-COVID		Пациенты с S-COVID	p
Пол:				
жен.	209,04 [42,49; 1113,2]		132,67 [8,1; 174,07]	0,02
муж.	181,11 [85,14; 472,05]		160,04 [40,55; 295,19]	0,17
Возраст, лет:				
18—44	143,7 [49,2; 225,46]		99,74 [37,45; 182,7]	0,55
45—59	362,47 [103,0; 1361,4]		127,31 [8,1; 179,63]	0,007
60 и старше	167,13 [72,88; 591,34]		148,15 [26,61; 201,39]	0,25
Неделя болезни:				
1-я	150,93 [55,85; 307,34]		72,88 [6,57; 147,22]	0,07
2-я	346,92 [85,14; 1312,8]		149,31 [8,87; 206,2]	0,02
3-я	143,7 [72,88; 291,8]		163,59 [138,49; 178,27]	1,0
Диагноз:				
ОРИ	253,06 [45,85; 370,84]		—	—
пневмония	184,54 [76,65; 738,95]		142,86 [8,87; 195,31]	0,001
ожирение	187,96 [76,65; 1113,2]		138,49 [8,72; 179,63]	0,001
сахарный диабет	360,76 [114,23; 1804,29]		137,73 [7,83; 163,59]	0,11
O ₂ -терапия:				
получали	175,0 [55,85; 673,19]		142,85 [8,87; 195,31]	0,03
не получали	277,69 [91,75; 738,95]		—	—
ГКС:				
получали	197,68 [72,88; 743,68]		142,86 [8,87; 195,31]	0,01
не получали	187,96 [58,07; 704,89]		—	—
ДН:				
I степени (n=84)	171,07 [57,41; 661,78]		—	0,14
II степени (n=19)	—		148,15 [36,79; 179,17]	—
III степени (n=11)	—		44,33 [8,02; 195,31]	—
без ДН (n=46)	251,58 [84,27; 738,95]		147,49 [8,49; 202,78]	—
ОРДС,				
I степени (n=48)	244,94 [67,25; 1101,54]		142,86 [7,78; 246,68]	0,14
II степени (n=23)	—		148,15 [36,79; 178,27]	—
III степени (n=7)	—		126,85 [26,61; 195,31]	—
без ОРДС (n=82)	174,03 [72,88; 650,37]		—	—
ИВЛ	M-COVID, без ИВЛ (n=110, гр. 1)	S-COVID без ИВЛ (n=41, гр. 2)	S-COVID с ИВЛ (n=9, гр. 3)	p
	192,82 [72,88; 704,89]	148,15 [36,79; 201,39]	44,33 [8,02; 190,28]	1—2=0,03 1—3=0,02 2—3=0,41
Исход	Живые (n=110, гр. 1)	Живые (n=38, гр. 2)	Умершие (n=12, гр. 3)	1-2=0,02 1-3=0,05 2-3=0,97
	192,82 [72,88; 704,89]	143,32 [8,87; 179,63]	137,04 [17,315; 198,35]	

(ОРИ, пневмония), сроков от начала болезни, сопутствующей патологии, осложнений (ДН, ОРДС), вида терапии (ГКС, O_2 -терапия, ИВЛ), наличия неблагоприятного исхода (табл. 1).

Практически у всех (100 %) пациентов уровень VEGF-A в сыворотке крови превышал таковой в контроле ($p < 0,05$). Более высокое содержание VEGF-A отмечено при S-COVID у женщин в возрасте 45—59 лет и на 2-й неделе болезни ($p < 0,05$). Существенное снижение уровня VEGF-A наблюдалось при наличии пневмонии, независимо от степени тяжести, и при ожирении ($p < 0,05$). VEGF-A был значительно снижен у пациентов, находившихся на O_2 -терапии, несмотря на M-COVID ($p < 0,05$).

Наиболее низкие показатели VEGF-A отмечены у пациентов с S-COVID, получавших O_2 -терапию, ГКС, при ОРДС II—III степени, ДН II—III степени и особенно у пациентов на ИВЛ ($p < 0,05$). К группе с низким уровнем VEGF-A отнесли пациентов, умерших от S-COVID ($p < 0,05$).

Подтверждением достоверной разницы в показателях VEGF-A при различной степени тяжести был U-критерий Манна — Уитни, позволивший установить существенные различия в экспрессии VEGF-A у пациентов с S-COVID и M-COVID ($p = 0,01$).

Лабораторные показатели, характеризующие тяжесть болезни в сравниваемых группах, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, 10 из 14 исследуемых показателей имели достоверные различия

в группах пациентов с M-COVID и S-COVID ($p < 0,05$).

Представленные в табл. 1 данные о четкой зависимости значительного снижения VEGF-A у пациентов с S-COVID, находившихся на O_2 -терапии, на ИВЛ и умерших от COVID-19, были подтверждены U-критериями Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса, подтвердившими диагностическую ценность VEGF-A в оценке степени тяжести и выраженности SIRME при COVID-19 (рис. 1—3).

Как видно из рис. 1, в группах пациентов с S-COVID и M-COVID установлены существенные различия в показателе VEGF-A ($p = 0,01$).

У пациентов с S-COVID, находившихся на ИВЛ (см. рис. 2), установлены самые низкие показатели VEGF-A среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 ($p = 0,01$).

Применение критерия Краскела — Уоллиса позволило установить достоверные различия

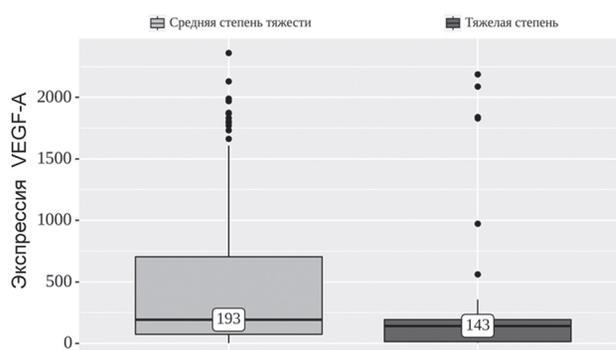


Рис. 1. Анализ экспрессии VEGF-A у пациентов с M-COVID и S-COVID

Таблица 2

Лабораторные показатели у пациентов с COVID-19 с учетом тяжести болезни

Показатель	Пациенты с M-COVID	Пациенты с S-COVID	p
VEGF, пг/мл	192,82 [72,88; 704,89]	142,86 [8,87; 195,31]	0,01
Фибриноген, г/л	3,96[3,08; 4,84]	4,4 [3,08; 4,84]	0,81
СРБ, мг/л	19,8 [9,7; 67,4]	47,2 [26,3; 97,8]	0,001
Лейкоциты, 10^9 /л	5,25 [4,0; 6,6]	5,05 [3,9; 7,7]	0,82
Лимфоциты, 10^9 /л	1,23 [0,87; 1,7]	1,08 [0,65; 1,4]	0,03
SpO ₂ , %	94,0 [93,0; 98,0]	92,0 [90,0; 93,0]	0,01
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	342,0 [304,0; 416,0]	186,5 [143,0; 268,0]	0,01
АЛТ, ЕД/л	36,35 [24,4; 54,0]	39,95 [28,8; 71,5]	0,19
АСТ, ЕД/л	40,7 [30,7; 53,0]	57,4 [38,4; 77,8]	0,001
ЛДГ, ЕД/л	450,51 [340,37; 573,72]	571,65 [430,0; 877,0]	0,0002
КФК, ЕД/л	n=103; 134,3 [83,7; 189,4]	n=50; 198,85 [97,4; 305,0]	0,02
D-димеры, нг/мл	n=55; 741,28[380,21; 1250,33]	n=50; 798,99[351,7; 1328,26]	0,77
Ферритин, пг/мл	n=63; 473,3 [207,0; 687,0]	n=45; 570,0 [365,4; 945,0]	0,02
ИЛ-6, пг/мл	n=52; 13,9 [6,56; 24,75]	n=50; 21,5 [11,4; 38,3]	0,01

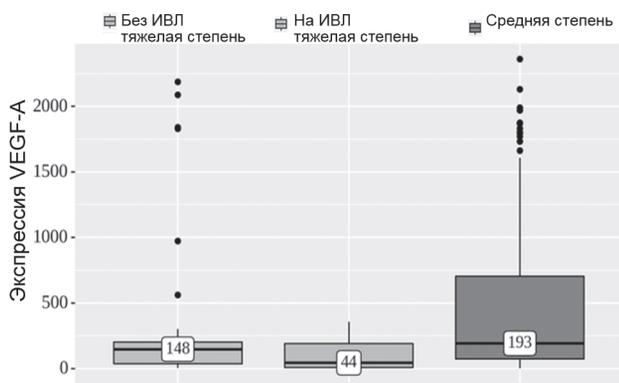


Рис. 2. Анализ экспрессии VEGF-A у пациентов M-COVID и S-COVID с учетом применения ИВЛ (критерий Краскела — Уоллиса)

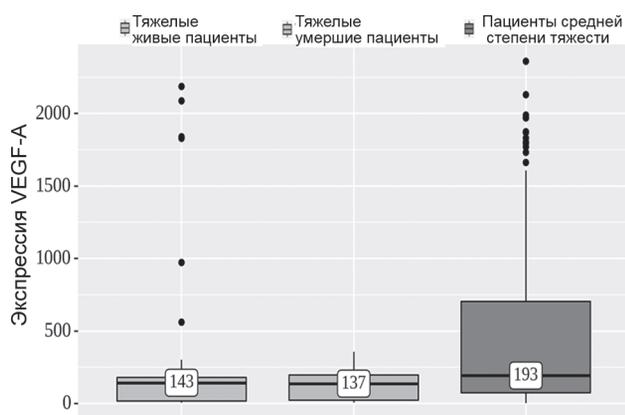


Рис. 3. Анализ экспрессии VEGF-A у пациентов с M-COVID, умерших и живых пациентов с S-COVID

($p=0,02$) показателя VEGF-A среди умерших и выживших пациентов с S-COVID (см. рис. 3).

После выявления четкой зависимости показателя VEGF-A в качестве маркера выраженности SIRME при COVID-19 была проведена оценка значимости предложенных диагностических коэффициентов, представленных VEGF-A (основной тест) и лабораторными показателями, отражающими интенсивность воспаления (эпителиальной и эндотелиальной дисфункции), рекомендованными протоколами: СРБ, респираторный индекс (РИ), фибриноген, интерлейкин-6 (ИЛ-6), D-димер и ферритин (табл. 3).

Как видно из табл. 3, 4 из 6 использованных коэффициентов с применением VEGF-A оказались наиболее информативными и достоверными для оценки степени тяжести COVID-19 (СРБ/VEGF-A, фибриноген/VEGF-A, ИЛ-6/VEGF-A, ферритин/VEGF-A). Однако преимущественное значение показал коэффициент СРБ/VEGF-A, одновременно характеризующий выраженность воспаления и эндотелиальной дисфункции ($p<0,001$).

Характерной особенностью динамики показателей, представляющих данный коэффициент при S-COVID, было следующее: по мере нарастания степени тяжести COVID-19 происходило увеличение показателя СРБ при одновременном снижении VEGF-A. Своеобразные «ножницы» в виде значительного снижения VEGF-A в группах пациентов с S-COVID на ИВЛ, O_2 -терапии и умерших и одновременного роста СРБ стали основанием для проверки специфичности и чувствительности предложенного коэффициента в качестве лабораторной модели оценки степени тяжести и прогнозирования неблагоприятного исхода при S-COVID (рис. 4).

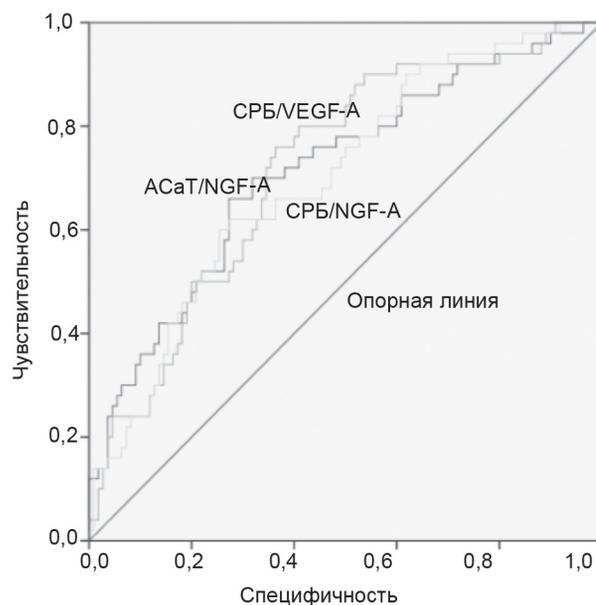


Рис. 4. ROC-кривая для показателя СРБ/VEGF-A

Таблица 3

Диагностические коэффициенты у пациентов с M-COVID и S-COVID

Коэффициент	Пациенты с M-COVID	Пациенты с S-COVID	p
СРБ/VEGF-A	0,11 [0,02; 0,55]	0,57 [0,19; 1,66]	0,001
РИ/VEGF-A	1,62 [0,43; 5,62]	1,73 [0,73; 12,47]	0,68
Фибриноген/VEGF-A	0,02 [0,01; 0,06]	0,03 [0,02; 0,3]	0,004
ИЛ-6/VEGF-A (n=50)	0,05 [0,02; 0,26]	0,29 [0,06; 1,46]	0,002
D-димер/VEGF-A (n=50)	3,65 [1,06; 20,48]	8,53 [2,78; 28,82]	0,101
Ферритин/VEGF-A (n=50)	1,91 [0,52; 8,75]	7,76 [2,58; 28,01]	0,011

Проведенный ROC-анализ показал значение коэффициента СРБ/VEGF-A в диагностике степени тяжести и эндотелиальной дисфункции при COVID-19, что видно по AUC.

Прогностическое значение данного коэффициента для оценки степени тяжести и прогнозирования неблагоприятного исхода COVID-19 составило: площадь под кривой (AUC) = 0,717; 95 % ДИ (0,634; 0,801). При точке разделения 0,19 и выше диагностируется тяжелая степень тяжести COVID-19 (чувствительность — 76,0 %, специфичность — 63,6 %), а при дальнейшем росте коэффициента СРБ/VEGF-A у пациентов с S-COVID прогнозируется неблагоприятный исход болезни.

Таким образом, SIRME является характерным патогенетическим синдромом при COVID-19, интенсивность которого оценивается специфическим маркером повреждения эндотелия — VEGF-A. Изменение показателя VEGF-A по мере нарастания тяжести состояния при COVID-19 имеет однонаправленный характер (увеличение) одновременно с применением других лабораторных тестов, характеризующих активность воспалительной реакции. У пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 (S-COVID), имеющих признаки нарастающей ДН, особенно находящихся на ИВЛ, динамика VEGF-A имеет обратное развитие (снижение), что является неблагоприятным признаком. Предложенный коэффициент, одновременно отражающий выраженность воспалительно-реактивной микрососудистой эндотелиопатии/эндотелиоза (SIRME) и воспалительного синдрома в целом, может быть применен в клинической практике в качестве дополнительного критерия оценки степени тяжести, прогноза развития неблагоприятного исхода, обусловленного прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией при COVID-19 и ДН.

Контактная информация:

Цыркунов Владимир Максимович — заслуженный деятель науки Республики Беларусь, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней.

Гродненский государственный медицинский университет.

Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.

Сл. тел. +375 152 62-67-52.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. М. Ц.

Сбор и обработка материала: С. Г. С., А. Н. Г.

Проведение лабораторных исследований: В. Р. Ш.

Написание текста: В. М. Ц., С. Г. С.

Редактирование текста: В. М. Ц.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Teuwen L. A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 389—91.
2. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit. Care.* 2020; 24: 353.
3. Okada H., Yoshida S., Hara A. et al. Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: The role of endothelial glycocalyx protection. *Microcirculation.* 2021; 28: e12654.
4. Uchimido R., Schmidt E. P., Shapiro N. I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care.* 2019; 23: 16.
5. Yamaoka-Tojo M. A note on systemic inflammatory-reactive microvascular endotheliopathy (SIRME): Prevention of cardiovascular disease and COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 55: 1—14.
6. Zhang J., Tecson K. M., McCullough P. A. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020; 21: 315—19.
7. Yamaoka-Tojo M. Vascular Endothelial Glycocalyx Damage in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 9712.
8. Sabioni L., De Lorenzo A., Lamas C. et al. Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients: Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis. *Microvasc. Res.* 2021; 134: 104119.
9. Butler P. J., Bhatnagar A. Mechanobiology of the abluminal glycocalyx. *Biorheology.* 2019; 56: 101—12.
10. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K. et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis.* 2021; 24: 145—57.
11. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 581—611.
12. Ferrara N., Henzel W. J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989; 161: 851—8.
13. Levesque B. M., Kalish L. A., Winston A. B. et al. Low urine vascular endothelial growth factor levels are associated with mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity. *Neonatology.* 2013; 104: 56—64.
14. Chi Y., Ge Y., Wu B. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *J. Infect. Dis.* 2020; 222: 746—54.
15. Kong Y., Han J., Wu X. et al. VEGF-D: a novel biomarker for detection of COVID-19 progression. *Crit. Care.* 2020; 24: 373.
16. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 120—8.

Поступила 12.03.2022.

Принята к печати 29.04.2022.

Н. В. ЦАРЕВА

СТРУКТУРНЫЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Цель исследования. Комплексная оценка УЗИ-структурных и иммуногистохимических особенностей эндометрия при маточном бесплодии у пациенток с гипоплазией эндометрия.

Материал и методы. На 20—22-е сутки менструального цикла проведено 3D УЗИ и иммуногистохимическое обследование 75 пациенток с гипоплазией эндометрия, страдающих маточным бесплодием, и 23 соматически здоровых фертильных женщин.

Результаты. При гипоплазии эндометрия чаще, чем у здоровых женщин, отмечаются неоднородность структуры ($\chi^2=21,47$; $p<0,001$), отсутствие слоистости ($\chi^2=36,23$; $p<0,001$) и повышенная жесткость эндометрия ($\chi^2=14,05$; $p<0,001$). По данным морфометрического исследования выявлено увеличение клеточной плотности стромы эндометрия: 4,5 [3,85; 6,3] против 3,9 [3,17; 4,3] при $p=0,014$. В отличие от контроля, отмечается статистически значимое повышение экспрессии α -рецептора к эстрогенам и гена NOXA10 как в строме, так и в железах эндометрия, а также снижение экспрессии интегрина $\alpha v \beta 3$, лейкемия ингибирующего фактора и маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток SUSD2 в железах и строме эндометрия.

Заключение. Выявленные особенности эндометриальной УЗИ-структуры и иммуногистохимической экспрессии биомолекулярных маркеров могут использоваться для оценки рецептивности эндометрия при маточном бесплодии у пациенток с гипоплазией эндометрия.

Ключевые слова: гипоплазия эндометрия, маточное бесплодие, ультразвуковые и иммуногистохимические исследования.

Objective. A comprehensive examination of the ultrasonography-structural and immunohistochemical features of the endometrium in uterine infertility in patients with endometrial hypoplasia.

Materials and methods. On the 20-22 day of the menstrual cycle 3D ultrasonography and immunohistochemical examinations were carried out for 75 patients with endometrial hypoplasia suffering from uterine infertility, and 23 somatically healthy fertile women.

Results. In endometrial hypoplasia heterogeneity of the endometrial structure ($\chi^2 = 21.47$; $p < 0.001$), lack of lamination ($\chi^2 = 36.23$; $p < 0.001$) and the increased rigidity of endometrium are registered more common than in healthy women ($\chi^2 = 14.05$; $p < 0.001$). According to a quantitative dissection, an increase in the cell density of endometrial stroma was revealed: 4.5 (3.85; 6.3) versus 3.9 (3.17; 4.3); $p = 0.014$. In contrast to control, there is a statistically significant increase in expression of the α receptor to estrogens and the gene NOXA10 both in the stroma and in the uterine glands, and a decrease in the expression of integrin $\alpha v \beta 3$, leukemia inhibitory factor and marker of endometrial mesenchymal stem cells SUSD2 in the uterine glands and endometrial stroma.

Conclusion. The identified features of endometrial ultrasonography-structure and immunohistochemical expression of biomolecular markers can be used to assess endometrial receptivity in uterine infertility in patients with endometrial hypoplasia.

Key words: endometrial hypoplasia, uterine infertility, ultrasound and immunohistochemical studies.

HEALTHCARE. 2022; 6: 11—15.

STRUCTURAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF THIN ENDOMETRIUM IN INFERTILITY PATIENTS

N. V. Tsareva

Синонимом понятия «тонкий эндометрий» является термин «гипоплазия эндометрия» (ГЭ). ГЭ вследствие неполноценной секреторной трансформации эндометрия часто сопровождается маточным бесплодием (МБ) и ранней потерей беременности. Патология эндометрия при МБ встречается более чем у 80 % женщин, что подтверждает ключевую роль эндометрия в процессах имплантации и последующей плацентации [1]. Поэтому именно морфофункциональное состояние эндометрия определяет возможность наступления беремен-

ности, благополучное ее течение и успешное завершение.

Для определения имплантационной способности эндометрия в клинической практике обычно используют такие УЗИ-структурные и иммуногистохимические (ИГХ) критерии, как толщина и объем эндометрия, наличие его слоистости, уровень эндометриальной экспрессии, соотношение рецепторов к эстрогенам и прогестерону, достаточная продукция лейкемия ингибирующего фактора (ЛИФ), интегрина $\alpha v \beta 3$ и уровень экспрессии гена NOXA-10 в эндометрии [2].

В дополнение к существующим способам оценки морфофункционального состояния эндометрия наше внимание привлекла методика компрессионной соноэластографии, основанная на различной упругости нормальной и патологически измененной ткани. Данный подход уже применяется для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений эндометрия [3]. Значение эластографии в комплексном изучении состояния восприимчивости эндометрия требует уточнения.

Кроме этого, при ГЭ ранее не изучались ИГХ-экспрессия поверхностного маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток (ЭМСК) SUSD2 в различных слоях эндометрия и клеточная плотность (КП) стромы эндометрия. Известно, что поверхностный маркер SUSD2 (суши домен) используется для выделения ЭМСК из ткани эндометрия, а сами ЭМСК играют важнейшую роль в регенерации эндометрия и формировании его рецептивности [4, 5].

До настоящего времени критерии рецептивности тонкого эндометрия, учитывающие комплексную оценку вышеперечисленных эхо-структурных параметров и экспрессию в различных слоях эндометрия биомолекулярных маркеров, разработаны недостаточно.

Цель исследования — комплексная оценка УЗИ-структурных и ИГХ особенностей эндометрия при МБ у пациенток с ГЭ.

Материал и методы

Проведено УЗИ и ИГХ обследование 98 женщин в возрасте от 20 до 43 лет. Все они были разделены на 2 группы: пациентки с ГЭ, страдающие бесплодием (основная группа) — 75 женщин; соматически здоровые фертильные женщины без нарушений репродуктивной системы (контрольная группа) — 23 женщины. Достоверных различий по возрасту в группах не выявлено.

Всем женщинам на 20—22-е сутки менструального цикла выполняли 3D УЗИ и пайпель-биопсию эндометрия. УЗИ матки проводили на аппарате 3D/4D УЗИ Voluson E8 (США). Использовали несколько последовательных режимов эхо-сканирования. Вначале с целью оценки морфофункционального состояния матки проводили эхографию в двухмерном серошкальном и доплерографическом режимах с использованием стандартной схемы анализа нормы и па-

тологии трансабдоминальным и трансвагинальным доступом.

Компрессионная соноэластография эндометрия выполнена у 32 женщин: 20 пациенток с ГЭ и 12 здоровых женщин. Определение жесткости эндометрия проводили после стандартного УЗИ-исследования с использованием внутрисполостного трансвагинального датчика. В момент исследования на экране аппарата отображались две картинки: на одной — режим серой шкалы, на другой — данные соноэластографии. При стабилизации максимально окрашенной цветом эластографической карты в цветовом окне переходили к качественной визуальной характеристике эластограммы.

Нами был использован тип цветовой эластографической карты, при котором происходило окрашивание более жестких структур в синий цвет, наименее жестких — в красный. Различные оттенки желто-зеленого цвета давали ткани с промежуточной жесткостью. Необходимое время для стабилизации цветовой эластографической карты составляло около 4 с.

Биопсийный материал эндометрия обрабатывали по стандартной (спирты-ксилол-парафиновая среда) методике. С парафиновых блоков делали срезы толщиной 3 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Определение величины КП стромы эндометрия проводили с помощью программы Digimizer (Version 5.6.0). Для количественной оценки КП подсчитывали число клеток стромы в каждом из 4 анализируемых квадратов в различных местах скана окрашенного микропрепарата эндометрия при увеличении 200 с последующим нормированием полученных значений на 1 см² площади этих квадратов. ИГХ-окрашивание биопсийного материала эндометрия для последующего анализа экспрессии биомолекулярных маркеров выполняли с использованием первичных антител к эстрогеновому рецептору α ($\text{ER}\alpha$), рецептору для прогестерона, интегрину $\alpha_v\beta_3$, ЛИФ, гену *HOXA-10* и маркеру ЭМСК SUSD2. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител Uno Vue (DBS, США). Для морфометрического исследования микропрепараты сканировали, затем проводили оценку 4 полей зрения, соответствующих объективу 20 с разрешением 1920×1080 пикселей микроскопа Leica с цифровой камерой Levenhuk C-Series. Экспрессию изучаемых маркеров в железах и строме

эндометрия автоматически определяла программа Aperio Image Scope.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета статистических программ STATISTICA 10.0. Для проверки наличия либо отсутствия нормального распределения признаков использовали тест Колмогорова — Смирнова и критерий Шапиро — Уилка. Данные описательной статистики указывали в виде медианы (Me) и квартилей (процентиль 25 % — q_1 ; процентиль 75 % — q_3). Для сравнения двух выборок применяли двусторонний тест Манна — Уитни. Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При УЗИ-исследовании у 61 (81,3 %) пациентки с ГЭ тонкий эндометрий характеризовался неоднородной сонографической структурой в отличие от здоровых женщин контрольной группы, у которых неоднородность структуры эндометрия отмечалась в 7 (30,4 %) случаях ($\chi^2=21,47$; $p < 0,001$). Трехслойный паттерн структуры эндометрия выявили у большинства (87,0 %) обследованных женщин контрольной группы и лишь у 30,7 % пациенток основной группы ($\chi^2=22,65$; $p < 0,001$). Эти результаты согласуются с данными литературы [2, 6].

Толщина эндометрия (М-эхо) у пациенток с ГЭ из основной группы составила 5,65 [4,7; 6,2] мм против 11,7 [9,6; 13,1] мм в контрольной группе ($p=0,000$). Объем эндометрия у пациенток из основной группы составил 2,55 [2,15; 3,24] см³ против 9,8 [5,1; 11,9] см³ в контрольной группе ($p=0,000$). Этот маркер появился в клинической практике относительно недавно как новый информативный предиктор ответа эндометрия на гормональную терапию. Э. Ковачев и соавт. установили, что при объеме эндометрия менее 2 см³ перенос эмбриона в циклах ЭКО характеризовался низкой восприимчивостью к имплантации [7].

В нашем исследовании как у здоровых женщин, так и у пациенток с ГЭ отмечено наличие сильной положительной корреляционной связи толщины эндометрия с его объемом. Однако при ГЭ эта взаимосвязь оказалась менее выраженной: $r=0,928$ против $r=0,779$ соответственно ($p < 0,05$).

Средние значения величины КП стромы эндометрия у женщин из основной и контрольной групп составили 4,5 [3,85; 6,3] и 3,9 [3,17; 4,3] соответственно ($p=0,014$). Е. Л. Казачков и соавт. отмечали увеличение КП стромы эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом, который также может сопровождаться ГЭ [8]. Для объяснения возможной причины увеличения КП стромы эндометрия представляет интерес установленный в нашем исследовании факт наличия положительной корреляционной связи средней силы между величиной КП стромы эндометрия и ИГХ-экспрессией гена *HOXA-10* в строме эндометрия ($r=0,44$; $p=0,012$). Как известно, ген *HOXA-10* может влиять на процессы пролиферации и созревания эндометрия [9].

По данным компрессионной УЗИ-эластографии у 12 (60,0 %) пациенток с ГЭ качественные значения эластичности эндометрия приближались к характеристикам миометрия, что не всегда позволяло четко отслеживать границу между слоями (рис. 1, цв. вклейка).

У 9 (75,0 %) женщин из контрольной группы отмечали менее выраженную жесткость эндометрия, а граница с миометрием прослеживалась достаточно четко (рис. 2, цв. вклейка).

В эндометрии у 6 (27,3 %) обследованных пациенток с ГЭ на фоне синего цвета определяли светло-синие вкрапления или вкрапления зеленого цвета на синем фоне (рис. 3, цв. вклейка).

В целом при ГЭ отмечали более выраженную жесткость эндометрия, чем у здоровых женщин из контрольной группы ($\chi^2=14,05$; $p < 0,001$).

ЭР α определяли у пациенток с ГЭ как в клетках стромы, так и в железистых клетках эндометрия. Известно, что во время, предшествующее имплантации, концентрация ЭР α в слизистой оболочке матки зависит от периода фазы секреции. Эстрогены в этот промежуток времени способны оказывать только модулирующее влияние на генную экспрессию, обусловленную прогестероном [10]. Отмеченные нами статистически значимые различия ИГХ-экспрессии ЭР α , интегрин $\alpha v \beta 3$, ЛИФ, гена *HOXA-10* и поверхностного маркера ЭМСК SUSD2 в строме и железах эндометрия у пациенток с ГЭ и женщин из контрольной группы представлены в таблице.

Характерно, что в строме эндометрия всех обследованных женщин маркер ЭМСК SUSD2 выявляли преимущественно вблизи сосудов (рис. 4, цв. вклейка).

Результаты ИГХ-исследования экспрессии маркеров «окна имплантации» в эндометрии пациенток с ГЭ и здоровых женщин

Маркер	Основная группа	Контрольная группа	p
ЭР α в строме	0,02 [0,00; 0,06]	0,01 [0,00; 0,02]	<0,05
ЭР α в железах	0,04 [0,01; 0,21]	0,01 [0,00; 0,02]	<0,05
ПР в строме	0,16 [0,05; 0,33]	0,12 [0,02; 0,22]	>0,05
ПР в железах	0,15 [0,01; 0,28]	0,08 [0,01; 0,13]	>0,05
ПР/Эр α в строме	13,32 [8,77; 19,13]	3,88 [1,98; 4,22]	>0,05
ПР/Эр α в железах	3,11 [1,46; 4,78]	3,08 [1,78; 3,31]	>0,05
Интегрин $\alpha\nu\beta 3$ в строме	0,01 [0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,05]	<0,05
Интегрин $\alpha\nu\beta 3$ в железах	0,03 [0,01; 0,08]	0,07 [0,02; 0,16]	<0,05
ЛИФ в строме	0,17 [0,07; 0,32]	0,215 [0,06; 0,28]	<0,05
ЛИФ в железах	0,18 [0,11; 0,34]	0,27 [0,17; 0,41]	<0,05
Ген <i>HOXA-10</i> в строме	0,785 [0,49; 0,93]	0,47 [0,28; 0,665]	<0,05
Ген <i>HOXA-10</i> в железах	0,58 [0,38; 0,70]	0,30 [0,16; 0,38]	<0,05
SUSD2 в строме	0,02 [0,01; 0,04]	0,03 [0,01; 0,08]	<0,05
SUSD2 в железах	0,18 [0,09; 0,26]	0,44 [0,26; 0,55]	<0,05

Примечание: ПР — прогестерон; p — достоверность различий показателей в основной и контрольной группах.

В доступной литературе нами не были найдены данные, характеризующие величину экспрессии поверхностного маркера ЭМСК SUSD2 в железах и строме эндометрия при ГЭ. Наличие отрицательной корреляционной связи средней силы величины экспрессии гена *HOXA-10* с экспрессией поверхностного маркера ЭМСК SUSD2 как в железах, так и в строме эндометрия у пациенток с ГЭ ($r = -0,36$ и $r = -0,48$ соответственно; $p < 0,05$) позволяет предполагать следствие или компенсаторный механизм существующих взаимосвязанных репродуктивных нарушений.

Выводы

1. По данным 3D УЗИ органов малого таза у пациенток с ГЭ и МБ толщина эндометрия и его объем статистически значимо меньше, чем у фертильных женщин из контрольной группы, чаще отмечается неоднородность его структуры и отсутствие слоистости, а величина объема эндометрия чаще не соответствует его толщине. У большинства пациенток с МБ при ГЭ жесткость эндометрия выше аналогичного показателя у здоровых фертильных женщин.

2. При сравнении с контрольной группой здоровых женщин у пациенток с ГЭ отмечается повышение ИГХ-экспрессии как в железах, так и в строме эндометрия ER α и гена *HOXA-10* при одновременном снижении экспрессии в железах и строме эндометрия интегрин $\alpha\nu\beta 3$, ЛИФ и поверхностного маркера ЭМСК SUSD2. Для локализации ЭМСК в строме эндометрия характерно периваскулярное расположение. По данным морфометрического исследования био-

псийного материала при ГЭ отмечается увеличение КП стромы эндометрия.

3. Выявленные особенности УЗИ-структуры и ИГХ-экспрессии биомолекулярных маркеров могут использоваться в качестве критериев эндометриальной рецептивности при МБ у пациенток с ГЭ.

Контактная информация:

Царева Наталия Владимировна — врач-акушер-гинеколог. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Кузнецова И. В., Землина Н. С., Рашидов Т. Н., Коваленко М. А. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения. *Акушерство и гинекология*. 2015; 1: 42—50.
- Пономаренко К. Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66(4): 90—7.
- Зубарев А. В. Эластография — инновационный метод поиска рака различных локализаций. *Поликлиника*. 2009; 4: 32—7.
- Masuda H., Anwar S. S., Buhring H. J. et al. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells. *Cell Transplant*. 2012; 21: 2201—14.
- Макаренко Т. А., Нукифорова Д. Е. Современные возможности в лечении синдрома Ашермана. *РМЖ*. 2016; 5: 1001—4.
- Chen S., Wu F., Luo C. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2010; 24: 30.
- Ковачев Э., Ганчев Ж., Чернева С. и др. Измерение объема эндометрия и толщины эндометрия для оценки восприимчивости эндометрия при вспомогательных репродуктивных технологиях. *Акушерство и гинекология (София)*. 2005; 44(2): 27—33.
- Казачков Е. Л., Воропаева Е. Е., Казачкова Э. А. и др. Структурные изменения эндометрия у женщин

с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза. Пермский мед. журнал. 2009; 26(4): 95—101.

9. Парамонова Н. Б., Коган Е. А., Колотовкина А. В., Бурменская О. В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. Архив патологии. 2018; 80(3): 11—8.

10. Крылова Ю. С., Шарфи Ю. Н. Иммуногистохимические критерии имплантационной восприимчивости эндометрия. Молекулярная медицина. 2014; 5: 24—8.

REFERENCES

1. Kuznecova I. V., Zemlina N. S., Rashidov T. N., Kovalenko M. A. Thin Endometrial Problem and Possible Solutions. *Akusherstvo i ginekologija*. 2015; 1: 42—50. [(in Russian)]

2. Ponomarenko K. Yu. Endometrial receptivity in women with reproductive disorders. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2017; 66(4): 90—7. [(in Russian)]

3. Zubarev A. V. Elastography is an innovative method for finding cancer of various localizations. *Poliklinika*. 2009; 4: 32—7. [(in Russian)]

4. Masuda H., Anwar S. S., Buhring H. J. et al. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells. *Cell Transplant*. 2012; 21: 2201—14.

5. Makarenko T. A., Nikiforova D. E. Current possibilities in the treatment of Asherman syndrome. *RMZh*. 2016; 5: 1001—4. [(in Russian)]

6. Chen S., Wu F., Luo C. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2010; 24: 30.

7. Kovachev E., Ganchev Zh., Cherneva S. i dr. Measuring endometrial volume and endometrial thickness to assess endometrial susceptibility in assisted reproductive technologie. *Akusherstvo i ginekologiya (Sofiya)*. 2005; 44(2): 27—33. [(in Russian)]

8. Kazachkov E. L., Voropaeva E. E., Kazachkova E. A. i dr. Structural changes in endometrium in women with early pregnancy failure of infectious-inflammatory genesis. *Permskiy med. zhurnal*. 2009; 26(4): 95—101. [(in Russian)]

9. Paramonova N. B., Kogan E. A., Kolotovkina A. V., Burmenskaya O. V. Morphological and molecular biological signs of impaired endometrial receptivity in infertility of women suffering from external genital endometriosis. *Arkhiv patologii*. 2018; 80(3): 11—8. [(in Russian)]

10. Krylova Yu. S., Sharfi Yu. N. Immunohistochemical criteria for endometrial implantation susceptibility. *Molekulamaya medicina* 2014; 5: 24—8. [(in Russian)]

Поступила 15.02.2022.

Принята к печати 25.03.2022.



С. А. КРАСНЫЙ, Н. А. КОЗЛОВСКАЯ, Н. А. АРТЕМОВА

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОЙ ЛИМФЕДЕМЫ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Цель исследования. Разработка методики интраоперационной профилактики постмастэктомической лимфедемы у пациенток с местнораспространенным раком молочной железы (РМЖ).

Материал и методы. В исследование включены 176 пациенток с IIIB—IIIC стадиями РМЖ (90 — основная группа и 86 — контрольная). Группы были сопоставимы по основным клинико-биологическим показателям.

Результаты. Разработана хирургическая методика лимфодиссекции для профилактики постмастэктомической лимфедемы у пациенток с местнораспространенным РМЖ. Ее применение не приводило к увеличению продолжительности оперативного вмешательства (в контрольной группе — $98,1 \pm 3,76$ мин, в основной — $98,1 \pm 2,18$ мин ($p=0,221$)), уменьшило длительность послеоперационной лимфорреи (в контрольной группе — $12,2 \pm 0,6$ сут, в основной — $10,1 \pm 0,5$ сут, $p=0,018$) и сроки госпитализации (в контрольной группе — $22,0 \pm 0,64$ сут, в основной — $19,9 \pm 0,63$ сут, $p=0,025$).

В основной группе выявлен 21 случай вторичного постмастэктомического отека ($23,3 \pm 4,5$ %), в контрольной — 36 ($41,9 \pm 5,3$ %) ($p=0,009$). У пациенток, включенных в исследование, зарегистрирована лимфедема только I и II степеней тяжести. В контрольной группе лимфедема верхней конечности II степени ($55,6 \pm 8,3$ %) выявлялась чаще ($p=0,049$), чем в основной — $28,6 \pm 9,9$ %. Отмечено также улучшение результатов общей 5-летней выживаемости пациенток, у которых применялась разработанная хирургическая методика (контрольная группа — $60,3 \pm 5,4$ %, основная — $74,3 \pm 4,7$ %, ($p=0,047$)).

Заключение. Разработанная методика интраоперационной профилактики постмастэктомической лимфедемы у пациенток с местнораспространенным РМЖ позволила снизить частоту развития и степень тяжести лимфедемы, а также улучшить выживаемость пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, лечение, постмастэктомическая лимфедема, степень выраженности, выживаемость.

Objective. To develop a technique for intraoperative prevention of postmastectomy lymphedema in patients with locally advanced breast cancer.

Materials and methods. The study included 176 patients with IIIB–IIIC stages of breast cancer (90 of the main group and 86 of the control group). The groups were comparable in terms of the main clinical and biological parameters.

Results. A surgical technique of lymph node dissection has been developed for the prevention of postmastectomy lymphedema in patients with locally advanced breast cancer. Its application didn't lead to an increase of surgical intervention duration (in the control group — 98.1 ± 3.76 minutes, in the main group — 98.1 ± 2.18 minutes ($p=0.221$)), it reduced the duration of postoperative lymphorrhea (in the control group — 12.2 ± 0.6 days, in the main group — 10.1 ± 0.5 days, $p=0.018$) as well as the terms of hospitalization of patients (in the control group — 22.0 ± 0.64 days, in the main group — 19.9 ± 0.63 days, $p=0.025$).

21 cases of secondary post-mastectomy edema were revealed in the main group (23.3 ± 4.5 %) and 36 cases — in the control group (41.9 ± 5.3 %) ($p=0.009$). The lymphedema of I and II degree of severity only was registered in patients included in the study. In the control group, lymphedema of the upper limb of II degree (55.6 ± 8.3 %) was recorded more frequently ($p=0.049$) than in the main group — 28.6 ± 9.9 %. There was also an improvement in the results of the overall 5-year survival in patients having been undergone the developed surgical technique (control group — 60.3 ± 5.4 %, main — 74.3 ± 4.7 %), ($p=0.047$).

Conclusion. Thus, the technique for intraoperative prevention of postmastectomy lymphedema in patients with locally advanced breast cancer has been developed, it also reduced the incidence and severity of lymphedema as well as improved patient survival.

Key words: breast cancer, treatment, postmastectomy lymphedema, severity, survival.

HEALTHCARE. 2022; 6: 16—20.

MEDICAL PREVENTION OF POSTMASTECTOMY LYMPHEDEMA
IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

S. A. Krasny, N. A. Kazlouskaya, N. A. Artemova

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре (без учета базалиомы кожи) заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Республики Беларусь и составляет 22,8 %, а среди женщин трудоспособного возраста — 27,4 %. Заболеваемость РМЖ постоянно увеличивается, в 2019 г. она составила 97,9 на 100 000 женского населения (грубый интенсивный показатель) [1].

Современные методы лечения пациенток, страдающих РМЖ, способны обеспечить длительную ремиссию и продолжительность жизни. Вместе с тем, последствия тотальной лимфодиссекции, усугубленные явлениями постлучевого фиброза и влиянием системных лекарственных воздействий, приводят к формированию вторичного постмастэктомического отека верхней конечности, ухудшающего качество жизни значительной части пациенток этой категории на протяжении всей жизни после завершения специального лечения [2].

По данным различных авторов, постмастэктомическая лимфедема регистрируется от 15,9 % случаев при выполнении только хирургического вмешательства с селективной лимфодиссекцией до 90 % у женщин, которые получали комплексное лечение [3, 4]. К числу последних относятся пациентки с III стадией заболевания (местнораспространенный РМЖ). У них уже в раннем послеоперационном периоде происходит реализация влияния таких факторов, как нарушение нормальных анатомо-физиологических структур вследствие удаления лимфатических узлов подмышечно-подключично-подлопаточной зоны и, соответственно, перераспределение лимфооттока на другие лимфатические коллекторы, не позволяющие обеспечить полную функциональную компенсацию. Вкупе с увеличением артериального притока к верхней конечности, являющимся следствием операционной травмы, давлением отечных мягких тканей на сосудисто-нервный пучок, неспособностью венозного русла транспортировать избыточную жидкость в лимфатические структуры это приводит к нарастающей несостоятельности лимфовенозного оттока [5]. Острые воспалительные процессы в раннем послеоперационном периоде и хроническое вялотекущее воспаление с эпизодами рецидивов на протяжении всей жизни пациентки значительно уменьшают резервные возможности остав-

шихся функционально сохранных лимфатических структур. В процессе выполнения адъювантного лечения к операционной травме присоединяется влияние процессов фибрирования тканей в проекции сосудисто-нервного пучка в результате лучевой терапии, что вызывает экстравазационную компрессию подключичной вены и ее притоков. Цитостатическая терапия и длительный прием эндокринных препаратов приводят к реализации таких терапиезависимых рисков, как гиперкоагуляция, ухудшение микроциркуляции, нарушение электролитного обмена и ремоделирования сосудистой стенки [6, 7, 8]. Необходимость селективного подхода к каждой конкретной пациентке затрудняет выработку единого алгоритма лечения постмастэктомической лимфедемы. Консервативные методики эффективны на ранних этапах заболевания, а их роль в комплексном лечении состоит в профилактике прогрессирования отека [9]. Реконструктивная хирургия (создание лимфовенозных и лимфонодулярных анастомозов) этого заболевания является высокотехнологичной, материально затратной и индивидуализированной сферой. У онкологических пациенток применение этих методик ограничено вторичными трофическими изменениями тканей, снижающими адаптацию и последующее функционирование созданных анастомозов. Для выполнения подобных операций необходим соответствующий уровень подготовки специалистов и использование высокотехнологичной аппаратуры. Операции резекционного типа показывают низкую эффективность в отдаленном периоде [10]. Все это обуславливает необходимость поиска универсальной методики, направленной не на лечение состоявшейся постмастэктомической лимфедемы, а ее профилактики. Одним из способов решения данной проблемы и целью нашего исследования явилась разработка методики интраоперационной профилактики постмастэктомической лимфедемы у пациенток с местнораспространенным РМЖ.

Материал и методы

В исследование включены 176 пациенток с местнораспространенным РМЖ IIIB—IIIC стадий. Всем женщинам проведено комплексное лечение, включающее системные лекарственные цитостатические и гормональные воздействия в зависимости от молекулярно-биологических

характеристик опухоли, и послеоперационный курс лучевой терапии. Различия в лечении пациенток заключались в методике оперативного вмешательства. У пациенток контрольной группы (86 женщин) выполнялась стандартная мастэктомия, в основной группе (90 женщин) использована разработанная хирургическая методика. Критериями оценки эффективности лечения служила частота появления и степень выраженности вторичной лимфедемы верхней конечности, непосредственные и отдаленные результаты лечения пациенток. Группы были сопоставимы по основным клинико-биологическим параметрам (табл. 1).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью компьютерного пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 23). Математическая обработка данных включала проверку нормальности распределения количественных показателей в выборке с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. При изучении статистических различий в группах использованы методы непараметрической статистики. Анализ отдаленных результатов лечения проведен на основе показателей общей и скорректированной выживаемости. Критерий LogRank применялся при сравнении двух кривых выживаемости. Значимыми признаны различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В рандомизированном клиническом исследовании разработана новая хирургическая методика, направленная на профилактику постмастэктомической лимфедемы у пациенток с местнораспространенным РМЖ.

Этап мобилизации молочной железы выполнялся стандартно: окаймляющими разрезами отсекалась кожа, сепарировались кожные лоскуты, молочная железа отделялась от грудной стенки. Дальнейший ход операции отличался

от существующей. После выделения кожных лоскутов и мобилизации молочной железы от грудной стенки вместе с фасцией большой грудной мышцы этап регионарной лимфаденэктомии начинался с удаления клетчатки подключичной области. Для этого визуализировалась борозда Лисфранка, разделяющая большую грудную мышцу на грудинно-реберную и ключичную части, выполнялось их механическое разделение и удаление ключичной части (рис. 1а, цв. вклейка). В образовавшемся «окне» выделялась и иссекалась ключично-грудная фасция. Подключичные сосуды очищали от клетчатки с лимфатическими узлами в дистальном направлении (рис. 1 б, цв. вклейка). Подключичную клетчатку низводили под грудными мышцами и удаляли единым блоком вместе с клетчаткой подмышечно-подлопаточной зоны, межмышечной клетчаткой и молочной железой (рис. 1 в, цв. вклейка).

Поскольку при использовании разработанной методики оперативное вмешательство дополнялось этапом резекции большой грудной мышцы, проведена оценка влияния этой манипуляции на продолжительность выполнения оперативного вмешательства. Сравнивалась продолжительность операции с модифицированной лимфодиссекцией и стандартной мастэктомией с подмышечно-подлопаточно-подключичной лимфодиссекцией.

Проведенный анализ показал, что использование разработанной методики не увеличивает длительность оперативного вмешательства. Среднее время операции в контрольной группе составило $98,1 \pm 3,76$ мин, в основной — $98,1 \pm 2,18$ мин ($p = 0,221$).

Ввиду того, что удаление ключичной части большой грудной мышцы являлось дополнительным травмирующим компонентом оперативного вмешательства, оценивалось влияние новой методики на возможные послеоперационные

Таблица 1

Характеристика пациенток с РМЖ

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Возраст, лет	31—68	29—70	0,415
Сопутствующая патология	90,0 %	84,9 %	>0,05
Стадия заболевания IIIB	55,6 %	51,2 %	0,560
Стадия заболевания IIIC	44,4 %	48,8 %	
Молекулярно-биологический тип опухоли:			0,667
люминальный	65,6 %	65,1 %	
трипленегативный	15,6 %	19,8 %	
Her 2/ neu score + (нелюминальный)	18,8 %	15,1 %	

осложнения, увеличивающие сроки заживления послеоперационной раны и, соответственно, длительность госпитализации пациентки. Критерием оценки послужила длительность послеоперационной лимфореи, лимитирующей возможность удаления активных дренажей и перевод пациентки на амбулаторный этап лечения.

В контрольной группе средняя продолжительность послеоперационной лимфореи составила $12,2 \pm 0,6$ сут, в основной — $10,2 \pm 0,5$ сут ($p=0,018$). Средняя длительность госпитализации за счет этого сократилась с $22,0 \pm 0,64$ сут в контрольной группе до $19,9 \pm 0,63$ сут в основной ($p=0,025$).

В результате проведенного исследования были получены статистически значимые различия в частоте и степени выраженности вторичной лимфедемы верхней конечности в основной и контрольной группах. В группе контроля (стандартная методика оперативного вмешательства) вторичная лимфедема верхней конечности выявлена у 36 ($41,9 \pm 5,3$ %) пациенток, в основной (разработанная методика) — у 21 ($23,3 \pm 4,5$ %), ($p=0,009$). У пациенток, включенных в исследование, зарегистрирована лимфедема только I и II степеней. В контрольной группе лимфедема верхней конечности II степени выраженности ($55,6 \pm 8,3$ %) регистрировалась статистически значимо чаще ($p=0,049$), чем в основной — $28,6 \pm 9,9$ %.

Лимфедема у женщин, включенных в исследование, регистрировалась в сроки от 2 до 36 мес. Отмечена разница между группами по срокам возникновения лимфедемы. Вторичная лимфедема статистически значимо чаще ($p<0,001$) возникала в более ранние сроки у пациенток контрольной группы по сравнению с основной (табл. 2).

В сроки до 12 мес наблюдения после операции вторичная лимфедема зарегистрирована у 83,3 % пациенток контрольной группы и у 28,6 % — основной.

Для изучения влияния новой методики на отдаленные результаты лечения оценивали показатель общей и скорректированной выжи-

ваемости. Медиана наблюдения за пациентками, вошедшими в контрольную группу, составила 77,0 мес (95 % ДИ (71,5—82,5)), в основную — 82,0 (95 % ДИ (74,3—89,7)).

Получено статистически значимое улучшение показателей общей выживаемости у пациенток основной группы, у которых оперативное вмешательство проводилось с использованием разработанной методики ($p=0,047$) (рис. 2, цв. вклейка).

Общая 5-летняя выживаемость пациенток контрольной группы составила $60,3 \pm 5,4$ %, основной — $74,3 \pm 4,7$ %.

Можно предположить, что увеличение общей выживаемости в основной группе связано с повышением радикализма выполняемого оперативного вмешательства. Улучшение доступа к подключичным сосудам позволяет более тщательно осуществлять удаление клетчатки с метастатически измененными лимфатическими узлами, что в свою очередь увеличивает объем циторедукции, позволяет адекватно определить показатель N при стадировании и, соответственно, выработать оптимальную тактику адъювантного лечения.

Скорректированная выживаемость пациенток хотя и была выше в основной группе, однако различия статистической значимости не достигли ($p=0,090$) (рис. 3, цв. вклейка).

Скорректированная 5-летняя выживаемость пациенток контрольной группы составила $65,5 \pm 5,3$ %, основной — $77,7 \pm 4,5$ %.

Выводы

1. Разработанная методика интраоперационной профилактики постмастэктомической лимфедемы у пациенток с местнораспространенным РМЖ не увеличивает время выполнения операции (среднее время операции составило $98,1 \pm 3,76$ мин) по сравнению со стандартной мастэктомией ($98,1 \pm 2,18$ мин), ($p=0,221$) и позволяет сократить длительность госпитализации пациенток на 2,1 сут ($p=0,025$).

2. Частота появления постмастэктомической лимфедемы снизилась с 41,9 % в контрольной

Таблица 2

Сроки возникновения вторичной постмастэктомической лимфедемы у женщин с РМЖ

Срок возникновения	Контрольная группа	Основная группа	p
Медиана	6,0	15,0	<0,001
До 12 мес	30 (83,3 %)	6 (28,6 %)	<0,001
12 и более мес	6 (16,7 %)	15 (71,4 %)	

группе до 23,3 % в основной при использовании новой хирургической методики ($p=0,009$), при этом отмечено также уменьшение степени выраженности лимфедемы ($p=0,049$).

3. Отдаленные результаты лечения пациентов свидетельствуют о том, что применение методики интраоперационной профилактики вторичного лимфатического отека верхней конечности улучшает результаты общей выживаемости ($p=0,047$).

Контактная информация:

Красный Сергей Анатольевич — академик НАН Беларуси, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский р-н, Минская обл. Сл. тел. +375 17 389-96-11.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. А. К.
Набор и обработка материала: Н. А. К.
Статистическая обработка данных: Н. А. К., Н. А. А.
Написание текста: Н. А. К., Н. А. А.
Редактирование: С. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010—2019 гг. / Ред. С. Л. Полякова. Минск: Национальная библиотека Беларуси. 2021. 298 с.
2. Dunne M., Keenan K. Late and long-term sequelae of breast cancer treatment. *Am. J. Nurs.* 2016; 116 (6): 36—45.
3. Стаханов М. Л., Вельшер Л. З., Савин А. А. Постмастэктомический синдром: патогенез, классификация. *Рос. онколог. журн.* 2006; 1: 24—32.
4. Pereira R., Koifman R. J., Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *Breast.* 2017; 36: 67—73.
5. Шляхтунов Е. А., Луд Н. Г. Состояние артериального кровотока верхней конечности в процессе хирургического лечения рака молочной железы. *Новости хирургии.* 2008; 16 (4): 77—85.
6. Козловский В. И., Акуленок А. В. Оценка нарушений адгезии и агрегации лейкоцитов и возможности прогнозирования осложнений у больных артериальной гипертензией. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды IV Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 18—19 мая 2006 г. / ВГМУ; редкол.: Г. И. Сидоренко [и др.]. Витебск; 2006: 146—9.
7. Sideras K., Schaefer P. L., Okuno S.H. et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 758—67.
8. Ridner S. H., Dietrich M. S., Stewart B. R. et al. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer.* 2011; 19(6): 853—7.
9. Малинин А. А. Современная концепция тактики консервативного и сочетанного лечения лимфедемы конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2005; 11(2): 61—9.
10. Макарова Н. П., Ермолаев В. Л. Эволюция взглядов на лечение лимфедемы. *Вестник Уральского государственного медицинского университета.* 2006; 1—2: 92—101.

REFERENCES

1. Oceanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. and others. *Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of the data of the Belarusian Chancellor-Register for 2010—2019 / Ed. S. L. Polyakov. Minsk: National Library of Belarus. 2021: 298 p. (in Russian).*
2. Dunne M., Keenan K. Late and long-term sequelae of breast cancer treatment. *Am. J. Nurs.* 2016; 116 (6): 36—45.
3. Stakhanov M. L., Velsher L. Z., Savin A. A. Postmastectomy syndrome: pathogenesis, classification. *Ros. Oncol. Journ.* 2006; 1: 24—32 (in Russian).
4. Pereira R., Koifman R. J., Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *Breast.* 2017; 36: 67—73.
5. Shlyakhtunov E. A., Lud N. G. State of upper extremity arterial blood flow during surgical treatment of breast cancer. *Novosti khirurgii.* 2008; 16 (4): 77—85 (in Russian).
6. Kozlovsky V. I., Akulenok A. V. Assessment of leukocyte adhesion and aggregation disorders and the possibility of predicting complications in patients with arterial hypertension. *Endothelial dysfunction: experimental and clinical studies: works of the IV International. scientific.-prakt. conf., Vitebsk, May 18—19, 2006/VSMU; Editorial: G. I. Sidorenko [and others]. — Vitebsk; 2006: 146—149 (in Russian).*
7. Sideras K., Schaefer P. L., Okuno S. H. et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 758—67.
8. Ridner S. H., Dietrich M. S., Stewart B. R. et al. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer.* 2011; 19(6): 853—7.
9. Malinin A. A. Modern concept of tactics of conservative and combined treatment of limb lymphedema. *Angiologia i sosudistaya khirurgia and vascular surgery.* 2005; 11(2): 61—9 (in Russian).
10. Makarova N. P., Ermolaev V. L. Evolution of views on lymphedema treatment. *Bulletin of the Ural State Medical University.* 2006; 1—2: 92—101 (in Russian).

Поступила 11.04.2022.

Принята к печати 29.04.2022.



А. В. СТРОЦКИЙ

СИМПТОМЫ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН. УРЕТРАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Приведено подробное описание одного из проявлений симптомов нижних мочевых путей у женщин — уретрального синдрома (уретрального болевого синдрома). Это возникновение рецидивирующей эпизодической уретральной боли обычно при мочеиспускании, с учащением в дневное время и nocturiей, диспареунией при отсутствии доказанной инфекции мочевых путей или другой очевидной патологии. В качестве возможных причин были исследованы инфекция, воспаление парауретральных желез, ранний интерстициальный спазм уретры, стеноз уретры, дефицит эстрогена в слизистой оболочке уретры и психогенные заболевания. Конечным итогом воздействия этих факторов является нарушение барьерной функции уротелия дистальной части уретры, попадание мочи в подслизистый слой, развитие воспаления. Четкие критерии диагностики отсутствуют. Диагноз устанавливается методом исключения. Используются различные методы лечения, включая общие (питьевой режим, диета), антибиотики, альфа-адреноблокаторы, местный вагинальный эстроген, кортикостероиды, расширение уретры у женщин, средства защиты слизистой оболочки, иглоукалывание, антидепрессанты, психо- и физиотерапия. Нередко лечение носит характер метода проб и ошибок, о чем необходимо информировать пациентку.

Ключевые слова: уретральный синдром, уретральный болевой синдром, воспаление парауретральных желез, фибромиалгия, антибиотикотерапия, комбинированное лечение.

The article provides a detailed description of one of the manifestations of the symptoms of the lower urinary tract in women - urethral syndrome (urethral pain syndrome). This is the occurrence of recurrent episodic urethral pain, usually with urination, with increased daytime frequency and nocturia, dyspareunia in the absence of proven urinary tract infection or other obvious pathology. Infection, inflammation of the paraurethral glands, early interstitial urethral spasm, urethral stenosis, estrogen deficiency in the urethral mucosa, and psychogenic illness have been investigated as possible causes. The end result of the impact of these factors is a disorder of the barrier function of the urothelium of the distal part of the urethra, the ingress of urine into the submucosa, and the development of inflammation. There are no clear diagnostic criteria. The diagnosis is established by exclusion. Various treatment methods are used, including general (drinking regimen, diet), antibiotics, alpha-blockers, topical vaginal estrogen, corticosteroids, female urethral dilation, mucosal protection, acupuncture, antidepressants, psycho- and physical therapy. Often the treatment is in the nature of a trial and error method, which must be informed to the patient.

Key words: urethral syndrome, urethral pain syndrome, inflammation of the paraurethral glands, fibromyalgia, antibiotic therapy, combined treatment.

HEALTHCARE; 2022; 6: 21—27.

SYMPTOMS OF THE LOWER URINARY TRACT IN WOMEN. URETHRAL SYNDROME

A. V. Strotsky

Нижние мочевые пути у людей предназначены для накопления и периодической эвакуации мочи. В разные периоды жизни эти процессы происходят по-разному и при нормальном функционировании они обеспечивают комфортное существование организма. После рождения освобождение мочевого пузыря от накопленной мочи (мочеиспускание) у ребенка осуществляется рефлекторно, пусковым моментом для этого служит степень заполнения мочевого пузыря. При достижении физиологической емкости импульс от барорецепторов достигает спинального центра мочевого пузыря, передается на передние рога спинного мозга, а затем на сфинк-

теры мочевого пузыря, расслабляя их, и на детрузор, вызывая его сокращение. Таким образом, сам мочевой пузырь, вернее, степень его заполнения, в этом возрасте определяет частоту мочеиспускания, которая коррелирует при отсутствии патологии с величиной суточного диуреза: чем больше диурез, тем чаще ребенок мочится. Позывы к мочеиспусканию и сознательное управление частотой мочеиспускания в этом возрасте не существуют.

Этот безусловный рефлекс опорожнения мочевого пузыря становится контролируемым, когда ребенка приучают к горшку путем принудительного высаживания по времени,

что сопровождается формированием коркового центра мочеиспускания в головном мозге и появлением ощущения позыва (переполнения мочевого пузыря). Нормальная физиологическая емкость мочевого пузыря для взрослого человека составляет 200—250 мл. Оценка появления позыва в сознании человека происходит в корковых центрах лобных долей и сопровождается возникновением тормозящих импульсов из коркового к спинальному центру в случае невозможности мочеиспускания, что не приводит к опорожнению мочевого пузыря. Так осуществляется контроль за мочеиспусканием, то есть безусловный рефлекс неконтролируемого сознанием мочеиспускания у новорожденных становится условным контролируемым.

Из представленной схемы условно-рефлекторного акта опорожнения мочевого пузыря у взрослых четко видны возможные расстройства мочеиспускания при различных видах нарушения звеньев этой цепочки. Становится понятным, что только заболеваниями мочевого пузыря нельзя объяснить всего многообразие дизурических расстройств, поскольку в их развитии могут принимать участие различные повреждения центров мочеиспускания и проводящих путей при заболеваниях нервной системы, дискоординация их деятельности, заболевания рядом расположенных органов.

Все разнообразие расстройств мочеиспускания объединено термином «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП), в понятие которого входят нарушения симптомов накопления мочевого пузыря, мочеиспускания и различные виды подтекания мочи после мочеиспускания. Симптомы накопления включают частоту, ноктурию, неотложность мочеиспускания, недержание мочи, а симптомы нарушения мочеиспускания — нерешительность или напряжение перед мочеиспусканием, медленную струю, прерывистость, расщепление или разбрызгивание струи мочи. Симптомы после мочеиспускания — это подтекание мочи и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. СНМП не являются характерными проявлениями какого-то одного заболевания, хотя первоначально термин использовался преимущественно для оценки клинических проявлений доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у мужчин. При сравнении частоты СНМП у мужчин и женщин старше 60 лет [1] оказалось,

что она несколько выше у мужчин — 62,9 %, а у женщин составляет 59,6 % ($p=0,004$). С возрастом это различие увеличивалось.

В 2021 г. Рабочая группа по выработке рекомендаций по диагностике и лечению урологических заболеваний Европейской ассоциации урологов (EAU) выделила в отдельный раздел нейрогенные женские СНМП [2]. Сочетание отдельных СНМП у женщин исторически объединяется в следующие клинические синдромы: гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), недостаточная активность мочевого пузыря — гипоактивный мочевой пузырь (UAB), синдром недержания мочи — стрессовый, urgentный и смешанный; ноктурия, дисфункциональное мочеиспускание и мочеполовые свищи. Пациенты с этими синдромами нередко объединяются в самостоятельные группы, для них разрабатываются алгоритмы обследования и лечения с участием неврологов, эндокринологов, акушеров-гинекологов.

Тем не менее эти синдромы не всегда включают все клинические проявления заболеваний, которые встречаются у пациентов. Описано состояние под названием уретральная боль [3], которое определяют как возникновение рецидивирующей эпизодической уретральной боли, обычно при мочеиспускании, с учащением в дневное время и ноктурией, при отсутствии доказанной инфекции или другой очевидной патологии. В 2002 г. Международное общество по удержанию мочи (ICS) определило терминологически это состояние [4] как уретральная болевая синдром (УБС). По мнению Н. Phillip и соавт., УБС является причиной более 5 млн обращений в урологические офисы США, а С. L. Parsons считал, что распространенность этого синдрома у взрослых женщин может достигать 20—30 % [5, 6]. Более раннее исследование в медицинской школе в Турции показало, что уретральная боль встречается не более, чем у 15 % обследованных женщин [7]. Отмечено, что большинство женщин с УБС были в возрасте 20—30 и 50—60 лет.

Появление перечисленных симптомов связывают с воспалением парауретральных желез (железы Скина), располагающихся в мягких тканях вдоль дистальных двух третей уретры. Разветвленные парауретральные железы у женщин, по мнению R. F. Gittes и R. M. Nakamura, подобны таковым в простате у мужчин, окрашиваются гистологически на простатоспецифический

антиген, могут воспаляться и являться источником злокачественного роста [8]. Свидетельством инфицирования и развития воспалительной реакции в этих железах является болезненность при пальпации передней стенки влагалища вдоль дистальной части мочеиспускательного канала, но получение отделяемого после массажа для микроскопического исследования не всегда возможно.

Предрасполагающими факторами для развития УБС могут являться стеноз уретры, инфекции, обнаруживаемые только в мочеиспускательном канале (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), стресс, невропатическая гиперчувствительность в конце и после мочеиспускания после перенесенной ИМП, а также аллергия, травматический половой акт, периуретральный фиброз и гипоестрогения. Предполагалось, что воспаление вызывалось кишечной палочкой, *S. saprophyticus* или *C. trachomatis*, но в титре менее 100 в 1 мл или лактобациллами и дифтероидами [9]. Однако это сомнительно, поскольку эти же авторы отметили, что у пациенток в моче отсутствовали полиморфноядерные лейкоциты, а лечение коамоксиклавом, к которому лактобациллы чувствительны, и фосфомицином, который на них не действует, сопровождалось одинаковыми результатами. При этом обращалось внимание на то, что частота обнаружения лактобацилл в уретре у здоровых женщин и с уретральным синдромом была одинаковой.

Вызывает интерес достаточно обоснованное мнение о значении эстрогенных рецепторов в слизистой оболочке уретры и мочевого пузыря в развитии УБС [10]. Высокоаффинные рецепторы эстрадиола были обнаружены у всех обследуемых женщин в уретре и у половины из них в мочевом пузыре в области треугольника Лъето [11]. Колебания уровня эстрогенов в различные периоды жизни женщины (во время менструального цикла, беременности, менопаузы), особенно понижение их уровня, приводят к атрофии уротелия, уменьшению кровотока в периуретральной соединительной ткани, повышению pH влагалища. В свою очередь нарушения целостности уротелия уретры на фоне относительного уменьшения эстрогенов заживляются медленнее, нарушается барьерная функция уротелия, калий вследствие его высокого содержания в моче попадает в подслизистый слой, возникает асептическое воспаление, про-

исходит деполяризация нервных и мышечных волокон, присоединяется инфекция, что в конечном итоге приводит к фиброзу [12]. Этот процесс также может сопровождаться болезненными ощущениями при пальпации дистальной уретры через переднюю стенку влагалища.

Деполяризация нервных и мышечных волокон приводит к спазму уретры, что сопровождается повышением профиля уретрального сопротивления и ослаблению потока мочи вплоть до задержки мочеиспускания, а также к более значительному попаданию мочи в подслизистый слой через поврежденный уротелий [13]. У ряда пациентов попытки улучшить отток мочи путем дилатации уретры или внутренней оптической уретротомии имели такой же результат, как назначение альфа-адреноблокаторов и миорелаксантов (диазепам, amitриптилин) [5, 14].

У пациентов с уретральным синдромом описаны изменения слизистой оболочки треугольника Лъето в виде лейкоплакии. Частота тригональной лейкоплакии у пациентов с уретральным синдромом составляет 72—100 % [15, 16]. Она может быть очагом дефекта уротелия с более легкой адгезией микроорганизмов и их проникновением в стенку мочевого пузыря и являться причиной ирритативных симптомов. Установлена способность кишечной палочки, заключенной в матрицу, богатую полисахаридами и защищенную уроплакином, действовать в мочевом пузыре как «молчаливая микробная фабрика» при хроническом подслизистом воспалении, что может объяснить отрицательные результаты посева мочи у этих пациентов [17].

Длительность заболевания и безуспешность терапевтических мероприятий сопровождается нарушением психоэмоционального состояния и приводит к развитию тревожно-мнительного состояния и депрессии у большинства пациенток [18].

Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что одной причины развития уретрального синдрома не существует, поэтому диагностика требует учета многих факторов, способных вызвать клинические проявления, характерные для заболевания. Это диагноз исключения, обследование должно позволить исключить другие заболевания со сходной клинической симптоматикой, но имеющие четкие, лучше доказанные результатами объективного обследования, причины.

Для установления диагноза чрезвычайно важно выявление всех деталей расстройств

мочеиспускания и болевых ощущений, предъявляемых пациенткой, их взаимосвязи, локализации, иррадиации. Чаще боли, появляющиеся в конце или после мочеиспускания, несильные, но они могут вызывать спазм мышц промежности, усиливаться при ходьбе или сидении, иногда проходят через несколько минут и возобновляются после следующего мочеиспускания, которое не обязательно учащено. Некоторые пациентки отмечают, что неприятные ощущения после мочеиспускания проходят быстрее, если скрестить ноги, согнуться или «переключить» сознание на решение каких-то других проблем на работе или дома. Нередко при этом обращает на себя внимание красочность описания своих ощущений пациенткой с уретральным синдромом, нехарактерная для предъявляемых сходных жалоб при других заболеваниях, повторяемость жалоб с новыми красочными описаниями одних и тех же симптомов.

В рамках объективного исследования особое внимание уделяется осмотру наружных половых органов, преддверия влагалища, обращается внимание на наличие сухости слизистых оболочек, подслизистых кровоизлияний, опущения стенок влагалища, выпадения слизистой или полипа уретры. Обязательно проводится пальпация уретры, при этом учитывается болезненность процедуры, наличие уплотнений, склерозирование стенки и парауретральных тканей. После массажа целесообразно взять мазок из уретры для исключения воспаления, выявления уреоплазм и хламидий. При расстройствах мочеиспускания обязательно ведение дневника мочеиспускания в течение 3 сут с учетом времени приема и характера жидкости и частоты мочеиспускания. Неоднократно проводится исследование общего анализа и посева мочи для исключения воспалительных заболеваний органов мочевой системы.

Все пациентки с уретральным синдромом должны быть обследованы у гинеколога на предмет инфекций, а также цитологически для получения признаков дефицита эстрогенов. Кариопикнотический индекс менее 50 %, когда отмечается преобладание парабазальных и базальных клеток над поверхностными, свидетельствует о локальном эстрогенном дефиците. Помочь в определении эстрогенного дефицита может также интравагинальное определение pH. Обязательна консультация психоте-

рапевта при длительном течении заболевания и неоднократных курсах лечения.

Инструментальное обследование (УЗИ) проводят для исключения камней в мочевом пузыре и объемных образований, уродинамическое обследование — при подозрении на гиперактивный мочевой пузырь, цистоскопию проводят по показаниям, когда наличие метаплазии уротелия подтверждается результатами биопсии. Также исключаются рак *in situ* и хронические пролиферирующие циститы.

Поскольку заболевание имеет многофакторный характер, то лечение неспецифично, разнонаправлено, комплексно и часто включает в себя метод проб и ошибок, о чем информируется пациентка. Ее сразу после установления диагноза нужно ознакомить с возможными причинами, которые определяют появление тех или иных симптомов с учетом результатов обследования и наличие которых обуславливает необходимость соответствующей терапии.

Рекомендации по лечению носят общий характер. Обычно при наличии учащения или болезненного мочеиспускания все пациентки начинают ограничивать прием жидкости в надежде уменьшить степень поллакиурии и частоту появления болевого синдрома, но при этом достигают прямо противоположного эффекта. При снижении диуреза моча становится более концентрированной, резко увеличивается концентрация экскретируемых веществ, прежде всего ионов калия, что приводит к нарушению целостности гликозоаминогликанового слоя уротелия и попаданию их в подслизистый слой. Это вызывает на первых этапах асептическое воспаление, нарушение поляризации мышечных клеток и нервных окончаний, что сопровождается ощущением жжения, боли, дискомфорта и приводит к фибропластическим процессам в парауретральной области, становясь основой спазмов и сужения уретры в последующем, ослабления струи мочи и проникновения инфекции.

Потребление жидкости следует довести до уровня, чтобы суточное количество мочи было в пределах 1,3—1,8 л. При этом надо ограничивать напитки, содержащие кофеин, алкоголь, овощи и фрукты с высоким содержанием калия, острую пищу, не злоупотреблять молочными продуктами, поддерживать слабо кислую реакцию мочи. Ограничение приема поваренной соли обычно не рекомендуется. Эффект

от диеты и соблюдения питьевого режима соблюдается не сразу, обычно через 1—2 мес.

Рекомендации Европейской ассоциации урологов относят УБС к разделу хронической тазовой боли, основной упор делается на варианты противоболевой терапии (анальгетические и нестероидные противовоспалительные средства, антидепрессанты, противосудорожные препараты, опиоиды). Однако проявления заболевания более разнообразны, не сводятся только к болевым ощущениям, известны некоторые факторы, которые могут приводить к уретральному синдрому, поэтому лечение более разнообразно и раскрывает широкие возможности для врача проявить врачебное искусство. Приведенные данные о роли инфекции в развитии воспаления в подслизистом слое уретры и парауретральных тканях, парауретральных железах являются основой для использования антибактериальной терапии. Антибактериальную терапию рекомендуют начинать с назначения макролидов, продолжить длительными курсами приема нитрофуранов [18]. Возможно, такой подход обусловлен достаточно частым обнаружением *Chlamydia trachomatis* в передней уретре пациенток с уретральным синдромом — 22—38 % [19, 20].

При наличии у пациенток затруднений при мочеиспускании, напряжении в начале мочеиспускания, ослаблении струи мочи целесообразно дополнить лечение назначением альфа-1-адреноблокаторов (лучше селективных или суперселективных) [21], а проявление гиперактивности детрузора является основанием для назначения препаратов антимускаринового действия. Такое лечение позволит снять спазм уретры и шейки мочевого пузыря, облегчить мочеиспускание, уменьшить вероятность попадания мочи в подслизистый слой. Развитие воспаления в подслизистом слое приводит к появлению симптомов фибромиалгии, поэтому прием диазепама, оказывающего седативное действие, нестероидных противовоспалительных средств и трициклических антидепрессантов в низких дозах (амитриптилин) помогает расслабить мышцы тазового дна, что позволяет уменьшить болезненные ощущения после мочеиспускания, снять тревожно-депрессивные симптомы [22, 23]. Amitriptyline назначают в дозе 10—12,5 мг с последующим повышением через 3—4 нед, но уменьшают при появлении сонливости. Селективные ингибито-

ры обратного захвата серотонина были использованы для лечения УБС, их эффект может быть использован для ликвидации депрессивных симптомов (раздражительности, тревоги, повышенной возбудимости).

Лечебная физкультура, направленная на укрепление мышц тазового дна, оказывается полезной для формирования координации сокращений и расслаблений мышц промежности, может помочь снять спазм мышц таза и тем самым улучшить мочеиспускание и ликвидировать болезненные ощущения. В плане комплексного лечения может оказаться полезным проведение сеансов гипноза и психотерапии.

Хирургические методы должны использоваться при безуспешности консервативных мероприятий и строгих показаниях. Дилатацию [14] и внутреннюю оптическую уретротомию проводят только при наличии данных о сужении уретры, а коагуляцию тригональной лейкоплакии — при наличии гистологического подтверждения диагноза [16]. Немногочисленные сообщения об использовании внутривезикулярного введения ботулотоксина [24], акупунктуры [25], сакральной нейромодуляции [26, 27] у пациенток с уретральным синдромом, неподдающимся медикаментозной терапии, свидетельствуют о возможности их использования для этих целей, но говорить о каких-то результатах пока преждевременно. При местном применении эстрогенов на фоне антибактериальной терапии существенного улучшения результатов не отмечено [28].

Подводя итоги, следует отметить, что уретральный синдром, или УБС, нередко встречается в практике уролога у пациенток с СНМП. Отсутствие четких критериев для определения диагноза зачастую ставит врача в тупик, заставляет устанавливать неправильный, но знакомый и понятный диагноз и, как следствие, назначать лечение, которое не может иметь успеха. Это приводит к длительным хождениям пациенток по различным лечебным учреждениям, нередко заканчивающимся посещениями психиатра, поскольку обычно анализы у них в пределах нормальных значений, а число жалоб и их «окраска» не уменьшаются, а увеличиваются с каждым обращением.

Недостаточное знакомство практических врачей с данным синдромом не всегда позволяет правильно установить диагноз, исключив другие заболевания, имеющие сходные проявления. Следует четко уяснить, что исключение

других, имеющих объективное подтверждение, заболеваний, прежде всего воспалительных, при наличии локальных проявлений и факторов развития уретрального синдрома является основанием для установления диагноза и назначения лечения. При этом пациентка должна быть информирована о своем состоянии и предстоящем комплексном лечении, о необходимости возможного подбора препаратов методом проб и ошибок. Важна консультация гинеколога для исключения патологии со стороны женской половой сферы (эндометриоза, воспалительных заболеваний, гипозэстрогемии, опухолей шейки матки), а также психотерапевта. Лечение должно быть комплексным, начинаться с поведенческой терапии, питьевого режима и медикаментозной в соответствии с клинической картиной и результатами обследования. Хирургическое лечение должно проводиться при безуспешности консервативного и по строгим показаниям. Результат лечения во многом зависит от наличия личностного контакта и взаимопонимания между врачом пациенткой.

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

1. Chapple C., Castro-Diaz D., Chuang Y. C. et al. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in China, Taiwan, and South Korea: Results from a Cross-Sectional, Population-Based Study. *Adv. Ther.* 2017; 34(8): 1953—65.
2. <https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/>.
3. Gallagher D. I., Montgomerie I. Z., North J. D. Acute infections of the urinary tract and the urethral syndrome in general practice. *Br. Med. J.* 1965; 1(5435): 622—6.
4. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187(1): 116—26.
5. Phillip H., Okewole I., Chilaka V. Enigma of urethral pain syndrome: Why are there so many ascribed etiologies and therapeutic approaches? *Int. J. Urol.* 2014; 1(6), 544—8.
6. Parsons C. L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int.* 2011; 107: 370—5.
7. Gurriel H., Gurriel A. S., Atilla M. Urethral syndrome and associated risk factors related to obstetrics and gynaecology. *Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.* 1999; 83: 5—7.
8. Gittes R. F., Nakamura R. M. Female urethral syndrome. A female prostatitis? *West J. Med.* 1996; 164(5): 435—8.
9. Stamm W. E., Wagner K. F., Amsel R. et al. Causes of the Acute Urethral Syndrome in Women. *New Eng. J. Medicine.* 1980; 303(8), 409—15.
10. Dreger M., Degener S., Roth S. et al. Das Urethralesyndrom: Fakt oder Fiktion — ein Update Urologe. 2015; 54: 1248—55.
11. Iosif C. S., Batra S., Ek A., Estedt B. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am. J. Obstetrics, Gynecol.* 1981; 141(7): 817—20.
12. Parsons C. L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int.* 2011; 107: 370—5.
13. Lipsky H. Urodynamic assessment of women with urethral syndrome. *Eur. Urol.* 1977; 3: 202—8.
14. Bazi T., Abou-Ghannam G., Khaulil R. Female urethral dilation. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(9): 1435—44.
15. Burkhard F. C., Blick N., Hochreiter W. W., Studer U. E. Urinary Urgency and Frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *J. Urol.* 2004; 172(1): 232—5.
16. Costantini E., Zucchi A., Del Zingaro M., Mearini L. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd: YAG laser. *Urol. Int.* 2006; 76: 134—8.
17. Anderson G. G. Intracellular Bacterial Biofilm-Like Pods in Urinary Tract Infections. *Science.* 2003; 301(5629), 105—7.
18. Kaur H., Arunkalaivanan A. S. Urethral pain syndrome and its management. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2007; 62: 348—54.
19. Gollow M. M., Bucens M. R., Sesnan K. Chlamydial infections of the urethra in women. *Sexually Transmitted Infections.* 1986; 62(4), 283.
20. Mutlu B., Mutlu N., Yucesoy G. The incidence of Chlamydia trachomatis in women with urethral syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55: 525—6.
21. Строцкий А. В. Альфа-адреноблокаторы в урологии. *Здравоохранение.* 2021; 9: 21—30.
22. Paira S. O. Fibromyalgia associated with female urethral syndrome. *Clin. Rheumatol.* 1994; 13(1): 88—9.
23. McCarthy J. Myalgias and Myopathies: Fibromyalgia. *FP Essent.* 2016; 440: 11—5.
24. Smith C. P., Nishiguchi J., O'Leary M. et al. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology.* 2005; 65(1): 37—41.
25. Liu L., Wang X. Electric acupuncture in the treatment of 36 cases of female urethral syndrome. *J. Tradit. Chin. Med.* 2003; 23: 284—5.
26. Elkelini M., Hassouna M. M. Canadian experience in sacral neuromodulation. *Urol. Clin. North. Am.* 2005; 32: 41—9.
27. Wang J., Chen Y., Chen J. et al. Sacral Neuromodulation for Refractory Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: a Global Systematic Review and Meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 11031.
28. Parziani S., Costantini E., Petroni P. A. et al. Urethral Syndrome: Clinical Results with Antibiotics Alone or Combined with Estrogen. *Eur. Urol.* 1994; 26(2), 115—9.

REFERENCES

1. Chapple C., Castro-Diaz D., Chuang Y. C. et al. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in China, Taiwan, and South Korea: Results from a Cross-Sectional, Population-Based Study. *Adv. Ther.* 2017; 34(8): 1953—65.
2. <https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/>.
3. Gallagher D. I., Montgomerie I. Z., North J. D. Acute infections of the urinary tract and the urethral syndrome in general practice. *Br. Med. J.* 1965; 1(5435): 622—6.
4. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187(1): 116—26.
5. Phillip H., Okewole I., Chilaka V. Enigma of urethral pain syndrome: Why are there so many ascribed etiologies and therapeutic approaches? *Int. J. Urol.* 2014; 1(6), 544—8.
6. Parsons C. L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int.* 2011; 107: 370—5.
7. Guriel H., Guriel A. S., Atilla M. Urethral syndrome and associated risk factors related to obstetrics and gynaecology. *Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.* 1999; 83: 5—7.
8. Gittes R. F., Nakamura R. M. Female urethral syndrome. A female prostatitis? *West J. Med.* 1996; 164(5): 435—8.
9. Stamm W. E., Wagner K. F., Amsel R. et al. Causes of the Acute Urethral Syndrome in Women. *New Eng. J. Medicine.* 1980; 303(8), 409—15.
10. Dreger M., Degener S., Roth S. et al. Das Urethralyndrom: Fakt oder Fiktion — ein Update Urologe. 2015; 54: 1248—55.
11. Iosif C. S., Batra S., Ek A., Estedt B. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am. J. Obstetrics, Gynecol.* 1981; 141(7): 817—20.
12. Parsons C. L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int.* 2011; 107: 370—5.
13. Lipsky H. Urodynamic assessment of women with urethral syndrome. *Eur. Urol.* 1977; 3: 202—8.
14. Bazi T., Abou-Ghannam G., Khauli R. Female urethral dilation. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(9): 1435—44.
15. Burkhard F. C., Blick N., Hochreiter W. W., Studer U. E. Urinary Urgency and Frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *J. Urol.* 2004; 172(1): 232—5.
16. Costantini E., Zucchi A., Del Zingaro M., Mearini L. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd: YAG laser. *Urol. Int.* 2006; 76: 134—8.
17. Anderson G. G. Intracellular Bacterial Biofilm-Like Pods in Urinary Tract Infections. *Science.* 2003; 301(5629), 105—7.
18. Kaur H., Arunkalaivanan A. S. Urethral pain syndrome and its management. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2007; 62: 348—54.
19. Gollow M. M., Bucens M. R., Sesnan K. Chlamydial infections of the urethra in women. *Sexually Transmitted Infections.* 1986; 62(4), 283.
20. Mutlu B., Mutlu N., Yucesoy G. The incidence of Chlamydia trachomatis in women with urethral syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55: 525—6.
21. Strotskiy A. V. Alpha-blockers in urology. *Zdravookhraneniye.* 2021; 9: 21—30.
22. Paira S. O. Fibromyalgia associated with female urethral syndrome. *Clin. Rheumatol.* 1994; 13(1): 88—9.
23. McCarthy J. Myalgias and Myopathies: Fibromyalgia. *FP Essent.* 2016; 440: 11—5.
24. Smith C. P., Nishiguchi J., O'Leary M. et al. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology.* 2005; 65(1): 37—41.
25. Liu L., Wang X. Electric acupuncture in the treatment of 36 cases of female urethral syndrome. *J. Tradit. Chin. Med.* 2003; 23: 284—5.
26. Elkelini M., Hassouna M. M. Canadian experience in sacral neuromodulation. *Urol. Clin. North. Am.* 2005; 32: 41—9.
27. Wang J., Chen Y., Chen J. et al. Sacral Neuromodulation for Refractory Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: a Global Systematic Review and Meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 11031.
28. Parziani S., Costantini E., Petroni P. A. et al. Urethral Syndrome: Clinical Results with Antibiotics Alone or Combined with Estrogen. *Eur. Urol.* 1994; 26(2), 115—9.

Поступила 02.02.2022.

Принята к печати 25.03.2022.



А. В. ЛУБСКИЙ

КАК НЕ СЛЕДУЕТ ПИСАТЬ ДИССЕРТАЦИЮ, ИЛИ ЗАЧЕМ НАДО РАЗРАБАТЫВАТЬ КОНЦЕПЦИЮ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Институт социологии и регионоведения Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия

Диссертация — это не сочинение на заданную тему, а самостоятельное научное исследование, целью которого является новое научное знание. Разработка концепции диссертационного исследования как проекта научно-исследовательской деятельности придает ей эффективный характер и обеспечивает высокий теоретический уровень получаемых результатов.

Ключевые слова: научное исследование, концепция диссертационного исследования, актуальность темы исследования, научная проблема, предмет исследования, методология научного исследования, источники эмпирической информации.

Существует многочисленная учебная литература о том, как следует писать диссертацию [4] или как можно подготовить, оформить и защитить диссертационную работу [1—3, 5, 6, 10, 11]. Однако отсутствует литература о том, как не надо писать диссертацию и какую роль играет в подготовке диссертационного исследования разработка его концепции.

Как пишут обычно диссертацию? Вначале возникает желание написать и защитить диссертацию. Затем ищут научного руководителя, определяют тему диссертационной работы и составляют ее план. Потом подбирают подходящую научную литературу; вырезают из текстов фрагменты, сохраняя имеющиеся в них ссылки на литературу и источники эмпирической информации; склеивают эти фрагменты в соответствии с планом; добавляют собственные суждения и умозаключения; делают выводы по главам; пишут заключение, затем введение; составляют список использованной литературы; вставляют «ритуальные» ссылки на новую литературу и «комплиментарные» ссылки на работы будущих оппонентов; доводят до необходимого уровня степень «оригинальности» текста; оформляют титульный лист; редактируют текст и проверяют правильность его оформления. Все — диссертация готова. Однако это не диссертация на соискание ученой степени, а сочинение на заданную тему.

Вывод: диссертацию вообще не следует писать, поскольку диссертация — это не сочинение на заданную тему.

Диссертация — это самостоятельное научное исследование, которое проводится в соответствии с определенными требованиями, принятыми в научном сообществе и системе ВАК. Поэтому после появления желания написать диссертацию не следует спешить с выбором ее темы. Вначале надо уяснить, что такое диссертационное исследование и какими компетенциями должен обладать соискатель ученой степени для того, чтобы профессионально заниматься научно-исследовательской деятельностью.

Научное исследование — это особый вид познавательной деятельности, связанный с производством принципиально нового знания, соответствующего признакам научности, принятым в академической среде. Чтобы профессионально заниматься научно-исследовательской деятельностью, соискатель ученой степени должен обладать следующими компетенциями. Во-первых, он должен знать, каковы признаки научности диссертационного исследования, его структура и логика, и уметь на практике осуществлять научно-исследовательскую деятельность. Во-вторых, соискатель должен осознавать, что научное исследование должно носить проблемный характер, и поэтому без постановки научной проблемы не может быть самого диссертационного исследования. В-третьих, он должен понимать, что результатом диссертационного исследования является новое научное знание, получаемое на основе репрезентативных источников эмпирической информации

с помощью надежных методологических средств научно-исследовательской деятельности.

Для того чтобы успешно подготовить и защитить диссертацию, соискатель должен овладеть современной профессиональной культурой, основными компонентами которой выступают: 1) профессиональное мышление; 2) профессиональная компетентность; 3) профессиональное мастерство. Профессиональное мышление исследователя — это совокупность умственных процессов, лежащих в основе научного познания. Профессиональная компетентность — это совокупность способностей, необходимых для эффективной научно-исследовательской деятельности. Профессиональное мастерство исследователя как деятельности — это не только творчество, но и ремесло, которому можно и нужно постоянно учиться.

Вывод: научно-исследовательская деятельность без овладения ремеслом ученого иллюзорна, а без творческого порыва — убога.

В диссертационном исследовании можно выделить две стадии:

1) предварительная стадия, на которой разрабатывается его концепция;

2) стадия научно-исследовательской деятельности, на которой осуществляется производство нового научного знания.

Предварительная стадия начинается с выбора темы диссертационного исследования. Этот выбор должен быть обусловлен, во-первых, когнитивным интересом соискателя; во-вторых, паспортом научной специальности, по которой планируется защита диссертации; в-третьих, научными приоритетами академического сообщества, в котором будет осуществляться подготовка диссертации и апробация ее результатов. При этом следует помнить, что формулировка темы диссертационного исследования на этой стадии акцентирует внимание лишь на том фрагменте социальной реальности, который выступает объектом когнитивного интереса ученого, очерчивая познавательные границы его предстоящей научно-исследовательской деятельности. Название темы диссертационного исследования будет приобретать окончательный вид по мере того, как соискателю станет ясно, что и как он будет изучать, то есть каковы предмет и методология его научно-исследовательской деятельности. Поэтому предварительным условием этой

деятельности являются, во-первых, формирование замысла — гипотезы научного исследования в виде когнитивной модели его объекта, во-вторых, разработка концепции диссертационного исследования.

Что такое концепция диссертационного исследования? Понятие «концепция диссертационного исследования» используется в двух смыслах: во-первых, как его замысел; во-вторых, как результат научно-исследовательской деятельности. На предварительной стадии разрабатывается концепция как замысел диссертационного исследования. Концепция как замысел — это проект логически взаимосвязанных научно-исследовательских действий, связанных с производством нового научного знания.

Вывод: необходимым компонентом научно-исследовательской деятельности на ее предварительной стадии является разработка концепции диссертационного исследования, без которой оно обречено стать сочинением на заданную тему.

Какова логика концепции диссертационного исследования? В концепции последовательно должны быть отражены следующие позиции: 1) обоснование выбора темы диссертационного исследования; 2) выяснение степени научной разработанности темы; 3) формулировка научной проблемы; 4) определение цели исследования; 5) постановка задач диссертационного исследования; 6) выделение объекта и предмета исследования; 7) выбор методологических оснований диссертационного исследования; 8) определение корпуса источников эмпирической информации; 9) выдвижение научной гипотезы; 10) составление плана диссертации.

1. Обоснование выбора темы диссертационного исследования

Какие требования предъявляются к выбору темы диссертационного исследования? Тема диссертационного исследования должна соответствовать паспорту научной специальности и быть актуальной. Паспорта научных специальностей разрабатываются экспертными советами Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации в соответствии с Номенклатурой специальностей научных работников [8]. Паспорта научных специальностей очерчивают предметное поле научных исследований и их предметное содержание. С паспортами научных специальностей можно ознакомиться на сайте Высшей аттестационной

комиссии (ВАК) при Министерстве образования и науки Российской Федерации [9].

Что такое актуальность темы диссертационного исследования? Актуальность — это значимость темы, во-первых, для понимания изучаемой социальной реальности; во-вторых, для развития той научной специальности, по которой будет защищаться диссертация. Поэтому в концепции диссертационного исследования, раскрывая актуальность его темы, надо писать не о том, что в мире разворачиваются процессы глобализации, а в России идет модернизация, а о конкретной социальной реальности, имеющей пространственно-временные координаторы, научное исследование которой придает социальную значимость выбранной теме диссертационного исследования. При раскрытии научной значимости темы исследования надо указывать, что дает ее изучение для развития соответствующей отрасли научных знаний в методологическом и теоретическом планах.

Вывод: актуальность темы диссертационного исследования — это ее социальная и научная значимость.

2. Выяснение степени научной разработанности темы диссертационного исследования

Что такое степень научной разработанности темы? Очень часто степень научной разработанности темы «выясняют» после завершения диссертационного исследования и делают это лишь потому, что так требуется по инструкциям ВАК, согласно которым степень является обязательным компонентом введения к диссертации. При этом в степени ограничиваются, как правило, только упоминанием о том, какие вопросы и кем уже рассматривались в научной литературе. При ближайшем рассмотрении оказывается, что большая часть вопросов, приведенных в такой «степени-поминальнице», по содержанию выходит далеко за рамки темы диссертационного исследования и имеет к ней весьма косвенное отношение. Это свидетельствует о непонимании соискателем того, почему степень научной разработанности темы следует выяснять на предварительной стадии научно-исследовательской деятельности и какие функции выполняет степень в диссертационном исследовании.

Степень научной разработанности темы — это показатель ее изученности в современных научно-исследовательских практиках. Устано-

вить степень научной разработанности темы позволяет критический анализ системы научного знания об объекте диссертационного исследования, который предусматривает следующие познавательные процедуры: 1) определение предметного поля научных исследований по теме диссертации; 2) выявление результатов этих исследований; 3) проверка аутентичности результатов научных исследований.

Чтобы определить предметное поле научных исследований по теме диссертации, надо выяснить, какие вопросы, связанные с изучением объекта научного исследования, уже рассматривались в научной литературе. Выявление результатов научных исследований по теме диссертации сопровождается установлением тех вопросов, связанных с изучением объекта исследования, которые в научной литературе рассматриваются, во-первых, однозначно; во-вторых, неоднозначно, и описанием представлений ученых по каждому из этих вопросов.

Проверка аутентичности результатов научных представлений по теме диссертации предполагает установление достоверности и полноты презентации объекта исследования в существующей системе научного знания. Установление достоверности презентации объекта исследования в системе научного знания происходит двумя путями. Первый путь — это выявление противоречий в существующей системе научного знания по теме диссертационного исследования. Второй путь — это соотнесение системы научного знания об объекте диссертационного исследования с научными представлениями самого соискателя, в ходе которого существующие научные знания об объекте исследования делятся на три части: 1) знания, противоречащие представлениям соискателя; 2) знания, вызывающие у соискателя сомнения и требующие верификации; 3) знания, вписывающиеся в знаниевый континуум соискателя. Установление полноты презентации объекта исследования в системе научного знания, направленное на выявление в ней когнитивных лакун, происходит путем соотнесения существующих научных знаний с когнитивной моделью объекта диссертационного исследования, возникающей в научном сознании соискателя в ходе интериоризации этих знаний в рамках замысла-гипотезы.

Установление противоречий внутри существующей системы научных знаний по теме

диссертационного исследования, а также противоречий между этой системой и представлениями самого соискателя; появление когнитивных сомнений по поводу существующей системы научных знаний, выявление в ней когнитивных лакун — все это создает ситуацию интеллектуального напряжения, порождающего проблемное поле предстоящего научного исследования. В рамках этого поля субъект диссертационного исследования формулирует научную проблему в качестве вопроса, отвечая на который он предполагает получить принципиально новое научное знание по теме своего когнитивного интереса и тем самым расширить или изменить научные представления об изучаемой социальной реальности.

В связи с этим можно выделить следующие правила написания степени научной разработанности темы исследования: 1) критический анализ научной литературы должен проводиться строго по теме диссертационного исследования; 2) критический анализ научной литературы не должен сводиться к библиографическому «поминальнику». При описании степени научной разработанности темы исследования следует придерживаться такого плана: 1) определение предметного поля научных исследований (выделение вопросов, рассматриваемых в научной литературе); 2) анализ результатов научных исследований (с выделением однозначных и неоднозначных ответов на эти вопросы); 3) аутентичность представлений ученых об объекте исследования (с выделением когнитивных лакун).

Вывод: установление степени научной разработанности темы исследования выполняет важные функции, поскольку это дает возможность соискателю на предварительной стадии сформулировать проблему диссертационного исследования, а на заключительной — отразить новизну его научных результатов.

3. Формулировка научной проблемы

Что такое научная проблема? Следует понимать, что научная проблема не находится в изучаемой социальной реальности, а возникает в теоретическом сознании ученого в результате определения степени научной разработанности темы диссертационного исследования. Научная проблема — это вопрос, отвечая на который исследователь стремится получить новое научное знание.

Можно выделить три способа постановки научных проблем. Первый способ связан с соотнесением соискателем системы научного знания по теме диссертационного исследования со своими научными представлениями и обнаружением в этой системе научно-исследовательских лакун, то есть вопросов, которые еще не ставились в научном сообществе. Изучение этих вопросов обрекает исследователя на получение нового знания, главное при этом заключается в том, чтобы новое знание было получено научным способом.

Второй способ постановки научных проблем — это соотнесение соискателем системы научного знания по теме диссертационного исследования со своими научными представлениями и выявление таких вопросов, на которые в научной литературе существуют однозначные ответы, но противоречащие представлениям ученого-исследователя. Актуализация таких вопросов предполагает получение иного научного знания на основе новых источников эмпирической информации или путем использования новых методологических ресурсов.

Третий способ — соотнесение соискателем системы научного знания по теме диссертационного исследования со своими научными представлениями и выявление таких вопросов, на которые в научной литературе существуют неоднозначные ответы. Актуализация таких вопросов предполагает «втягивание» соискателя в научную дискуссию по этим вопросам и получение еще одних неоднозначных ответов на эти вопросы или верификацию уже существующих ответов.

Вывод: без постановки научной проблемы невозможно диссертационное исследование, научная проблема придает ему целенаправленный характер.

4. Определение цели диссертационного исследования

Что такое цель диссертационного исследования? Часто в качестве цели диссертационного исследования заявляют изучение (анализ, исследование) того, что относится к его предметной области. Этого делать не стоит, поскольку изучение — это не цель, а средство получения нового знания. Целью диссертационного исследования, вытекающей из его научной проблемы, являются принципиально новые научные представления, которые должны быть оформлены в виде научной концепции как системы логически непротиворечивого обобщенного теоретического знания.

Поэтому целью диссертационного исследования является разработка его концепции как результата научно-исследовательской деятельности. Определение цели диссертационного исследования придает ему целерациональный характер.

Цель диссертационного исследования определяет его предметную область, то есть очерчивает познавательные границы, в рамках которых предполагается получение нового научного знания. Однако цель и предметная область диссертационного исследования не определяют, каким по содержанию будет новое научное знание. Для этого в предметной области исследования надо выделить те когнитивные зоны, в рамках которых будет осуществляться научно-исследовательская деятельность, направленная на получение нового знания. Чтобы выделить когнитивные зоны в предметной области диссертационного исследования, надо предварительно сформулировать его научно-исследовательские задачи. После этого научное исследование превращается в процесс решения определенного класса научно-исследовательских задач.

Вывод: цель диссертационного исследования не определяет его научно-исследовательские задачи, а очерчивает только границы научно-исследовательской деятельности, в рамках которых предполагается получение концептуально нового научного знания.

5. Постановка задач диссертационного исследования

Что такое задачи диссертационного исследования? Задачи диссертационного исследования представляют собой список вопросов или проблем частного характера, на решение которых направлены научно-исследовательские действия ученого в рамках его определенных методологических ориентаций.

Как ставятся задачи диссертационного исследования? Научное исследование — это не сочинение на заданную тему по заранее составленному плану, поэтому его задачи не формулируются соискателем произвольно, а ставятся на основе предварительного системного анализа предметной области диссертационного исследования. Вначале осуществляется системно-семантический анализ предметной области исследования, включающий следующие процедуры: 1) дается операциональное определение базового понятия исследования путем выделения его предметного значения (денота-

та); 2) дается инструментальное определение базового понятия путем выражения его предметного значения через признаки, структуры и функции. Затем в рамках выделенных признаков, структур и функций даются операциональные и инструментальные определения дополнительных понятий диссертационного исследования.

В науке существуют различные трактовки содержания тех или иных понятий, поскольку они даются в рамках различных методологических подходов. Многозначность научных понятий — это свидетельство нормального развития науки. Однако многозначность научных понятий в конкретном диссертационном исследовании — это явление ненормальное, свидетельствующее об отсутствии у соискателя ясного и целостного представления о том, что он конкретно собирается изучать.

Операциональные и инструментальные определения базового и дополнительных научных понятий дают возможность, во-первых, уточнить специфику применения научных понятий к конкретной предметной области диссертационного исследования; во-вторых, определить однозначность содержания научных понятий и установить логическую связь между ними в категориальном аппарате конкретного диссертационного исследования; в-третьих, осуществить редукцию научных понятий к эмпирическим признакам предметной области диссертационного исследования, то есть определить индикаторы сбора и систематизации эмпирического материала.

Вывод: системно-семантический анализ предметной области научного исследования позволяет построить понятийную его модель, то есть выразить предметную область диссертационного исследования через содержание базового и дополнительных понятий.

Понятийная модель предметной области диссертационного исследования позволяет определить возможные классы его основных научно-исследовательских задач, которые связаны с изучением признаков, структур и функций тех социальных явлений, которые содержательно определяются денотатом базового понятия.

После определения возможных классов основных научно-исследовательских задач необходимо продолжить системный анализ предметной области диссертационного исследования, который позволит определить классы его

дополнительных познавательных задач. В качестве таковых могут выступать, во-первых, классы научно-исследовательских задач, связанные с анализом факторов (внутренних, внешних), условий (объективных, субъективных), причин (экономических, политических, культурных), также соответствующих последствий тех социальных явлений, которые являются предметом изучения в рамках основных научно-исследовательских задач. Кроме того, целесообразно поставить такие классы дополнительных научно-исследовательских задач, которые связаны с изучением теоретико-методологических оснований диссертационного исследования.

В конкретном научном исследовании ученый может ограничиться постановкой тех или иных классов основных и дополнительных научно-исследовательских задач. Постановка определенных классов основных и дополнительных задач позволяет, во-первых, выделить те конкретные когнитивные зоны в предметной области исследования, в рамках которых будет осуществляться научно-исследовательская деятельность, направленная на решение частных научных проблем; во-вторых, построить когнитивную модель предмета научного исследования, то есть составить список тех вопросов, отвечая на которые ученый собирается получить новое научное знание в рамках достижения цели диссертационного исследования.

Вывод: исследователь не произвольно ставит научно-исследовательские задачи, а на основе системного анализа предметной области диссертационного исследования, позволяющего сконструировать его понятийную модель и сформулировать основные и дополнительные классы этих задач.

6. Выделение объекта и определение предмета исследования

Что такое объект и предмет научного исследования? Объект диссертационного исследования — это целостный фрагмент социальной реальности, на который направлена познавательная активность ученого. Предмет диссертационного исследования — это фрагмент объекта или ракурс его изучения, содержание которого определяется научно-исследовательскими задачами, направленными на производство новых научных знаний. На этой стадии разработки концепции тему диссертационного исследования необходимо привести в соответствие с его предметом.

Вывод: предмет диссертационного исследования определяется его научно-исследовательскими задачами, а тема диссертационного исследования должна соответствовать его предмету.

7. Выбор методологических оснований диссертационного исследования

Что такое методология научного исследования? Методология научного исследования как способ научно-исследовательской деятельности и достижения его цели дает ответ на вопрос, каким образом можно получить новые научные знания. Методологию научного исследования ученый выбирает в зависимости от своих эпистемологических предпочтений и специфики поставленных научно-исследовательских задач. Для каждого класса научно-исследовательских задач существует свой, наиболее эффективный, способ их решения, который получил название научно-исследовательской парадигмы.

Очень часто заявленная методология диссертационного исследования не соответствует тем парадигмам, которые использует соискатель, решая определенные классы научно-исследовательских задач. В связи с этим при определении методологических оснований диссертационного исследования надо выделять следующие его уровни: 1) модель научного исследования как система нормативного знания, определяющая его предметную специфику, когнитивную стратегию и основные познавательные средства [7]; 2) парадигмы научного исследования как способы постановки и решения определенных классов научно-исследовательских задач; 3) научные теории, которые имеют отношение к предмету диссертационного исследования, формируют его научный тезаурус и используются в качестве объяснительных конструктов; 4) методы научного исследования как технологии решения отдельных научно-исследовательских задач.

Вывод: выбор методологических оснований диссертационного исследования должен обеспечивать эффективность научно-исследовательской деятельности и качественное решение поставленных научно-исследовательских задач.

8. Определение корпуса источников эмпирической информации

Иногда соискатели не различают источники эмпирической информации и научную литературу. В результате интерпретации эмпирической

информации, содержащиеся в научной литературе, часто используются соискателями в качестве эмпирического основания своего диссертационного исследования.

Что такое источники эмпирической информации? Источники эмпирической информации — это материальные носители информации, которая выступает в виде различных сведений о проявлениях социальной реальности. Эмпирическая информация дает возможность исследователю конструировать научные факты, воспроизводящие те или иные внешние проявления изучаемой социальной реальности в виде эмпирического знания. Систематизация научных фактов позволяет исследователю создавать эмпирические описания тех или иных фрагментов социальной реальности, которые являются предметом диссертационного исследования.

По характеру кодирования информации можно выделить следующие типы источников эмпирической информации: 1) письменные источники эмпирической информации, включающие нормативно-правовые акты, статистические материалы, делопроизводственную документацию, программные и нормативные документы, материалы средств массовой информации, результаты специальных эмпирических исследований; 2) визуальные источники эмпирической информации, включающие кино-, фотодокументы, результаты включенных наблюдений; 3) аудиальные источники эмпирической информации, включающие разного рода материалы звукозаписей.

Исследователи очень часто излишне доверяют некоторым источникам эмпирической информации и не используют информационные возможности других источников. Поэтому соискателю, прежде чем использовать источники эмпирической информации в диссертационном исследовании, надо знать требования, предъявляемые к ним.

Какие существуют требования к источникам эмпирической информации? Во-первых, источники эмпирической информации должны носить репрезентативный характер, то есть охватывать всю предметную область диссертационного исследования, а содержащаяся в них эмпирическая информация должна быть аутентичной (полной и достоверной). Во-вторых, прежде чем использовать источники эмпирической информации в научном исследовании, необходимо осуществить их внешнюю

и внутреннюю критику. Внешняя критика направлена на выяснение условий появления (создания) источника эмпирической информации, которые влияют на степень ее аутентичности. Внутренняя критика направлена на понимание эмпирической информации с учетом различных, в том числе культурных, контекстов ее создания путем феноменологической или герменевтической интерпретации.

Вывод: наличие репрезентативных источников эмпирической информации является необходимым условием диссертационного исследования.

9. Выдвижение научной гипотезы

Что такое научная гипотеза? Выдвижение замысла-гипотезы научного исследования в виде когнитивной модели его объекта происходит еще на стадии выбора темы диссертации. Это позволяет удерживать разработку концепции диссертационного исследования в определенных когнитивных рамках. Научная гипотеза — это система непротиворечивых умозаключений проблемно-теоретического характера о предмете диссертационного исследования, носящих вероятностный характер и требующих доказательств в ходе его научно-исследовательской деятельности. Очень часто соискатель оформляет гипотезу исследования «задним числом», после получения определенных теоретических результатов диссертационного исследования. Это свидетельствует или о недостаточно развитом теоретическом мышлении соискателя, или о непонимании им роли научной гипотезы в диссертационном исследовании. Научная гипотеза, опирающаяся на имеющиеся у соискателя теоретические знания, формулируется в виде предположений о качественных характеристиках изучаемых явлений, их свойствах, связях, отношениях, факторах, условиях, тенденциях, закономерностях развития. Поскольку научная гипотеза нуждается в подтверждении, она выступает организующим фактором когнитивной деятельности исследователя и его рефлексивного мышления.

Вывод: научная гипотеза, выдвинутая в рамках концепции диссертационного исследования, является важным когнитивным фактором, организующим научный поиск.

10. Составление плана диссертации

Как составляется план диссертации? Концепция диссертационного исследования получает формальное воплощение в плане

диссертации. Составить логически непротиворечивый план диссертационного исследования позволяют, во-первых, его задачи, которые формулируются с помощью глаголов повелительного наклонения. При составлении плана надо исходить из того, что классы основных и дополнительных научно-исследовательских задач должны соответствовать названиям глав, а включенные в эти классы задачи — названиям параграфов. Во-вторых, составить логически непротиворечивый план диссертационного исследования позволяют следующие правила: 1) ни одна глава по названию не должна быть шире темы; 2) ни один параграф по названию не должен быть шире главы; 3) названия параграфов должны раскрывать содержание глав, а названия глав — содержание темы.

Вывод: план диссертации должен соответствовать задачам диссертационного исследования.

Таким образом, предварительная разработка концепции диссертационного исследования позволяет соискателю преодолеть блуждания в дебрях познавательной деятельности и избежать превращения диссертации в сочинение на заданную тему.

Контактная информация:

Лубский Анатолий Владимирович — доктор философских наук, профессор кафедры теоретической социологии и методологии региональных исследований Института социологии и регионоведения Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, e-mail: n_lav@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков Ю. Г. Диссертация. Подготовка, защита, оформление: практическое пособие. М.; 2012.
2. Волков Ю. Г. Как защитить диссертацию. Новое о главном. Ростов н/Д.; 2012.
3. Cottrell S. *Dissertations and Project Reports: A Step by Step Guide*. Basingstoke; 2014.
4. Кузин Ф. А. *Кандидатская диссертация: методика написания, правила оформления и порядок защиты: практическое пособие для аспирантов и соискателей ученой степени*. М.; 2011.
5. Кузнецов И. Н. *Диссертационные работы. Методика подготовки и оформления: учеб.-метод. пособие*. М.; 2014.
6. Лубский А. В. *Методология региональных социально-гуманитарных исследований: учеб. пособие для аспирантов, молодых ученых и магистров*. Ростов н/Д.; 2009.
7. Лубский А. В. *Неоклассическая модель социологического исследования. Социально-гуманитарные знания*. 2012; 7.
8. *Номенклатура специальностей научных работников, утв. приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 № 59 (в ред. Приказов Минобрнауки РФ от 11.08.2009 № 294, от 10.01.2012 № 5). Высшая аттестационная комиссия (ВАК) при Министерстве образования и науки Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: http://www.vak.ed.gov.ru/help_desk (дата обращения: 20.09.2013).*
9. *Паспорта научных специальностей, разработанные экспертными советами Высшей аттестационной комиссии Министерства в связи с утверждением приказом Минобрнауки России от 25 февраля 2009 г. № 59 Номенклатуры специальностей научных работников (редакция от 11 ноября 2011 года). Высшая аттестационная комиссия (ВАК) при Министерстве образования и науки Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: http://www.vak.ed.gov.ru/help_desk (дата обращения: 20.09.2013).*
10. Резник С. Д. *Как защитить свою диссертацию: практ. пособие*. М.; 2014.
11. Ярская В. Н. *Методология диссертационного исследования. Как защитить диссертацию*. М.; 2011.

REFERENCES

1. Volkov Iu. G. *Dissertatsiia. Podgotovka, zashchita, oformlenie: prakticheskoe posobie*. M.; 2012.
2. Volkov Iu. G. *Kak zashchitit' dissertatsiiu. Novoe o glavnom*. Rostov n/D.; 2012.
3. Cottrell S. *Dissertations and Project Reports: A Step by Step Guide*. Basingstoke; 2014.
4. Kuzin F. A. *Kandidatskaia dissertatsiia: metodika napisaniia, pravila oformleniia i poriadok zashchity: prakticheskoe posobie dlia aspirantov i soiskatelei uchenoi stepeni*. M.; 2011.
5. Kuznetsov I. N. *Dissertatsionnye raboty. Metodika podgotovki i oformleniia: ucheb.-metod. posobie*. M., 2014.
6. Lubskii A. V. *Metodologiya regional'nykh sotsial'no-gumanitarnykh issledovani: ucheb. posobie dlia aspirantov, molodykh uchenykh i magistrrov*. Rostov n/D., 2009.
7. Lubskii A. V. *Neoklassicheskaia model' sotsiologicheskogo issledovaniia. Sotsial'no-gumanitarnye znaniia*. 2012; 7.
8. *Nomenklatura spetsial'nostei nauchnykh rabotnikov, utverzhdenaia prikazom Minobrnauki Rossii ot 25.02.2009 № 59 (v red. Prikazov Minobrnauki RF ot 11.08.2009 № 294, ot 10.01.2012 № 5). Vysshaia attestatsionnaia komissiia (VAK) pri Ministerstve obrazovaniia i nauki Rossiiskoi Federatsii [Elektronnyi resurs]. URL: http://www.vak.ed.gov.ru/help_desk (data obrashcheniya: 20.09.2013).*
9. *Pasporta nauchnykh spetsial'nostei, razrabotannye ekspertnymi sovetami Vyshei attestatsionnoi komissii Ministerstva v sviazi s utverzhdeniem prikazom Minobrnauki Rossii ot 25 fevralia 2009 g. № 59 Nomenklatury spetsial'nostei nauchnykh rabotnikov (redaktsiia ot 11 noiabria 2011 goda). Vysshaia attestatsionnaia komissiia (VAK) pri Ministerstve obrazovaniia i nauki Rossiiskoi Federatsii [Elektronnyi resurs]. URL: http://www.vak.ed.gov.ru/help_desk (data obrashcheniya: 20.09.2013).*
10. Reznik S. D. *Kak zashchitit' svoiu dissertatsiiu: prakt. posobie*. M., 2014.
11. Iarskaia V. N. *Metodologiya dissertatsionnogo issledovaniia. Kak zashchitit' dissertatsiiu*. M.; 2011.



^{1,2}В. В. ГОНЧАРОВ, ²О. И. СВЕТЛИЦКАЯ, ¹С. Ю. КОМЛИКОВ, ¹Е. В. ЛИЗУН

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОЦЕНКИ СТАТУСА ПИТАНИЯ С ПОМОЩЬЮ УЗИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

¹Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь,
²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель исследования. Разработать методику ультразвуковой диагностики мышц для оценки и мониторинга нутритивного статуса пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

Материал и методы. Обследованы 48 пациентов (38 мужчин и 10 женщин) с тяжелой ЧМТ в возрасте 44 [35,5; 60,5] лет в период 2019—2021 гг. Пациентам на 1, 3, 5, 10 и 14-е сутки нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) выполняли УЗИ мышц передней поверхности левого и правого бедер в 2 точках (точка 1 — середина расстояния между передней нижней остью подвздошной кости и основанием надколенника; точка 2 — 1/3 расстояния от надколенника до точки 1) на аппарате GE Vivid q (GE Medical Systems Israel Ltd, Israel) с линейным датчиком при частоте 13 МГц.

Результаты. Установлено, что абсолютные и относительные значения толщины квадрицепса за период наблюдения динамично менялись, достигнув максимума на 5-е сутки, с последующим резким уменьшением к 14-м суткам пребывания в ОРИТ. Максимальный прирост размера квадрицепса (9,18 [-3,54; 19,10] %) зарегистрирован на 5-е сутки, максимальное уменьшение (19,28 [16,22; 22,77] %) — на 14-е сутки.

Заключение. Выявлено увеличение толщины квадрицепса в исследуемых точках в течение 1-й недели с последующим уменьшением размеров к 14-м суткам пребывания пациентов в ОРИТ, что, вероятно, связано с атрофически-дистрофическими изменениями мышечных волокон на фоне мальнутриции, острого воспаления и развитием внутримышечного отека. Использование M-режима в оценке толщины мышечного слоя нецелесообразно, так как усложняет протокол исследования и достоверного различия в получаемых данных по сравнению с B-режимом не установлено.

Ключевые слова: УЗИ, ЧМТ, мышцы, статус питания.

Objective. To develop the method of ultrasound muscles assessment for nutritional status evaluation and monitoring in patients with severe traumatic brain injury.

Materials and methods. From 2019 to 2021 42 patients (34 males and 8 females) with severe traumatic brain injury in age of 44 [35,5; 60,5] were examined. On 1, 3, 5, 10, 14 days after intensive care unit being, the muscle ultrasound of both upper legs was performed in two points (point 1 — midway between anterior inferior iliac spine and base of patella, point 2 — 1/3 of the distance from patella till point 1). GE Vivid q (GE Medical Systems Israel Ltd, Israel) with 13Mhz frequency linear sensor was used for examination.

Results. The absolute and relative changes of quadriceps muscle thickness were found in both points with its maximum on the 5th day with its following sharp decrease up to 14th day during observation period. The maximum increase of quadriceps thickness was 9,18 [-3,54; 19,10] % on 5th day and opposite maximum decrease was 19,28 [16,22; 22,77] % on 14th day.

Conclusion. The increase of quadriceps thickness in experimental points was found on the first week treatment in intensive care unit and after that the thickness of muscle begun to decrease to 14th day. This phenomenon most probably connected with atrophic-dystrophic changes of muscular fibers associated with malnutrition and development intramuscular oedema. Using of M-regim for evaluation of muscle layer thickness isn't aimless because it complicates research protocol, and significant difference in obtained data compared with B-regim isn't defined.

Key words: TBI, Ultrasound, muscle, nutritional status.

HEALTHCARE. 2022; 6: 36—41.

MUSCLE ULTRASOUND AS THE FIRST EXPERIENCE EVALUATION NUTRITIONAL STATUS OF PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

V. V. Hancharou, V. I. Sviatlitskaya, S. Y. Komlikov, E. V. Lizun

Точкой отсчета в развитии современной системы оказания медицинской помощи пациентам с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) можно считать 1950—1960-е гг., когда впервые было введено понятие «интен-

сивная терапия» как концепция лечения умирающих, тяжелобольных и травмированных пациентов под непрерывным контролем профессионалов на основании объективных ежедневных измерений [1].

Развитие нейрохирургии, разработка и внедрение в повседневную клиническую практику методики мониторинга внутричерепного давления, концепции искусственного питания, усовершенствование дыхательного оборудования и принципов респираторной поддержки позволили достигнуть значительных успехов в плане выживаемости пациентов с тяжелой ЧМТ [1—3]. В Республике Беларусь, по данным Ю. Г. Шанько и соавт., ежегодно получали повреждения головного мозга свыше 19 000 человек, при этом уровень летальности в период с 2011 по 2015 г. снизился на 47,6 % — с 8,2 до 4,3 случая на 100 000 населения в год [3].

В то же время специалисты отмечают, что за последние 10 лет в борьбе с тяжелой ЧМТ клиницисты одерживают, скорее, «пирову победу», потому что пациенты с потенциально благоприятным исходом погибают в позднем периоде травмы от вторичных осложнений [4]. При этом одним из важнейших факторов риска летального исхода является прогрессирующая потеря массы и силы скелетной мускулатуры (вторичная саркопения), что не только затрудняет процесс реабилитации пациентов, но и ставит под сомнение успешность всего комплекса проводимых лечебных мероприятий [5]. При несоответствии качественного и количественного состава проводимой нутритивной поддержки и реальных потребностей пациента в питательных веществах дефицит в энергосубстратах организм компенсирует из внутренних резервов, в первую очередь мышц, являющихся основным хранилищем энергетически значимых субстратов. Доказано, что в условиях катаболизма при стрессе экзогенный дефицит 1 г азота (6,25 г белка) приводит к компенсаторному распаду 25 г мышечной ткани (аутоканнибализм) [5].

Развивающаяся вторичная саркопения затягивает сроки отлучения от искусственной вентиляции легких (ИВЛ), приводит к появлению пролежней и вторичных гнойно-септических осложнений. P. Weijs и соавт., используя данные компьютерных томограмм (КТ) пациентов в критических состояниях, установили, что летальность в группе пациентов со сниженной мышечной массой была выше, чем в группе с нормальным значением мышечной массы как среди женщин (47,5 % против 20 %; $p = 0,008$), так и среди мужчин (32,3 % против 7,5 %; $p < 0,001$) [6]. Однако использование классических методов определения композиции тела, таких как

антропометрия, калипометрия, биоимпедансометрия, а также КТ у пациентов в критических состояниях по ряду причин ограничено [7].

В последние годы появляется все больше информации об успешном использовании УЗИ для оценки состояния мышечной системы у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Отмечено, что чем значительнее уменьшалась толщина мышечного слоя по данным УЗИ за период наблюдения, тем дольше пациенты пребывали в ОРИТ [7]. По данным Z. Puthuchearu и соавт., наибольшая потеря мышечной массы происходила во время первой недели пребывания в ОРИТ: уменьшение площади поперечного сечения прямой мышцы бедра (*m. rectus femoris*), измеренной с помощью УЗИ, составило 12,5 % к 7-м суткам ($p = 0,002$) и 17,7 % к 10-м суткам ($p < 0,001$). Причем у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) к 7-м суткам была выявлена более выраженная потеря мышечной массы (–15,7 %) по сравнению с пациентами, у которых фиксировалась недостаточность только одного органа (–3,0 %) ($p = 0,001$) [8].

Сохранение объема и силы скелетной мускулатуры возможно только при соблюдении минимум двух условий: достаточного количества питательных веществ и регулярных упражнений [10]. Мониторинг состояния мышц пациентов с тяжелой ЧМТ с помощью УЗИ дает возможность объективно оценивать эффективность проводимой нутритивной поддержки реабилитационных мероприятий, своевременно корректировать их, что в конечном итоге может позволить снизить летальность в позднем периоде травмы.

Цель исследования — разработать методику УЗИ мышц для оценки и мониторинга статуса питания пациентов с тяжелой ЧМТ.

Материал и методы

Обследовано 48 пациентов (38 мужчин и 10 женщин) с тяжелой ЧМТ в возрасте 44 [35,5; 60,5] лет, находившихся на лечении в ОРИТ для пациентов нейрохирургического профиля УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска в 2019—2021 гг.

Уровень сознания при поступлении в ОРИТ составил 8 [7; 12] баллов по шкале комы Глазго (ШКГ). Нейрохирургическое вмешательство по поводу тяжелой ЧМТ было выполнено 46 (95,8 %) пациентам. Летальность составила

54,16 % (n = 26). Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов был в пределах нормы — 21,0 [18,2; 24,5] кг/м².

Всем пациентам на 1, 3, 5, 10 и 14-е сутки нахождения в ОРИТ выполняли УЗИ мышц передней поверхности левого и правого бедер в положении лежа на спине с разогнутыми коленями в двух точках: точка 1 — середина расстояния между передней нижней остью подвздошной кости и основанием надколенника; точка 2 — 1/3 расстояния от надколенника до точки 1 (рис. 1). При досрочном переводе (до 14 сут) в нейрохирургическое отделение или смерти пациента оценивали результаты УЗИ за фактический период нахождения в ОРИТ.

УЗИ выполняли на аппарате GE Vivid q (GE Medical Systems Israel Ltd, Israel) с линейным датчиком 8L-RS при частоте 13 МГц с использованием программы «Поверхностные».

В процессе исследования применяли следующие режимы:

1. В-режим — томографическое 2D-изображение органов и тканей в реальном времени.

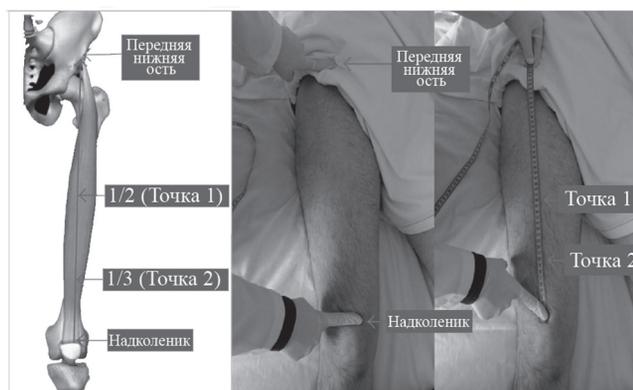


Рис. 1. Схема расположения точек для УЗИ мышц

2. М-режим — одномерный режим, при котором формируется изображение в виде кривых, отражающее детальную информацию о перемещениях исследуемых структур. Вертикальная ось — срез УЗИ структур, расположенных по направлению ультразвукового луча, горизонтальная ось — временная развертка.

Ультразвуковую идентификацию анатомических структур осуществляли согласно критериям, представленным в табл. 1 и на рис. 2. Во время исследования датчик располагали перпендикулярно к длинной оси бедра и под углом 90° к поверхности кожи. Измерения осуществляли без нажатия на датчик. Фиксацию изображения проводили с помощью функции «Заморозить». Замер выполняли между широкой фасцией (слой 3) и поверхностью кости (слой 7), используя перпендикулярную линию, соединяющую два слоя. Измерения в каждой точке повторяли трехкратно. Для дальнейшей статистической обработки фиксировали средний результат измерения. Далее рассчитывали абсолютное и относительное (процентное) изменения толщины мышечного слоя в динамике (между 1-ми и последующими сутками).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программного пакета STATISTICA 12. Проверку полученных данных на соответствие закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка (W-теста). Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [q25; q75]). Для оценки гендерных различий оцениваемых параметров использованы критерий Манна — Уитни

Таблица 1

Идентификация анатомических структур

Слой	Структура	Описание
1	Кожа	Гиперэхогенный слой, прилегающий к датчику
2	Подкожные ткани (жировая клетчатка)	Гипоэхогенный слой различной толщины с гиперэхогенными линиями, похожими на волны (перья)
3	Широкая фасция (первая граница)	Гиперэхогенный слой, отделяющий прямую мышцу бедра от подкожной жировой клетчатки
4	Прямая мышца бедра (первый мышечный слой)	Полукруглая слоистая структура, отделенная гиперэхогенными слоями первой и второй границ
5	Межмышечная перегородка (вторая граница)	Гиперэхогенный слой, разделяющий мышцы передней поверхности бедра
6	Промежуточное брюшко (второй мышечный слой)	Прямоугольная слоистая структура между второй границей и поверхностью кости
7	Поверхность кости	Гиперэхогенный слой (надкостница), ограничивающий гипоэхогенную круглую структуру кости (акустическая тень)

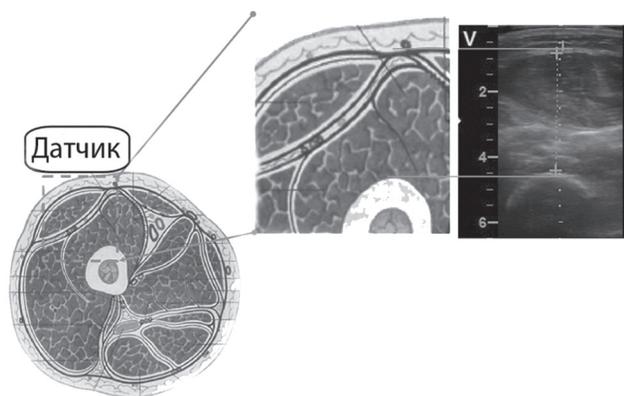


Рис. 2. Схема определения анатомических структур при проведении УЗИ-исследования

и критерий знаков (Sign test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным УЗИ в течение 1-й недели нахождения пациентов с тяжелой ЧМТ в ОРИТ выявлено последовательное увеличение, а затем снижение линейных размеров мышц бедра. Установлено, что абсолютные значения толщины квадрицепса за период наблюдения динамично менялись как в точке 1, так и в точке 2, достигнув максимума на 5-е сутки, с последующим резким уменьшением значения к 14-м суткам пребывания в ОРИТ, что может указывать на стадийность течения критического состояния (табл. 2) [9].

При сравнении результатов замеров, полученных с использованием В- и М-режимов, статистически значимой разницы не получено ($p > 0,05$). Вероятно, это связано с тем, что большинству пациентов с тяжелой ЧМТ в остром периоде проводят медикаментозную седацию.

При этом незначительными изменениями толщины мышечного слоя, которые регистрируются в М-режиме, при редких и минимальных спонтанных движениях пациентов можно пренебречь. Достаточно одного набора данных, полученных в В-режиме.

При сравнении толщины квадрицепса за период наблюдения у пациентов разных полов с помощью U-теста Манна — Уитни статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$), что, возможно, обусловлено небольшим количеством женщин, включенных в исследование.

При сравнении толщины квадрицепса, измеренного в В-режиме, в 1-е сутки нахождения в ОРИТ и в последующие периоды измерения (на 3, 5, 7, 10 и 14-е сутки) с использованием критерия знаков получены следующие данные. В точке 1 в период до 10 сут наблюдения отсутствуют статистически значимые изменения толщины. При этом на 14-е сутки толщина квадрицепса (2,72 [2,25; 2,97] см) статистически значимо уменьшилась по сравнению с 1-ми сутками наблюдения (3,15 [2,47; 3,53] см) ($p = 0,046$). В точке 2 при проведении такого же анализа на всех временных промежутках статистически значимого изменения толщины квадрицепса зафиксировано не было ($p > 0,05$).

При расчете относительной динамики изменений толщины квадрицепса в период наблюдения по сравнению с 1-ми сутками пребывания пациента в ОРИТ установлено, что максимальный прирост размера квадрицепса имел место на 5-е сутки (9,18 [-3,54; 19,10] %), а максимальное уменьшение зарегистрировано на 14-е сутки (19,28 [16,22; 22,77] %) (табл. 3). Значительное

Таблица 2

Результаты УЗИ толщины (см) квадрицепса за период наблюдения

Сутки	В-режим	М-режим	p
Точка 1			
1-е (n=48)	3,15 [2,47; 3,53]	3,15 [2,50; 3,56]	0,066
3-е (n=48)	3,01 [2,65; 3,40]	3,05 [2,69; 3,39]	0,264
5-е (n=40)	3,20 [2,78; 3,81]	3,30 [2,69; 3,86]	0,480
7-е (n=35)	3,10 [2,32; 3,48]	3,12 [2,32; 3,48]	0,302
10-е (n=25)	2,93 [2,84; 3,45]	3,00 [2,83; 3,52]	0,773
14-е (n=19)	2,72 [2,25; 2,97]	2,75 [2,36; 3,09]	0,182
Точка 2			
1-е (n=48)	1,64 [1,41; 2,03]	1,71 [1,44; 2,08]	1,000
3-е (n=48)	1,62 [1,47; 2,03]	1,64 [1,51; 2,13]	0,099
5-е (n=40)	1,60 [1,43; 1,96]	1,67 [1,51; 1,96]	0,453
7-е (n=35)	1,62 [1,22; 2,01]	1,69 [1,38; 2,07]	0,096
10-е (n=25)	1,68 [1,37; 1,94]	1,75 [1,47; 2,00]	0,751
14-е (n=19)	1,55 [1,35; 1,83]	1,55 [1,28; 1,82]	0,724

Динамика толщины квадрицепса по результатам УЗИ

Период наблюдения	Точка 1		Точка 2	
	см	%	см	%
Между 3-ми и 1-ми сутками	-0,08 [-0,35; 0,34]	-2,87 [-9,80; 10,15]	0,003 [-0,20; 0,18]	0,7 [-7,92; 13,27]
Между 5-ми и 1-ми сутками	0,23 [-0,36; 0,46]	9,18 [-3,54; 19,10]	-0,06 [-0,09; 0,11]	-2,56 [-4,59; 6,85]
Между 7-ми и 1-ми сутками	-0,19 [-0,53; 0,38]	-4,94 [-18,67; 15,09]	-0,18 [-0,41; 0,01]	-12,38 [-23,89; 0,62]
Между 10-ми и 1-ми сутками	-0,16 [-0,65; 0,41]	-4,33 [-21,99; 15,86]	-0,15 [-0,38; 0,04]	-3,12 [-18,38; 2,81]
Между 14-ми и 1-ми сутками	-0,60 [-0,76 -0,43]	-19,28 [-22,77; -16,22]	-0,31 [-0,70; -0,06]	-12,60 [-33,99; 0,03]

Примечание: «-» означает уменьшение толщины по сравнению с 1-ми сутками.

уменьшение толщины квадрицепса у пациентов с тяжелой ЧМТ на 14-е сутки подтверждает ранее опубликованные результаты исследований, где у пациентов в критических состояниях наблюдалось уменьшение площади или толщины мышц в течение первых недель нахождения в ОРИТ [8].

Данные изменения наиболее вероятно связаны с развитием у пациентов мальнутриции, острого воспаления, что соответствует раннему и позднему периодам острой фазы катаболизма [9]. В раннем периоде травмы, как и любого другого критического состояния, происходит активация протеолиза и рекрутирования мышечных белков в метаболизм для компенсации субстратной недостаточности в период метаболического стресса, что соответствует атрофическо-дистрофическим изменениям мышечного волокна и формированию внутримышечного отека. Данный феномен описали Z. Puthucheary и соавт. в исследовании MUSCLE на серии биопсий квадрицепса [8].

Таким образом, использование М-режима в оценке толщины мышечного слоя нецелесообразно, так как усложняет протокол исследования и достоверных различий по сравнению с В-режимом не получено.

Выявлено увеличение толщины квадрицепса в исследуемых точках в течение 1-й недели с последующим уменьшением размеров к 14-м суткам пребывания пациентов в ОРИТ, что, вероятно, связано с атрофическо-дистрофическими изменениями мышечных волокон на фоне мальнутриции и развитием внутримышечного отека. К 14-м суткам внутримышечный отек уменьшается и регистрируется статистически значимое уменьшение мышечной ткани.

Контактная информация:

Гончаров Вячеслав Викторович — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии БелМАПО, врач анестезиолог-реаниматолог в отделении реанимации и интенсивной терапии для пациентов нейрохирургического профиля.

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи.

Ул. Лейтенанта Кижеватова, 58, 220024, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 287-00-95.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. И. С., В. В. Г., С. Ю. К., Е. В. Л.

Сбор и обработка материала: В. В. Г.

Написание текста: О. И. С., В. В. Г., Е. В. Л.

Редактирование: О. И. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ristagno G., Weil M. H. *History of Critical Care Medicine: The Past, the Present and the Future* In: A. Gullo, P. D. Lumb, J. Besso, G. F. Williams (eds.) *Intensive and Critical Care Medicine*. Milano: Springer Milan; 2009: 3—17.
2. Gonzalo Bertullo. *History of Traumatic Brain Injury (TBI)*. *AJBM*. 2015; 3(7): 381—409.
3. Шанько Ю. Г., Сидорович Р. Р., Танин А. Л. и др. *Эпидемиология черепно-мозговой травмы в Республике Беларусь. Междунар. неврол. журнал*. 2017; 5(91): 31—7.
4. Wischmeyer P. E. *Are we creating survivors... or victims in critical care? Delivering targeted nutrition to improve outcomes*. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2016; 22(4): 279—84.
5. Wischmeyer P. E., Puthucheary Z., San I. Millan et al. *Muscle mass and physical recovery in ICU: innovations for targeting of nutrition and exercise*. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2017; 23(4): 269—78.
6. Weijs P., Looijaard W., Dekker I. *Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients*. *Crit. Care*. 2014; 18(2): R12.
7. Gruther W., Benesch T., Zorn C. et al. *Muscle wasting in intensive care patients: Ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer*. *J. Rehabil. Med*. 2008; 40(3): 185—9.
8. Puthucheary Z., Rawal J., McPhail M. et al. *Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness*. *JAMA*. 2013; 310(15): 1591—600.
9. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. et al. *ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit*. *Clin. Nutr*. 2019; 38(1): 48—79.
10. Denehy L., Elliott D. *Strategies for post ICU rehabilitation*. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2012; 18: 503—8.

REFERENCES

1. Ristagno G., Weil M. H. *History of Critical Care Medicine: The Past, the Present and the Future* In: A. Gullo, P. D. Lumb, J. Besso, G. F. Williams (eds.) *Intensive and Critical Care Medicine*. Milano: Springer Milan; 2009: 3—17.
2. Gonzalo Bertullo. *History of Traumatic Brain Injury (TBI)*. *AJBM*. 2015; 3(7): 381—409.
3. Shanko Yu. G., Sidarovich R. R., Tanin A. L. *i dr. Epidemiology of traumatic brain injury in the Republic of Belarus*. *Mezhdunar. nevrolog. zhurnal*. 2017; 5(91): 31—7. [(in Russian)]
4. Wischmeyer P. E. *Are we creating survivors... or victims in critical care? Delivering targeted nutrition to improve outcomes*. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2016; 22(4): 279—84.
5. Wischmeyer P. E., Puthuchery Z., San I. Millan et al. *Muscle mass and physical recovery in ICU: innovations for targeting of nutrition and exercise*. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2017; 23(4): 269—78.
6. Weijs P., Looijaard W., Dekker I. *Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients*. *Crit. Care*. 2014; 18(2): R12.
7. Gruther W., Benesch T., Zorn C. et al. *Muscle wasting in intensive care patients: Ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer*. *J. Rehabil. Med*. 2008; 40(3): 185—9.
8. Puthuchery Z., Rawal J., McPhail M. et al. *Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness*. *JAMA*. 2013; 310(15): 1591—600.
9. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. et al. *ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit*. *Clin. Nutr*. 2019; 38(1): 48—79.
10. Denehy L., Elliott D. *Strategies for post ICU rehabilitation*. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2012; 18: 503—8.

Поступила 26.04.2022.

Принята к печати 04.02.2022.

Читайте в следующих номерах:

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ *Самойлович Е. О. и соавт.* Серопревалентность населения республики Беларусь к вирусу SARS-COV-2 в 2021 г.: общие тенденции
- ✓ *Курчин В. П. и соавт.* Рак легкого в республике Беларусь: изменения структуры основных гистологических типов и выживаемости

Лекции и обзоры

- ✓ *Кужаль Н. Л. и соавт.* Спирометрические исследования: стандарты выполнения и интерпретация (с обновленными рекомендациями ATS/ERS 2019)
- ✓ *Абаев Ю. К.* Хороший доктор. Часть 16. Биомедицина общества

Дискуссии

- ✓ Клеточные технологии лечения в Республике Беларусь

Обмен опытом

- ✓ *Суркова Л. К. и соавт.* Гранулематозные заболевания легких: частота, структура и особенности гистологической дифференциальной диагностики

¹М. Н. ШЕПЕТЬКО, ²Л. В. МИРИЛЕНКО

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ОСНОВНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

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

Лечение больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) за последние 10 лет претерпело изменения от полного отказа от медицинской помощи и паллиативного лечения до высокотехнологичных радикальных хирургических операций. Цель исследования заключалась в анализе лечения больных НМРЛ в зависимости от основных факторов прогноза. Группу исследования составили 790 больных НМРЛ, находившихся на лечении в Минском городском клиническом онкологическом диспансере с 2001 по 2018 г. Моновариантный и мультивариантный анализ установил влияние таких показателей, как пол, TNM, стадия заболевания и массивное поражение лимфатических узлов средостения. На фоне этого анализа была определена группа больных с неблагоприятным прогнозом. Эта группа пациентов состояла из мужчин с НМРЛ старше 65 лет и с N3, соответствующим дескриптору TNM.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, стадия, прогностические факторы, общая выживаемость, скорректированная выживаемость.

The treatment of patients with non-small cells lung cancer (NSCLC) have been changed beginning from full refuse in medical aid and palliative treatment to till high tech over radical surgical operations for the last ten years. Our research goal consisted into analysis of treatment the patients with NSCLC depending on the base factors of prognosis. Studying group consisted from 790 patients with NSCLC received treatment in Minsk Oncological Department from 2001 till 2018 years. Monovariant and multivariant analysis determined influence such indexes like gender, TNM, disease state and massive lesions of mediastinal lymph nodes. On the background of this analysis group of patients with poor prognosis have been determined. These group of patients consisted from men with NSCLC more than 65 years old and with N3 corresponding to TNM descriptor.

Key words: non-small cell lung cancer, stage, prognostic factors, overall survival, adjusted survival.

HEALTHCARE. 2022; 6: 42—52.

INFLUENCE ANALYSIS OF MAIN PROGNOSTIC FACTORS ON THE OUTCOMES OF TREATMENT THE PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

M. N. Shapetska, L. V. Mirilenko

За последние полвека лечение карциномы легкого претерпело значительные изменения в своем эволюционном развитии: от полного отказа в оказании медицинской специализированной помощи до комбинированных сверхрадикальных операций с применением современных высокотехнологичных и наукоемких методов воздействия [1].

Цель исследования состояла в проведении анализа результатов лечения пациентов в зависимости от основных прогностических факторов, влияющих на течение и исход немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Анализу подвергнуты сведения о пациентах с НМРЛ с 2001 по 2018 г. после установления стандартного алгоритма/протокола диагностики и лечения злокачественных новообразований, обязательного для исполнения во всех онкологических учреждениях Республики Беларусь [2].

Материал и методы

В исследование включены 790 пациентов с диагнозом НМРЛ, находившихся на лечении в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» с 2001 по 2018 г.

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

Характеристика группы наблюдения представлена в табл.1.

База данных пациентов сформирована с использованием таблиц Microsoft Excel. Статистическую обработку выполняли с применением

Таблица 1

Характеристика пациентов с НМРЛ

Показатель	Количество пациентов
Пол:	
муж.	620 (78,5 %)*
жен.	170 (21,5 %)
Возраст, лет	62 [20—92]
Стадия:	
I	296 (37,8 %)
II	243 (31,0 %)
III	244 (31,2 %)
не определена	7 (0,9 %)
Категория T классификации TNM:	
T1	303 (38,5 %)
T2	341 (43,4 %)
T3	98 (12,5 %)
T4	44 (5,6 %)
Категория N классификации TNM:	
N0	461 (58,9 %)
N1	116 (14,8 %)
N2	186 (23,7 %)
N3	20 (2,6 %)
Гистология:	
плоскоклеточный	381 (50,9 %)
аденокарцинома	312 (41,6 %)
другие	56 (7,5 %)
не определена	41 (5,5 %)

* % рассчитан по отношению к количеству данных, которые определены.

пакета программ STATISTICA 10.0, SPSS 23.0. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана — Мейера, сравнение выживаемости в 2 группах выполняли по критерию log-rank, в 3 и более — по критерию хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними.

Результаты и обсуждение

Для всей группы пациентов с НМРЛ с 2001 по 2018 г. 5-летняя общая выживаемость (ОВ)

составила 44,6 % (SE— 1,9 %) с медианой 49 мес, 5-летняя скорректированная выживаемость (СВ) — 52,2 % (SE—2,0 %) с медианой 69,2 мес.

Стадия заболевания есть интегральный, суммирующий показатель TNM-дескрипторов. При анализе 5-летней выживаемости на этапе с 2001 по 2018 г. в зависимости от стадии заболевания получены результаты, которые послужат элементом сравнения для дальнейших исследований (рис. 1).

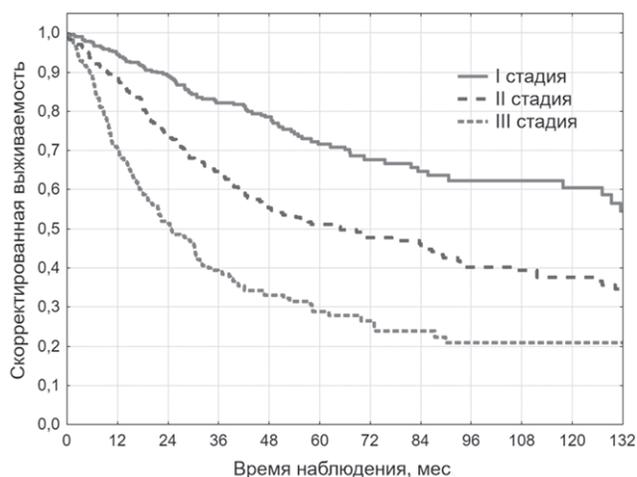
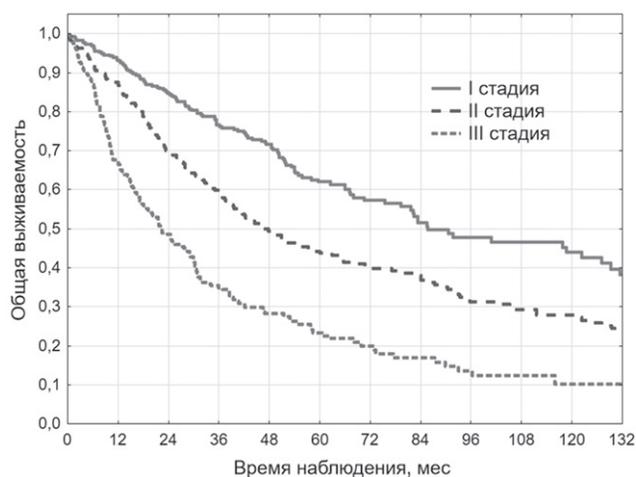


Рис. 1. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ в зависимости от стадии заболевания

5-летняя ОВ для 296 пациентов с I стадией заболевания составила 62,5 % (SE— 3,1 %) с медианой 86,1 мес, для 243 пациентов со II стадией— 44,2 % (SE— 3,4 %) с медианой 46,6 мес, для 244 пациентов с III стадией — 23,3 % (SE— 3,0 %) с медианой 22,2 мес. Различия были статистически значимыми как для одновременного сравнения всех 3 групп, так и попарно ($p < 0,001$ для всех сравнений).

СВ отличалась от ОВ на 6—10 % и при I стадии составила 72,2 % (SE— 3,0 %) с медианой 138,1 мес, при II стадии — 51,1 % (SE— 3,5 %) с медианой 64,8 мес, при III стадии— 28,8 % (SE — 3,4 %) с медианой 24,6 мес. Различия были статистически значимыми как для сравнения всех 3 групп, так и попарно ($p < 0,001$ для всех сравнений).

Анализ дескрипторов Т и N в отдельности отчетливо отразил зависимость выживаемости от распространения первичной опухоли в легочной ткани и «перехода» опухоли на лимфоидную ткань средостения в виде регионарных метастазов. Для степени распространения первичной опухоли в соответствии с критерием Т получены статистически значимые результаты ОВ между группами пациентов с НМРЛ от Т1 до Т4: $p < 0,001$ при сравнении 4 кривых и всех попарно за исключением Т3 и Т4, для которых $p = 0,39$ (рис.2).

У 303 пациентов с Т1 5-летняя ОВ была самой высокой и составила 59,1 % (SE — 3,1 %) с медианой 82,3 мес, у 341 пациента с Т2 — 40,5 % (SE — 2,9 %) с медианой 43,4 мес. Далее с увеличением градации Т ОВ уменьшалась.

98 пациентов с Т3 имели 5-летнюю ОВ 20,9 % (SE — 4,5 %) с медианой 21,7 мес, 44 пациента с Т4 — 26,0 % (SE — 6,8 %) с медианой 13,6 мес.

СВ отличалась от ОВ в пределах 7—11 %: пациенты с Т1 имели 5-летнюю СВ 66,0 % (SE — 3,1 %) с медианой 123,2 мес, с Т2 — 48,5 % (SE — 3,1 %) с медианой 57,2 мес, с Т3 — 25,8 % (SE — 5,0 %) с медианой 23,0 мес, с Т4 — 37,5 % (SE — 7,8 %) с медианой 16,0 мес. Как и для ОВ, для СВ $p < 0,001$ при сравнении 4 кривых и всех попарно, за исключением Т2 и Т4, для которых $p = 0,006$, а также Т3 и Т4, для которых $p = 0,77$.

Еще более динамичным оказался дескриптор N, показывающий вовлечение в опухолевый процесс лимфоузлов средостения (рис. 3).

У 461 пациента с отсутствием поражения лимфоузлов 5-летняя ОВ составила 56,7 % (SE — 2,5 %) с медианой 79,4 мес. По мере увеличения N ОВ снижалась, а именно: у 116 пациентов с N1 составила 35,5 % (SE — 4,9 %) с медианой 36,5 мес, у 186 пациентов с N2 — 24,0 % (SE — 3,5 %) с медианой 23,3 мес, у 20 пациентов с N3 — 0,0 % (SE— 4,3 %) с медианой 10,4 мес. Критерии статистической значимости различий составили: между N0 и N1 — $p < 0,001$; между N0 и N2 — $p < 0,001$; между N0 и N3 — $p < 0,001$; между N1 и N2 — $p = 0,003$; между N1 и N3 — $p < 0,001$; между N2 и N3 — $p = 0,002$.

Та же тенденция прослеживалась и для СВ: 5-летняя СВ пациентов с N0 составила 66,2 % (SE — 2,5 %) с медианой 127,0 мес, с N1 — 43,4 % (SE — 5,3 %) с медианой 40,7 мес, с N2 — 29,1 % (SE — 3,9 %) с медианой

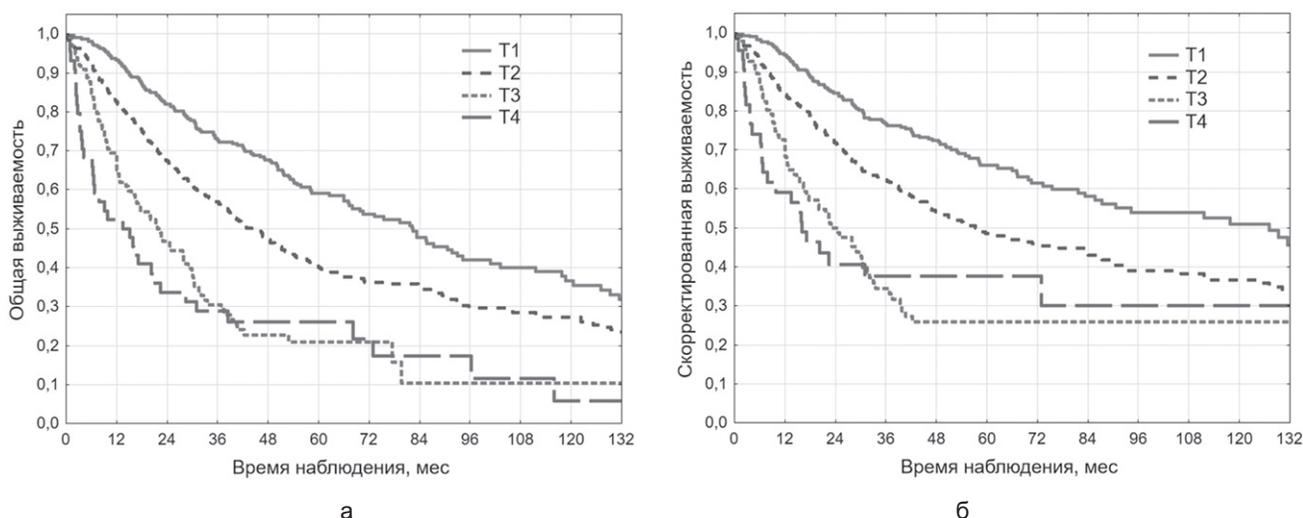


Рис. 2. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ в зависимости от степени распространения местной опухоли

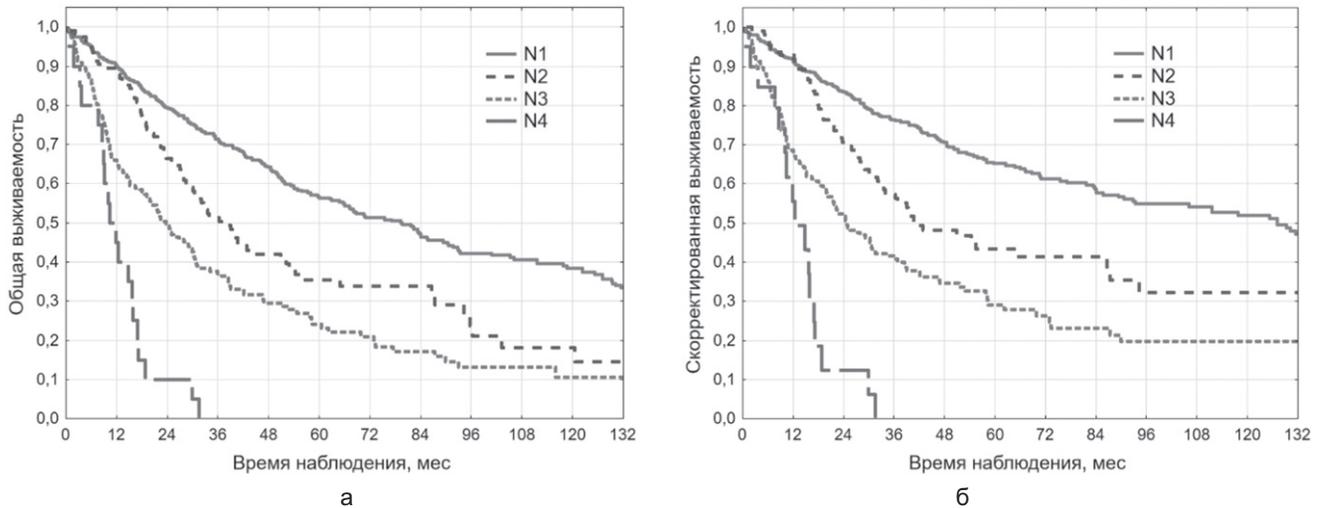


Рис. 3. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ в зависимости от категории N классификации TNM

24,6 мес, с N3 — 0,0 % (SE— 4,3 %) с медианой 12,4 мес. Статистически значимые различия между всеми группами $p < 0,001$, за исключением N2 и N3, для которых $p = 0,007$.

Суммировав все факторы риска, такие как профессиональные вредности, вредные привычки, отдельно курение табака, складывается реальная ситуация о более благоприятном течении рака легкого у женщин. В исследовании этот тезис нашел свое подтверждение. Из всей когорты пациентов НМРЛ выявлен у 620 мужчин и 170 женщин.

5-летняя ОВ у мужчин составила 38,7 % (SE — 2,1 %) с медианой 39,7 мес и 65,1 % (SE — 3,9 %) у женщин с медианой 127,5 мес. На 9,7 % больше ОВ от СВ отличалась у мужчин, и 5-летняя СВ у них составила 47,4 % (SE — 2,3 %) с медианой 50,4 мес; 5-летняя СВ

у женщин равнялась 68,7 % (SE — 3,9 %), где медиана не была достигнута с $p < 0,001$ между группами и для ОВ, и для СВ. Косвенно можно сделать вывод о большем влиянии возраста, сопутствующей патологии и более агрессивном течении рака легкого у мужчин (рис. 4).

Как известно, ресурс человеческого организма в состоянии болезни, его толерантность и восприимчивость к предложенным видам лечения определяются возрастом. Несмотря на то что возраст пациента в настоящее время не является противопоказанием к видам и методам противоопухолевого воздействия, в том числе хирургического, он может быть одним из существенных факторов, влияющих на ближайшие и долгосрочные результаты. Ситуация складывается неблагоприятным образом с течением времени, когда на первый план начинают

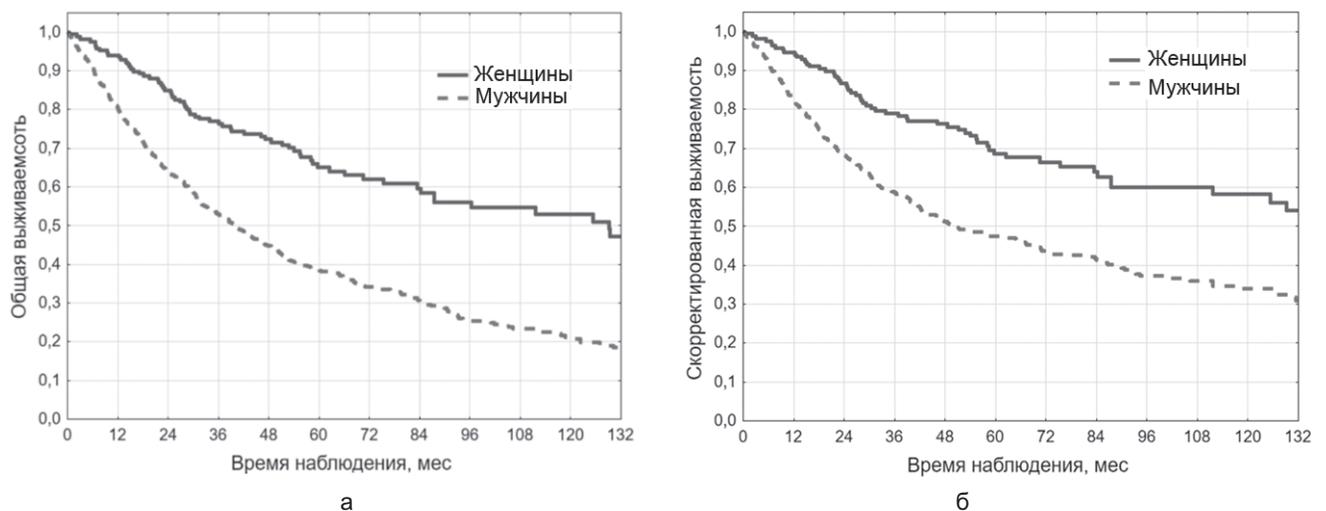


Рис. 4. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ в зависимости от пола

выходить недиагностируемые или скрыто протекающие сопутствующие заболевания. Неблагоприятная коморбидность может значительно ухудшить качество и сократить продолжительность жизни после проведенного противоопухолевого лечения [4]. Следовательно, значение возраста не может быть преувеличено при лечении такого заболевания, как рак легкого. Нами было проанализировано влияние возраста на выживаемость при НМРЛ. Учитывая специфическую особенность возникновения рака легкого с позиции накопления и длительного воздействия канцерогенных веществ на бронхиальный эпителий и ткань легкого, наблюдаемая группа пациентов условно была разделена в соответствии с возрастом следующим образом: до 50 лет — 46 пациентов; 50—59 лет — 244 пациента; 60—69 лет — 336 пациентов; 70 лет и более — 165 пациентов (рис.5).

Приведенные цифры абсолютного количества пациентов в каждой возрастной группе показывают параллельный вектор с повозрастной заболеваемостью НМРЛ в Республике Беларусь. Максимальное количество леченых пациентов (580) находилось в возрасте от 50 до 69 лет, меньше всего — до 50 лет. Между ними по численности находилась группа пациентов старше 70 лет. Именно эта возрастная группа показала очень низкую 5-летнюю ОВ — всего 33,7 % (SE — 4,4 %) с медианой 33,1 мес. Относительно высокую ОВ наблюдали в самой малочисленной группе до 50 лет. Для них 5-летняя ОВ составила 51,4 % (SE — 7,9 %) с медианой 69,9 мес. Далее 5-летняя ОВ снижалась в соответствии с возрастом: 50—59 лет —

50,0 % (SE — 3,4 %) с медианой 58,4 мес; 60—69 лет — 44,8 % (SE — 2,9 %) с медианой 47,2 мес. При этом различия между самой молодой группой пациентов и группой старше 70 лет были статистически значимыми ($p=0,008$), как и между пациентами 50—59 лет и той же группой ($p=0,001$) и между лицами 60—69 лет и старше 70 лет ($p=0,033$). Одновременное сравнение ОВ для всех 4 групп дало $p=0,023$; по СВ различия не достигли статистической значимости ($p=0,089$).

Анализ полученных данных позволяет сделать ожидаемый вывод, что разные возрастные группы различаются по ОВ и СВ, причем большинство из них статистически значимо.

Рассчитаем отношение рисков (ОР) смерти от основного заболевания, а также ОР смерти от любых причин для возраста как количественного показателя (табл. 2).

Как показано в табл. 2, увеличение возраста на 1 год ведет к увеличению риска смерти от основного заболевания на 1,8 % (95 % ДИ (0,6—3,0) %; $p=0,003$), от любых причин — на 2,1 % (95 % ДИ (1,1—3,2) %; $p<0,001$).

Для поиска возраста, при котором происходит разделение на группы, наиболее различающиеся по риску (максимальное ОР), применен Cut-Point анализ (рис. 6).

Для ОВ максимальное значение статистики хи-квадрат, соответствующее разделению групп на максимально различающиеся риски смерти от любых причин, равно 15,8 и приходится на возраст 62 года. Для онкоспецифической выживаемости эти значения равны 11,9 и 65 лет соответственно. Следовательно, точки разделения

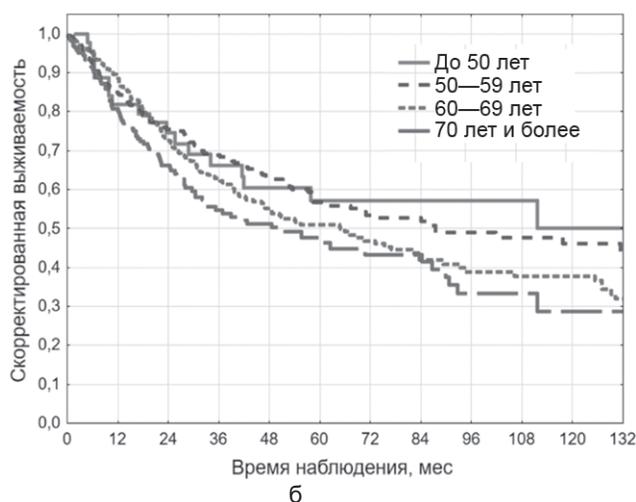
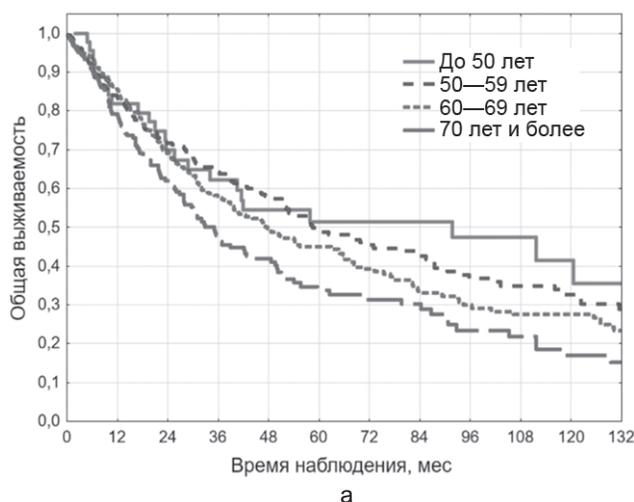


Рис. 5. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ в зависимости от возраста

Таблица 2

ОР для показателя «возраст» пациентов с НМРЛ

Исследуемое событие	ОР	95 % ДИ	p
Смерть от основного заболевания	1,018	1,006—1,030	0,003
Смерть от других причин	1,021	1,011—1,032	<0,001

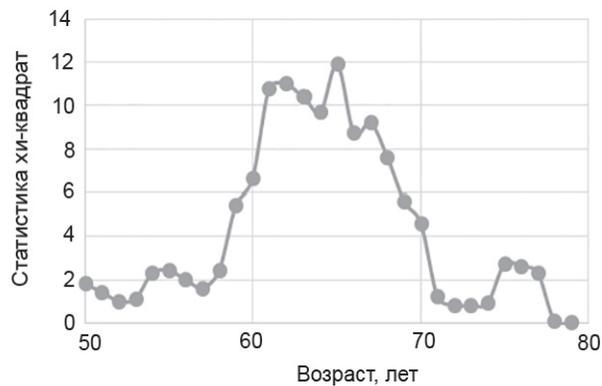
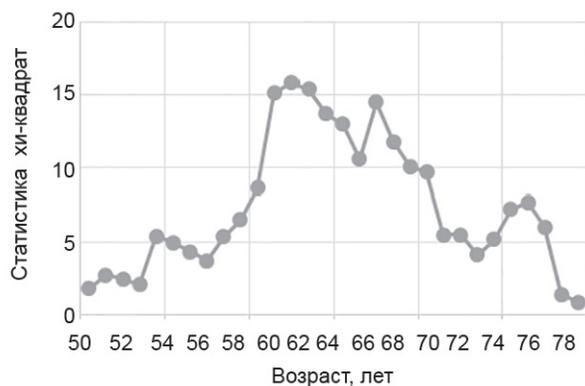


Рис. 6. Cut-Point анализ для показателя «возраст» при общей (а) и онкоспецифической (б) выживаемости

по показателю «возраст» на группы пациентов, максимально различающиеся по ОВ и СВ, близки, поэтому следует найти единую точку (рис. 7).

Все точки на графике, находящиеся выше горизонтальной линии, разделяют пациентов на группы со значимостью различий в рисках с $p < 0,001$ (при имеющихся степени свободы и объеме выборки). Для ОВ максимальные и приемлемые значения возраста — от 61 до 65 лет, причем ОР смерти от основного заболевания в группах, разделяемых этими точками, находится в пределах от 1,43 (95 % ДИ (1,20—1,72); $p < 0,001$) до 1,39 (95 % ДИ (1,16—

1,66); $p < 0,001$). В то же время для СВ максимальному значению хи-квадрат соответствует точка разделения в 65 лет, при которой ОР составляет 1,43 (95 % ДИ (1,20—1,72); $p < 0,001$). Поэтому возраст 65 лет примем за переломный, после которого для пациентов с НМРЛ ухудшается реакция организма на лечение. На рис. 8 показаны графики выживаемости для групп пациентов в возрасте до 65 лет и 65 лет и более.

В исследовании наблюдались 476 пациентов с НМРЛ в возрасте до 65 лет и 314 — старше 65 лет. 5-летняя ОВ пациентов в возрасте до 65 лет составила 49,3 % (SE— 2,5 %)

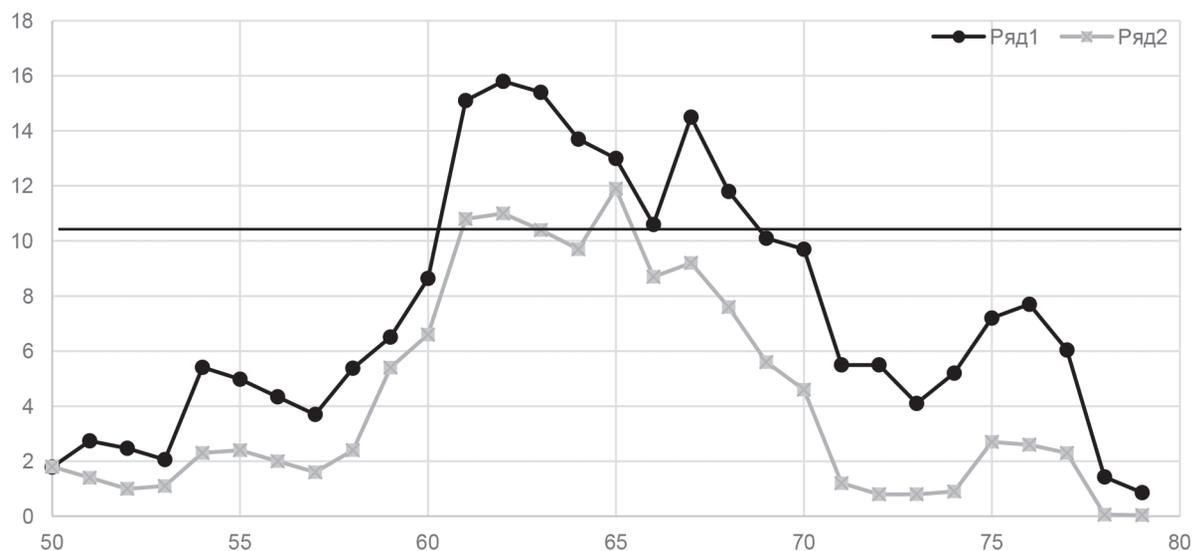


Рис. 7. Cut-Point анализ для показателя «возраст»: ряд 1 — ОВ; ряд 2 — СВ

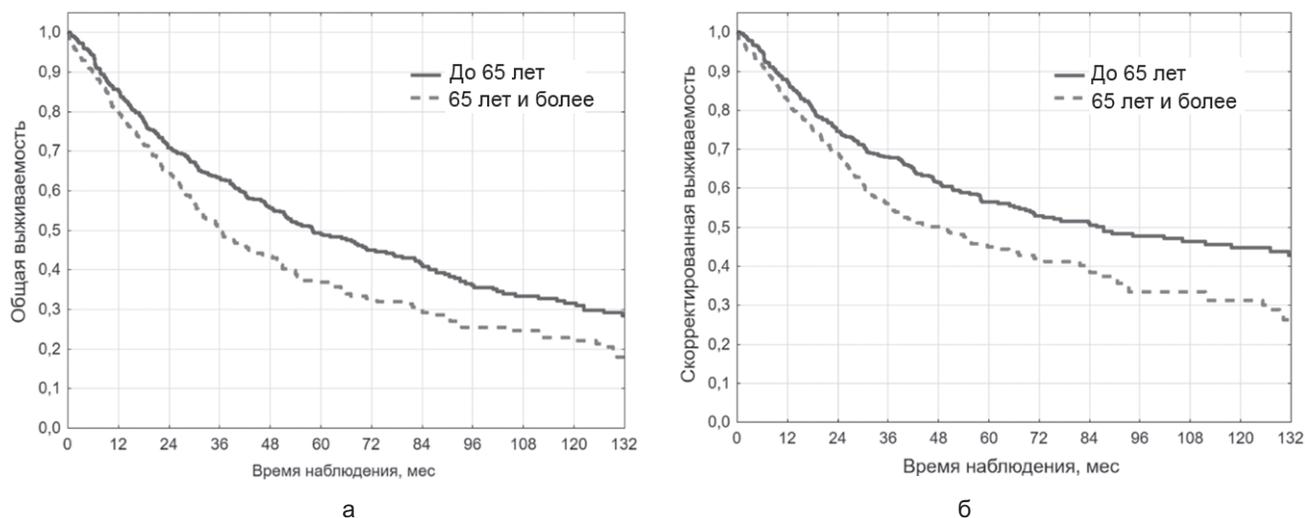


Рис. 8. Общая ($p < 0,001$) (а) и скорректированная ($p < 0,001$) (б) выживаемость пациентов с НМРЛ в двух возрастных группах: до 65 лет; 65 лет и старше

с медианой 58,1 мес. Это оказалось на 12 % больше, чем в возрастной группе старше 65 лет, где 5-летняя ОВ оказалась на уровне 37,3 % (SE — 3,0 %) с медианой 36,1 мес ($p < 0,001$). При этом СВ заметно отличалась от ОВ в обеих возрастных группах. В группе до 65 лет 5-летняя СВ составила 56,4 % (SE — 2,5 %) с медианой 85,9 мес, после 65 лет — 45,6 % (SE — 3,2 %) с медианой 47,2 мес ($p < 0,001$). Увеличение разницы между ОВ и СВ при НМРЛ в более молодой группе пациентов на 7,1 % и в группе старше 65 лет на 8,3 % свидетельствует о возрастающей роли сопутствующих заболеваний как причине смерти с повышением возраста пациента. Следовательно, роль возраста как фактора, влияющего на результативность проводимого лечения, считается доказанной, причем за

«критическую» точку принимается возраст 65 лет.

НМРЛ I стадии установлен у 205 мужчин и 91 женщины. 5-летняя ОВ у мужчин, заболевших НМРЛ, составила 53,4 % (SE — 3,9 %) с медианой 67,7 мес, у женщин она оказалась на 28,4 % выше и составила 81,8 % (SE — 4,5 %) с медианой 174,6 мес ($p < 0,001$) (рис. 9).

В отношении онкоспецифической выживаемости пропорциональность сохранилась: у мужчин СВ была больше, чем ОВ, на 12,5 % и составила 65,9 % (SE — 3,9 %) с медианой 129,8 мес; у женщин — 85,2 % (SE — 4,3 %), медиана СВ не достигнута ($p < 0,001$).

В возрасте до 65 лет с I стадией заболевания было 179 пациентов. В данной группе 5-летняя ОВ составила 68,6 % (SE — 3,8 %)

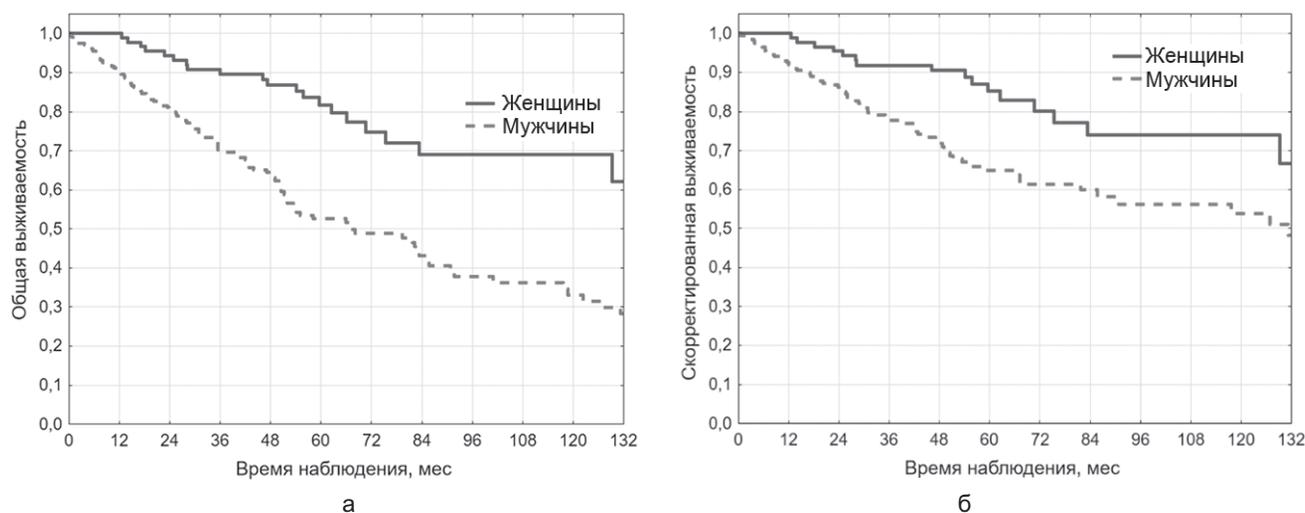


Рис. 9. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ I стадии в зависимости от пола

с медианой 106,6 мес. В возрасте старше 65 лет с I стадией заболевания — 117 человек. У них 5-летняя ОВ была на 15,6 % меньше, чем в группе более молодых пациентов, и составила 53,0 % (SE— 5,3 %) с медианой 65,2 мес ($p<0,013$) (рис.10).

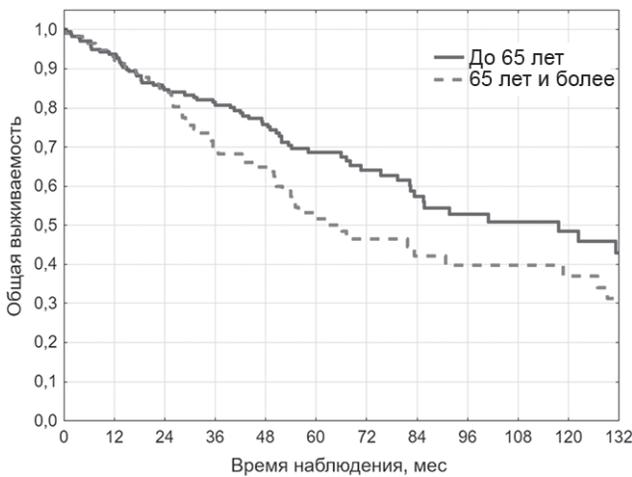
Для 5-летней СВ значения были на отметке 78,6 % (SE— 3,5 %), при этом медиана наблюдения достигнута не была. В возрастной группе старше 65 лет при I стадии 5-летняя СВ была на 16,4 % меньше, увеличилась от ОВ на 9,2 % и составила 62,2 % (SE — 5,3 %) с медианой 89,6 мес и уровнем статистической значимости между пациентами 2 возрастных групп $p<0,003$.

Со II стадией наблюдалось 200 мужчин и 43 женщины. 5-летняя ОВ у мужчин с НМРЛ достигла 39,6 % (SE— 3,7 %) с медианой

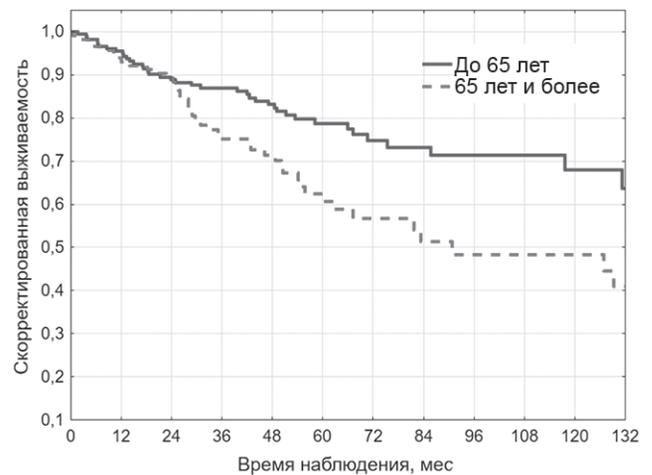
40,8 мес; у женщин 5-летняя ОВ была в 1,5 раза выше — 64,4 % (SE — 7,4 %) с медианой 127,3 мес и высокой статистической значимостью ($p<0,001$) (рис.11).

5-летняя СВ у мужчин составила 46,8 % (SE — 3,9 %) с медианой 47,7 мес; у женщин — 69,6 % (SE — 7,3 %), медиана наблюдения не достигнута.

При сравнительном анализе отдаленных результатов лечения пациентов с НМРЛ II стадии в возрастных группах до 65 лет ($n=143$) и старше 65 лет ($n=100$) получены следующие результаты: 5-летняя ОВ в группе пациентов до 65 лет составила 47,9 % (SE — 4,4 %) с медианой 54,2 мес; в группе старше 65 лет — 39,1 % (SE — 5,1 %) с медианой 37,4 мес и тенденцией к статистической значимости ($p=0,055$) (рис.12).

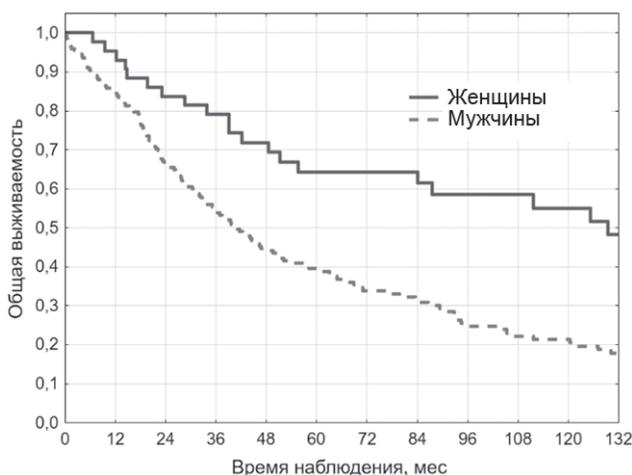


а

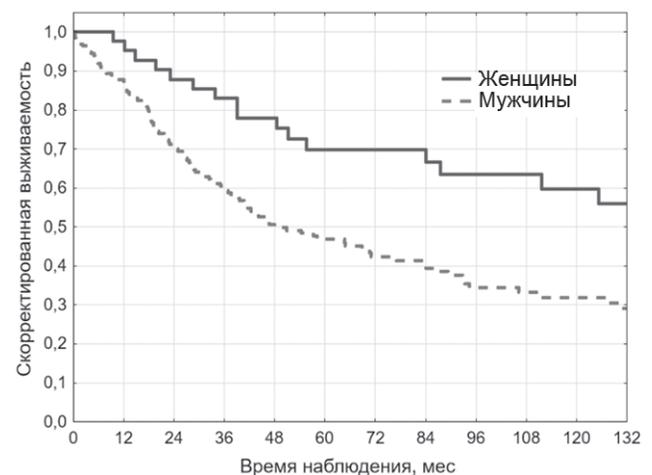


б

Рис. 10. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ I стадии в 2 возрастных группах



а



б

Рис. 11. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ II стадии в зависимости от пола

На рис. 12 видно уменьшение 5-летней ОБ в старшей возрастной группе на 8,8 %. Однако онкоспецифическая 5-летняя СВ в обеих возрастных группах отличалась только на 4 %: до 65 лет — 52,9 % (SE — 4,6 %) с медианой 70,2 мес; старше 65 лет — 48,9 % (SE — 5,4 %) с медианой 51,8 мес ($p=0,15$).

Анализ выживаемости пациентов в зависимости от пола свидетельствует о крайне неудовлетворительной ситуации в лечении НМРЛ III стадии (рис.13).

У 208 мужчин с НМРЛ III стадии 5-летняя ОБ составила 23,4 % (SE — 3,1 %) с медианой 20,4 мес; у 36 женщин — 24,6 % (SE — 8,0 %) с медианой 28,1 мес ($p=0,32$). Схожие цифры отмечены и для 5-летней СВ: у мужчин — 29,9 % (SE — 3,6 %) с медианой 22,3 мес; у женщин — 26,1 % (SE — 8,3 %) с медианой 28,2 мес ($p=0,57$).

Самая неблагоприятная III стадия у 149 пациентов до 65 лет показала 5-летнюю ОБ 27,8 % (SE — 4,0 %) с медианой 28,3 мес. В группе старше 65 лет у 95 пациентов 5-летняя ОБ составила 16,5 % (SE — 4,4 %) с медианой 18,0 мес ($p=0,010$). 5-летняя СВ у пациентов до 65 лет составила 33,6 % (SE — 4,4 %) с медианой 30,7 мес; в возрастной группе старше 65 лет — 21,3 % (SE — 5,0 %) с медианой 47,2 мес ($p<0,001$) (рис. 14).

На основании всестороннего анализа выживаемости были выделены значимые факторы при НМРЛ, которые влияют на течение заболевания и прогноз: мужской пол, возраст старше 65 лет, категория T классификации TNM, массивность поражения лимфоидной ткани в соответствии с категорией N, гистоструктура опухоли [5]. Далее был проведен моновариантный анализ ОБ для всех указанных факторов

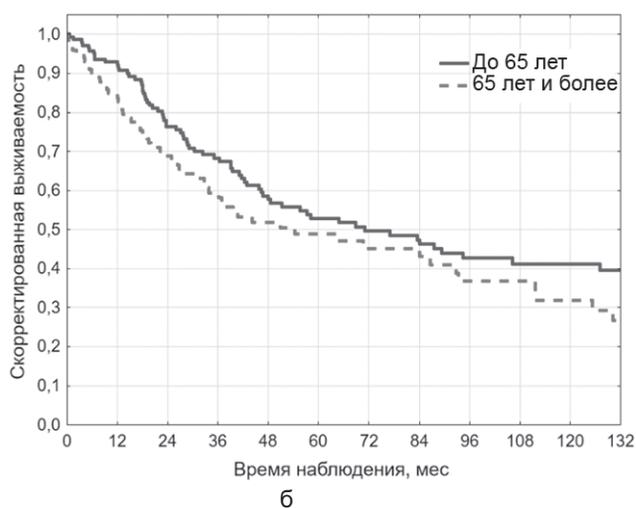
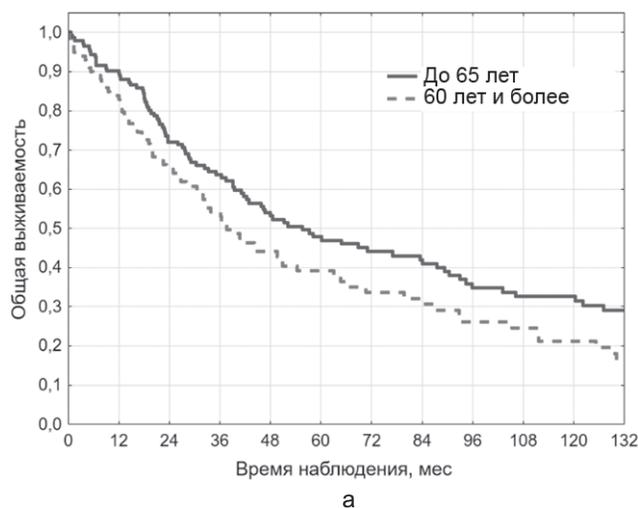


Рис. 12. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ II стадии в разных возрастных группах

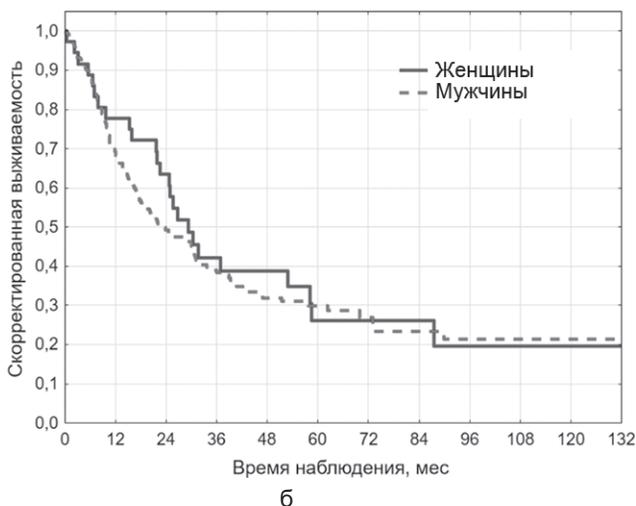
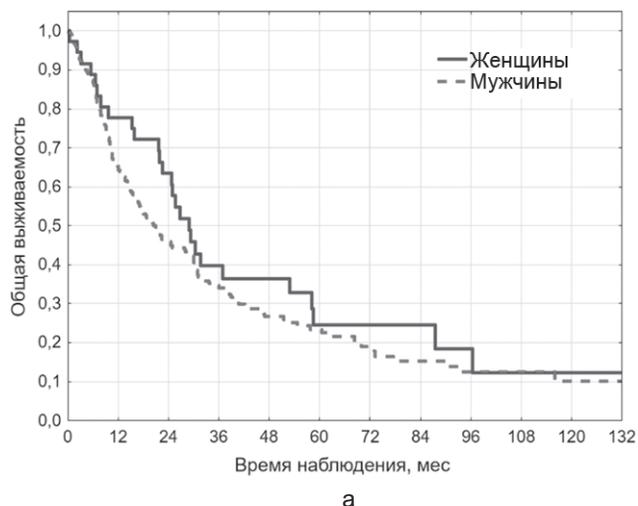


Рис. 13. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ III стадии в зависимости от пола

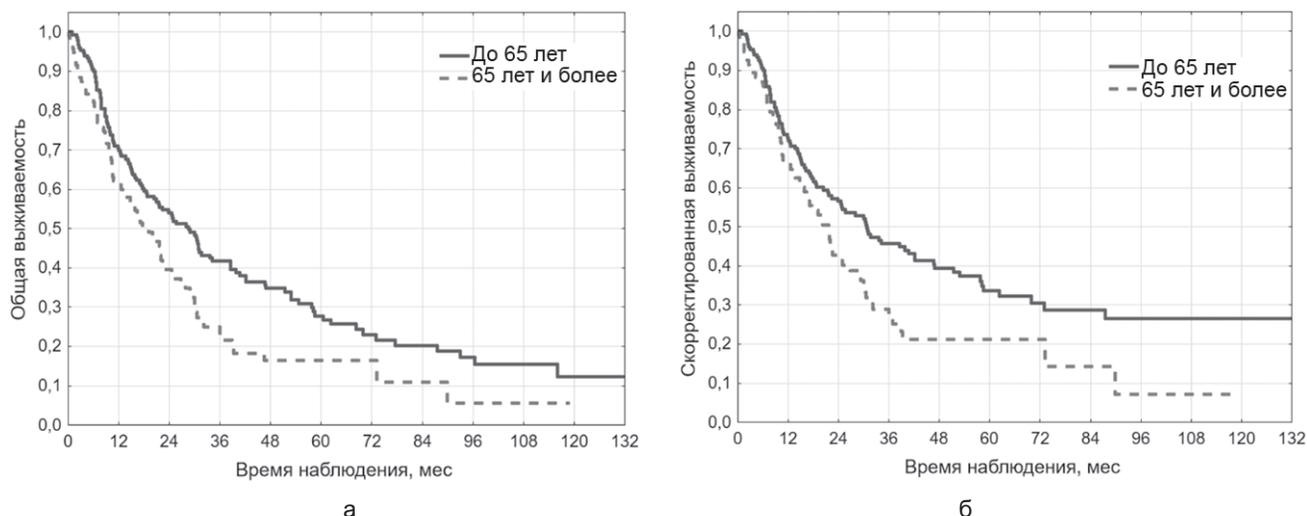


Рис. 14. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ III стадии в разных возрастных группах

и рассчитаны ОР смерти от любых причин (табл. 3).

Как свидетельствуют данные, полученные на основании анализа пропорциональных рисков Кокса, мужчины с НМРЛ имеют в 2,2 (95 % ДИ (1,7—2,9); $p < 0,001$) раза больший риск умереть по сравнению с женщинами.

В возрасте 65 лет и старше увеличивается риск умереть от любых причин в 1,4 (95 % ДИ (1,2—1,8); $p < 0,001$) раза по сравнению с риском у пациентов в возрасте до 65 лет.

Для пациентов с T4 НМРЛ риск умереть в 3,5 (95 % ДИ (2,5—5,1); $p < 0,001$) раза выше, чем с T1; с T3 — в 3,1 (95 % ДИ (2,3—4); $p < 0,001$) раза; с T2 — в 1,6 (95 % ДИ (1,3—1,9); $p < 0,001$) раза.

Продвижение опухолевой ткани по лимфоузлам средостения в соответствии с градацией N показывает еще более яркую картину. Наихудший вариант — это поражение надключичных регионарных лимфоузлов или лимфоузлов средостения на противоположной стороне (N3). При N3 риск в 8,0 (95 % ДИ (5,0—12,6); $p < 0,001$) раз выше, чем при N0. Далее риск уменьшается

с уменьшением степени поражения лимфодной ткани. У пациентов с N2 он в 2,6 (95 % ДИ (2,1—3,2); $p < 0,001$) раза выше, чем с N0, и в 1,7 (95 % ДИ (1,3—2,2); $p < 0,001$) раза выше для N1 по сравнению с N0. Морфология опухоли повышает риск смерти при плоскоклеточной карциноме в 1,7 раза, чем при аденокарциноме (ОР=1,7; 95 % ДИ (1,4—2,1); $p < 0,001$).

Все вышеперечисленные показатели, статистически значимо связанные с риском смерти при моновариантном анализе, были включены в мультивариантный анализ.

На основании анализа всех прогностических показателей выделена категория пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом (с 4-летней ОВ 0 % (SE — 3,6 %) с медианой 9,1 мес). Это пациенты с поражением всех групп лимфоузлов средостения в соответствии с градацией N3 (20 пациентов) (см. рис. 3). Как показано на рис. 3, все пациенты умерли в течение 4 лет после проведения хирургического лечения, а 1-летняя ОВ составила 34,6 % (SE — 9,3 %) с медианой 9,1 мес.

Таблица 3

Моновариантный анализ ОВ

Показатель	ОР	95 % ДИ	p
Пол: муж./жен.	2,2	1,7—2,9	<0,001
Возраст: 65 лет и старше / младше 65 лет	1,4	1,2—1,8	<0,001
Категория T классификации TNM:			
T2/T1	1,6	1,3—2,1	<0,001
T3/T1	3,3	2,5—4,6	<0,001
T4/T1	3,7	2,2—5,1	<0,001
Категория N классификации TNM:			
N1/N0	1,7	1,3—2,3	<0,001
N2/N0	3,0	2,4—3,8	<0,001
N3/N0	8,5	5,1—14,3	<0,001

В нашем анализе более молодые пациенты показали преимущество в выживаемости, и, как определено статистически, значимой переломной точкой стал возраст 65 лет. При этом с увеличением возраста на 1 год увеличивается и риск смерти на 2 %. У пациентов в возрасте до 65 лет 5-летняя выживаемость составила 50 %, старше 65 лет — 37 %. С другой стороны, появление рака легкого до 65 лет с ожидаемой продолжительностью жизни и 5-летней выживаемостью 50 % — ситуация более чем драматическая в психологическом и физиологическом аспектах, и гарантировать излечение можно только в случае I стадии в пределах «малого» рака.

Ключевым моментом анализа было выделение на основании полученных данных группы неблагоприятного прогноза, которую составили пациенты с плоскоклеточным раком легкого с опухолевым поражением лимфоузлов средостения в пределах N3. Это положение указывает на III стадию заболевания с более точными характеристиками. Для пациентов с плоскоклеточным раком легкого и вовлечением в процесс лимфоузлов средостения в пределах N3 требуется индивидуальный подход к выбору комбинированного/комплексного лечения, включая таргетную терапию [6].

Контактная информация:

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

Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лясников К., Шляхтунов Е. Клиническая значимость молекулярно-генетических маркеров при диагностике и персонализации терапии рака легкого. Вестник ВГМУ. 2020; 19(2): 7—18.
2. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.07.2018 № 60.
3. Goldstraw P. Updated staging system for lung cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2011; 20(4): 655—66.
4. Schulte T., Schniewind B., Walter J. et al. Age-related impairment of quality of life after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010; 68(1): 115—20.
5. Lv P., Chen G., Zhang P. Log odds of positive lymph nodes are superior to other measures for evaluating the prognosis of nonsmall cell lung cancer. *Thorac. Cancer.* 2014; 5(6): 570—5.
6. Takamori S., Takada K., Shimokawa M. et al. Predictive and prognostic impact of primary tumor-bearing lobe in non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 therapy. *Int. J. Cancer.* 2020; 147(8): 2327—34.

REFERENCES

1. Lyasnikov K., Shlyakhtunov E. Clinical significance of molecular genetic markers in the diagnosis and personalization of lung cancer therapy. *Vestnik VGMU.* 2020; 19(2): 7—18. [(in Russian)]
2. On the approval of the clinical protocol «Algorithms of diagnosis and treatment of malignant tumors»: an order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, 06.07.2018 № 60. [(in Russian)]
3. Goldstraw P. Updated staging system for lung cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2011; 20(4): 655—66.
4. Schulte T., Schniewind B., Walter J. et al. Age-related impairment of quality of life after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010; 68(1): 115—20.
5. Lv P., Chen G., Zhang P. Log odds of positive lymph nodes are superior to other measures for evaluating the prognosis of nonsmall cell lung cancer. *Thorac. Cancer.* 2014; 5(6): 570—5.
6. Takamori S., Takada K., Shimokawa M. et al. Predictive and prognostic impact of primary tumor-bearing lobe in non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 therapy. *Int. J. Cancer.* 2020; 147(8): 2327—34.

Поступила 22.11.2021.

Принята к печати 29.11.2021.

Е. Г. ЖУК

АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

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

Цель исследования. Разработать алгоритм применения методов лучевой диагностики для оценки распространенности рака шейки матки (РШМ) в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Материал и методы. При оценке распространенности РШМ анализу в сравнительном аспекте подверглись показатели диагностической информативности различных схем применения методов лучевой диагностики.

Результаты. Наибольшей диагностической чувствительностью (ДЧ) обладал подход, предусматривающий выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) всем пациенткам с впервые выявленным РШМ (схема 2). ДЧ МРТ в разграничении локализованного и местнораспространенного процесса, а также в выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) составила 98,2 % (95 % ДИ (90,6—99,9)) против ДЧ 89,5 % (95 % ДИ (78,5—96,0)) — схема 1, которая предусматривала выполнение УЗИ органов малого таза всем пациенткам с целью разграничения локализованного и местнораспространенного процесса и КТ органов малого таза для выявления метастазов в ЛУ.

Заключение. На основании анализа полученных сведений о диагностической эффективности лучевых методов обследования (УЗИ, КТ, МРТ) разработан метод комплексной лучевой диагностики РШМ, заключающийся в дифференцированном применении методов визуализации в зависимости от вероятности метастатического поражения ЛУ таза и наличия отдаленных метастазов.

Ключевые слова: рак шейки матки, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, лимфатический узел, метастатический лимфатический узел.

Objective. To develop an algorithm for the use of radiologic imaging to assess the prevalence of cervical cancer (CC), depending on the specific clinical situation.

Materials and methods. While assessing the prevalence of CC the indicators of diagnostic information content of various schemes for applying radiologic imaging were analyzed in a comparative aspect.

Results. The highest diagnostic sensitivity was demonstrated by the MRI approach for all patients with newly diagnosed CC (Scheme 2). Sensitivity MRI in distinguishing between localized and locally advanced process, as well as in the detection of metastases in regional lymph nodes was 98.2 % (CI 90.6—99.9) versus sensitivity 89.5 % (CI 78.5—96.0) of the scheme 1, which involved performing ultrasound of the pelvic organs in all patients in order to distinguish between a localized and locally advanced process and CT of the pelvic organs to detect metastases in the lymph nodes.

Conclusion. Based on the analysis of the data obtained on the diagnostic effectiveness of radiologic imaging (US, CT, MRI) a method for complex radiodiagnosis of cervical cancer was developed, which consists in the differentiated use of imaging methods depending on the possibility of metastatic lesions of the pelvic lymph nodes and the presence of distant metastases.

Key words: cervical cancer (CC), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), ultrasound (US), lymph nodes (LN), metastatic lymph nodes (MLN).

HEALTHCARE. 2022; 6: 53—58.

ALGORITHM OF THE APPLIANCE OF RADIOLOGIC IMAGING IN PREVALENCE ASSESMENT OF CERVICAL CANCER
E. G. Zhuk

Прогноз заболевания зависит от степени распространенности и колеблется от почти 100 % 5-летней выживаемости пациенток со стадией заболевания IA до 5—15 % для женщин, страдающих раком шейки матки (РШМ) IV стадии [1].

Поэтому точная оценка распространенности процесса является основополагающей задачей определения тактики лечения. Новая система стадирования FIGO, утвержденная в 2018 г., учитывает вклад различных методов визуализации в оценку степени распро-

страненности заболевания, что приводит к повышению точности диагностики и, соответственно, влияет на лечение и прогноз [2]. При этом выбор метода визуализации определяется следующими факторами: стадией FIGO, предполагаемым риском метастатического поражения и локальным доступом к различным модальностям визуализации [3].

Применение новых методов визуализации может предоставить функциональные биомаркеры, потенциально полезные для разработки более целенаправленных стратегий лечения

РШМ [4]. Включение в протоколы диагностических исследований диффузионно-взвешенной МР-томографии (DWI-MRI) позволяет повысить информативность исследования. Так, по результатам метаанализа сравнения диагностической ценности методов визуализации в выявлении метастатических лимфатических узлов (МТЛУ) было отмечено, что позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или ПЭТ/КТ имеет самую высокую специфичность, а DWI-MRI — самую высокую чувствительность [5]. Изучение диагностической эффективности традиционных методов визуализации, использование потенциала новых методов функциональной визуализации, а также их комбинаций позволяют индивидуализировать алгоритмы обследования с целью стратификации дооперационного риска.

Цель исследования — разработать алгоритм применения методов лучевой диагностики для оценки распространенности РШМ в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Материал и методы

Данные 100 пациенток с впервые выявленным гистологически верифицированным РШМ сопоставлены с заключительными данными обследования. Они включали морфологические результаты изучения органов и тканей, удаленных во время операций (лапаротомии и диагностические лапароскопии), цистоскопии, ректоскопии и результаты динамического наблюдения (медиана наблюдения составила 50,75 мес).

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Предметом клинического исследования явилась диагностическая и экономическая эффективность различных схем применения методов лучевой диагностики, включающих трехмерное УЗИ, в том числе в ангиографическом режиме; КТ-исследование и КТ с контрастным усилением (КУ); МРТ, МРТ с КУ и диффузионно-взве-

шенные изображения (ДВИ) в оценке распространенности РШМ.

Для оценки диагностических возможностей в разграничении локализованного и местнораспространенного РШМ различных схем применения методов лучевой диагностики вычисляли диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), диагностическую точность (ДТ), позитивно предсказательное значение (ППЗ) и негативно предсказательное значение (НПЗ). Доверительный интервал представлен с 95 %-й достоверностью (95 % ДИ). Диагностическую информативность схем оценивали с помощью построения ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic curve — ROC) с расчетом площадей под ними (Area Under Curve — AUC). При сравнении частотных распределений в группах (долевых значений) рассчитывали критерий χ^2 Пирсона.

Анализ результатов исследования выполнен с использованием программного пакета IBM SPSS STATISTICS 22.

Результаты и обсуждение

На основании приведенных данных литературы рассмотрены следующие варианты схем обследования пациенток с впервые выявленным РШМ с целью разграничения локализованного и местнораспространенного процесса:

- УЗИ органов малого таза для всех пациенток с целью разграничения локализованного и местнораспространенного процесса и КТ органов малого таза для выявления метастазов в ЛУ (схема 1);

- МРТ области таза как основной метод диагностики для всех пациенток как с целью разграничения локализованного и местнораспространенного процесса, так и для выявления метастазов в ЛУ (схема 2).

Данные о соотношении диагностической (схемы 1, 2) и патологоанатомической (морфологической) степени распространенности РШМ,

Таблица 1

Общая характеристика пациенток с РШМ

Показатель	Значение
Число пациенток	100
Медиана возраста (25-й и 75-й перцентили; min—max), лет	45 [38, 75, 55; 24—83]
Гистологическая структура опухоли:	
плоскоклеточный рак	85 (85 %)
аденокарцинома	14 (14 %)
светлоклеточный рак	1 (1 %)

а также о степени распространенности РШМ, оцененной при динамическом наблюдении, представлены в табл. 2.

Для схемы 1 в оценке распространенного РШМ ДЧ составила 89,5 % (95 % ДИ (78,5—96,0)), ДС — 93,0 % (95 % ДИ (80,9—98,5)), ППЗ — 94,4 % (95 % ДИ (84,6—98,8)), НПЗ — 86,9 % (95 % ДИ (73,7—95,1)), ДТ — 91,0 % (95 % ДИ (83,6—95,8)).

Данные для схемы 2 были следующими: ДЧ — 98,2 % (95 % ДИ (90,6—99,9)), ДС — 93,0 % (95 % ДИ (80,9—98,5)), ППЗ — 94,9 % (95 % ДИ (85,9—98,9)), НПЗ — 97,6 % (95 % ДИ (87,1—99,9)), ДТ — 96,0 % (95 % ДИ (90,0—98,9)).

Наибольшей ДЧ обладал подход, предусматривающий выполнение МРТ всем пациенткам с впервые выявленным РШМ. ДЧ МРТ в разграничении локализованного и местнораспространенного РШМ, а также в выявлении метастазов в регионарные ЛУ (схема 2) составила 98,2 % (95 % ДИ (90,6—99,9)) по сравнению с ДЧ 89,5 % (95 % ДИ (78,5—96,0)) для схемы 1. При этом показатели ДС были сопоставимы и составили 93,0 % (95 % ДИ (80,0—97,0)) для обеих схем.

После проведения ROC-анализа площади под операционными кривыми для схем 1 и 2 составили 0,912 (95 % ДИ (0,848—0,977))

и 0,956 (95 % ДИ (0,908—1,0)) соответственно. Результаты сравнения AUC представлены на рис. 1 и в табл. 3.

Площади под операционными кривыми для схем 1 и 2 статистически значимо не различались ($p=0,251$).

При использовании схемы 1 был получен 91 (95 % ДИ (83,6—95,8)) точный тест (истинно

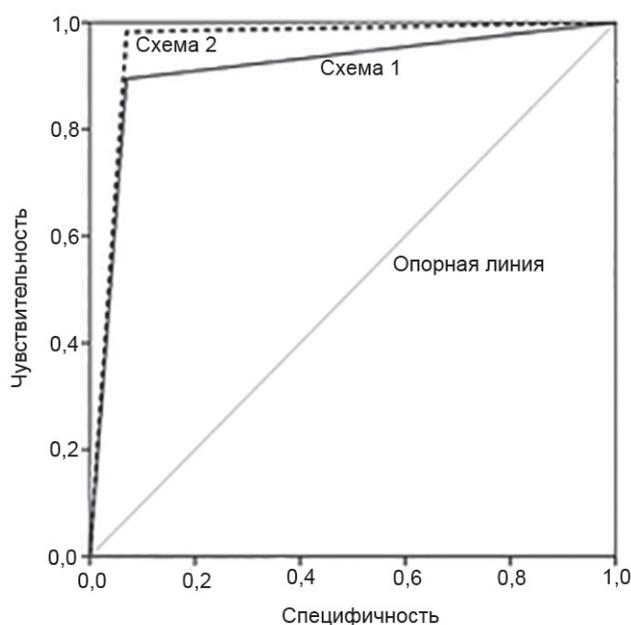


Рис. 1. ROC-кривые для диагностических схем 1 и 2

Таблица 2

Соотношение степени распространения РШМ для схем 1, 2 и заключительных данных исследования

Данные методов лучевой диагностики	Степень местного распространения опухоли				Всего
	заключительные данные исследования				
	T0 N0	T1 N1	T2-4 N0	T2-4 N1	
Схема 1					
сT0-1 N0	40	2	3	1	46
сT0-1 N1	—	4	—	4	8
сT2-4 N0	—	—	10	7	17
сT2-4 N1	3	—	—	26	29
Итого	43	6	13	38	100
Схема 2					
сT0-1 N0	40	—	1	—	41
сT0-1 N1	—	4	—	—	4
сT2-4 N0	2	—	8	—	10
сT2-4 N1	1	2	4	38	45
Итого	43	6	13	38	100

Таблица 3

Сравнение площадей под операционными кривыми схем 1 и 2 для оценки распространенности РШМ

Схема	AUC	Стандартная ошибка	p
1	0,912	0,033	0,251
2	0,956	0,025	

положительные + истинно отрицательные). Для схемы 2 число точных тестов составило 96 (95 % ДИ (90,0—98,9)). Результаты сравнения точности двух диагностических схем представлены в табл. 4.

Согласно представленным данным, точность схемы 2 на 5,5 % превосходила данный показатель для схемы 1 ($p=0,25$).

Оценка распространенности РШМ включает также поиск отдаленных метастазов. К ним относятся метастазы в паховых ЛУ, а также на брюшине, за исключением метастазов во влагалище, серозных оболочках малого таза и придатках [6].

Риск развития метастазов в регионарных ЛУ прямо пропорционален стадии опухолевого процесса [7]. При распространении опухоли за пределы шейки матки в параметральную клетчатку (стадия IIB) риск метастазирования в парааортальные или тазовые ЛУ по данным нашего исследования составил 10 %, из них в парааортальные — 2 %; при опухолевом прорастании нижней трети влагалища или стенки таза (стадия III) вероятность поражения ЛУ составила 29 %, из них в парааортальные — 9 %. Риск метастазирования опухоли в парааортальные ЛУ становится значимым при стадии выше IIA [7]; по результатам данного исследования он составил 11 %. Такие метастазы редко наблюдаются изолированно, без поражения тазовых ЛУ [8].

Использование расширения поля сканирования в коронарной плоскости (T2-ВИ и T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной плоскости сканирования) обеспечило визуализацию парааортальных ЛУ (Удостоверение № 241 на рационализаторское предложение «Способ магнитно-резонансной оценки состояния тазовых и забрюшинных узлов при раке матки», авт.: Е. Г. Жук, И. А. Косенко, А. П. Василевский). В группе пациенток с наличием МТЛУ таза отдаленные метастазы выявлены в 16 % случаев. У всех женщин с наличием отдаленных метастазов ЛУ таза были поражены.

В то же время в литературе встречается понятие так называемых прыгающих метастазов (skip-метастазы), то есть поражение более отдаленных ЛУ при отсутствии метастазов в проксимальных ЛУ [9]. По мнению D. Li и соавт., двустороннее поражение ЛУ и skip-метастазы являются часто встречающимися при РШМ [10].

Для РШМ наиболее типично отдаленное метастазирование в легкие, реже — вторичное поражение печени, брюшины и костей [11]. По данным исследования в группе пациенток, имеющих отдаленные метастазы, поражение печени имело место в 2 (28,5 %) случаях, легких — в 1 (14,3 %), метастазы по брюшине — в 4 (57,2 %) случаях; метастазы в костях отсутствовали.

Учитывая то, что у всех пациенток с отдаленными метастазами были поражены ЛУ таза, наличие метастазов в тазовых и парааортальных ЛУ является показанием для проведения КТ с КУ органов брюшной и грудной полостей, включая надключичную область или ПЭТ/КТ.

Согласно выводам, опубликованным в совместном руководстве ESGO-ESTRO-ESP, в настоящее время недостаточно доказательств для рекомендации применения ПЭТ/КТ как приоритетного перед КТ для оценки метастазов в парааортальные ЛУ при РШМ. В силу этого для оценки статуса ЛУ и отдаленного метастазирования руководство ESGO-ESTRO-ESP рекомендует КТ или ПЭТ/КТ, тогда как ПЭТ/КТ предпочтительнее у пациенток, которым показана химиолучевая терапия [12].

В связи с этим можно рассмотреть два варианта диагностических алгоритмов оценки распространенности опухолевого процесса у пациенток с впервые выявленным РШМ, основанных на рассмотренных схемах 1 и 2.

Алгоритм 1. Выполнение всем пациенткам УЗИ органов малого таза с целью разграничения локализованного и местнораспространенного процессов и КТ органов малого таза для выявления метастазов в ЛУ с последующим выполнением КТ брюшной полости для поиска skip-метастазов в парааортальных ЛУ в случае

Таблица 4

Сравнение точности схем 1 и 2 для оценки распространенности РШМ

Схема	Число точных тестов	p
1	91 (95 % ДИ (83,6—95,8))	0,25
2	96 (95 % ДИ (90,0—98,9))	

отсутствия метастазов в ЛУ таза. При наличии метастазов в подвздошных ЛУ — выполнение КТ с КУ органов брюшной и грудной полостей, включая надключичную область, или ПЭТ/КТ (рис. 2).

Алгоритм 2. Предусматривает выполнение МРТ области таза как основного метода диагностики для всех пациенток как с целью разграничения локализованного и местнораспространенного процесса, так и для выявления метастазов в ЛУ таза и парааортальных ЛУ за счет расширения поля сканирования в коронарной плоскости (T2-ВИ и T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной плоскости сканирования). При наличии метастазов в подвздошных ЛУ — выполнение КТ с КУ органов брюшной и грудной полостей, включая надключичную область, или ПЭТ/КТ (рис. 3).

траненного процесса, так и для выявления метастазов в ЛУ таза и парааортальных ЛУ за счет расширения поля сканирования в коронарной плоскости (T2-ВИ и T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной плоскости сканирования). При наличии метастазов в подвздошных ЛУ — выполнение КТ с КУ органов брюшной и грудной полостей, включая надключичную область, или ПЭТ/КТ (рис. 3).

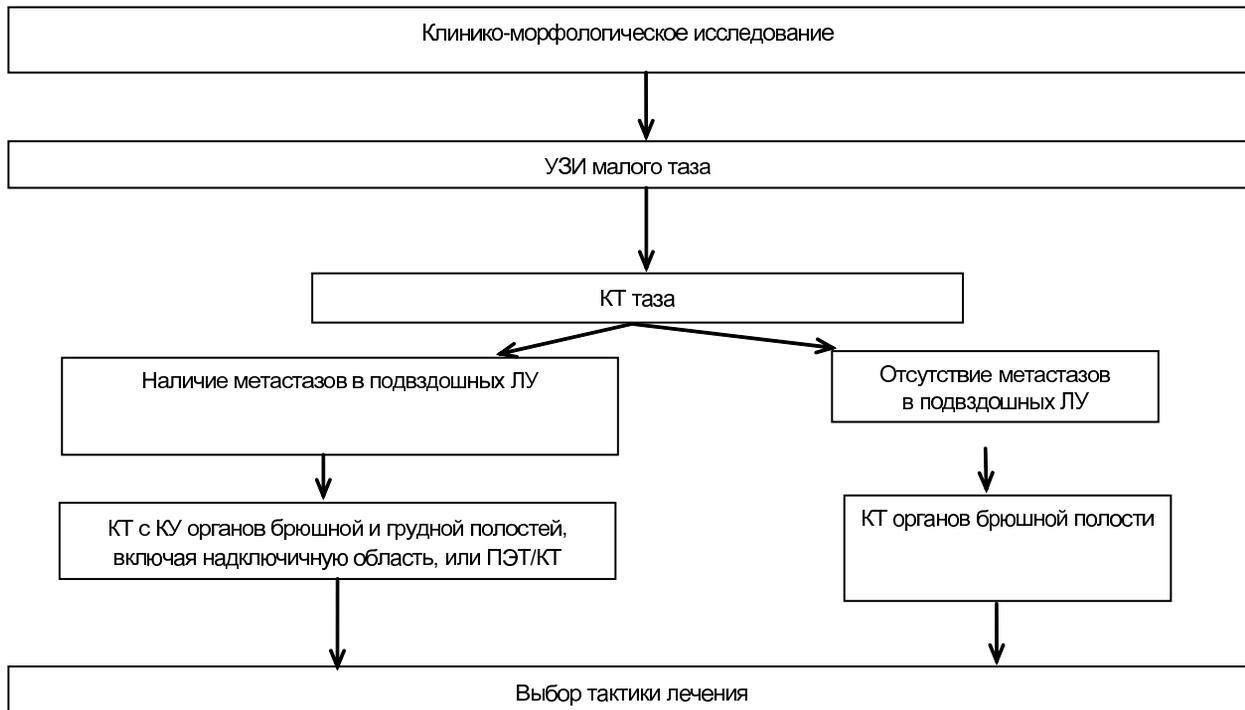


Рис. 2. Алгоритм 1

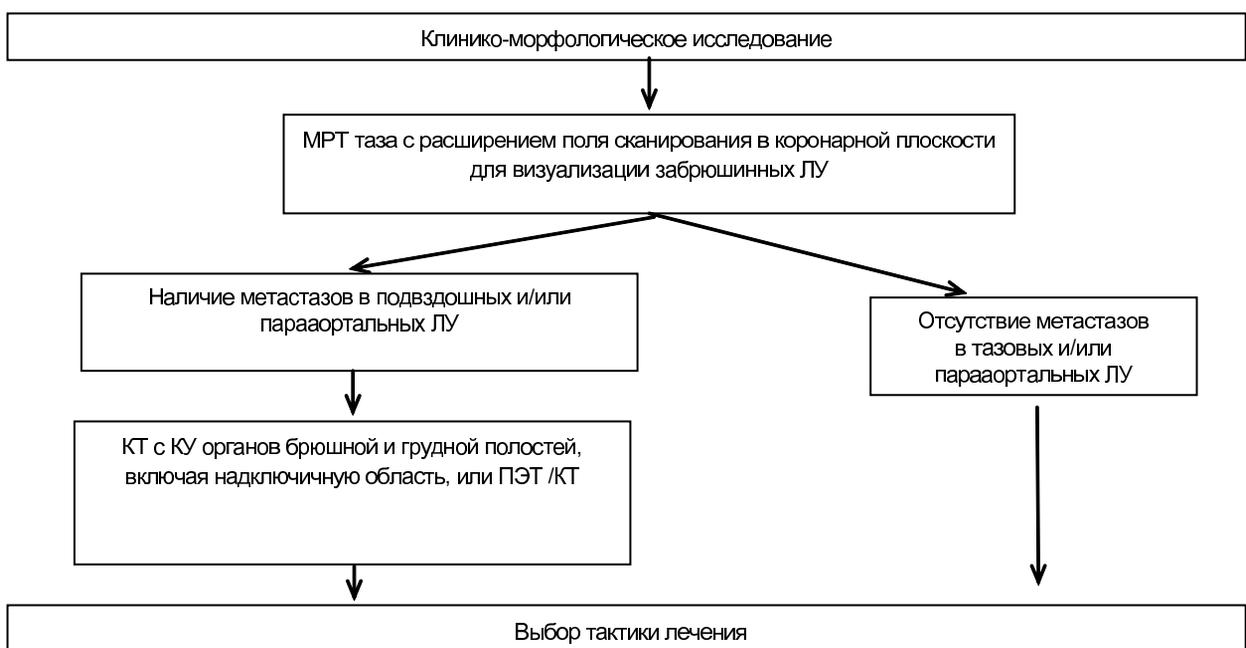


Рис. 3. Алгоритм 2

Алгоритм 2, включающий выполнение МРТ таза с расширением поля сканирования, исключает выполнение КТ органов брюшной полости для оценки парааортальных ЛУ, так как позволяет оценить тазовые и парааортальные ЛУ в рамках одного исследования МРТ.

Таким образом, разработанный алгоритм лучевой диагностики РШМ, включающий использование МРТ таза с расширением поля сканирования в коронарной плоскости для визуализации забрюшинных ЛУ и диффузионно-взвешенные изображения, является наиболее эффективным для оценки как первичного очага, так и ЛУ.

Контактная информация:

Жук Елена Георгиевна — доцент кафедры лучевой диагностики, врач МРТ.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Сл. тел. +375 (17) 265-33-63.

ул. П. Бровки, 3, кор. 3, 220013, г. Минск.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Waggoner S. E. *Cervical cancer*. *Lancet*. 2003; 361(9376): 2217—25. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13778-6.
2. Merz J., Bossart M., Bamberg F., Eisenblaetter M. *Revised FIGO Staging for Cervical Cancer — A New Role for MRI*. *Rofo*. 2020; 192(10): 937—44. doi: 10.1055/a-1198-5729.
3. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Cervical Cancer)*. Version 4.2019. Available at: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf>. Accessed: 29.03. 2019.
4. Haldorsen I. S., Lura N., Blaakae J. et al. *What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer?* *Curr. Oncol. Rep.* 2019; 21(9): 77. doi: 10.1007/s11912-019-0824-0.
5. Liu B., Gao S., Li S. *A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies*. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2017; 82(3): 209—22. doi: 10.1159/000456006.
6. Bhatla N., Berek J. S., Cuello Fredes M. et al. *Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri*. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019; 145: 129—35. doi:10.1002/ijgo.12749.
7. Huang B. X., Fang F. *Progress in the Study of Lymph Node Metastasis in Early-stage Cervical Cancer*. *Curr. Med. Sci.* 2018; 38(24): 567—74. doi: 10.1007/s11596-018-1915-0.
8. Мухортова О. В., Асланиди И. П., Шурупова И. В. и др. *Применение позитронно-эмиссионной томографии у больных раком шейки матки. Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2009; 5: 63—74.
9. Лойт А. А., Гуляев А. В. *Теория лимфогенного метастазирования рака и пролиферации*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2005: 76—7.
10. Li D., Cai J., Kuang Y. et al. *Surgical-pathologic risk factors of pelvic lymph node metastasis in stage Ib1-IIb cervical cancer*. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012; 91(7): 802—9. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01415.x.
11. Bourgioti C., Chatoupis K., Mouloupoulos L. A. *Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer*. *World J. Radiol.* 2016; 8(4): 342—54.
12. Cibula D., Potter R., Planchamp F. et al. *The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the management of patients with cervical cancer*. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018; 28(4): 641—55. doi: 10.1097/IGC.0000000000001216.

REFERENCES

1. Waggoner S. E. *Cervical cancer*. *Lancet*. 2003; 361(9376): 2217—25. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13778-6.
2. Merz J., Bossart M., Bamberg F., Eisenblaetter M. *Revised FIGO Staging for Cervical Cancer — A New Role for MRI*. *Rofo*. 2020; 192(10): 937—44. doi: 10.1055/a-1198-5729.
3. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Cervical Cancer)*. Version 4.2019. Available at: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf>. Accessed: 29.03. 2019.
4. Haldorsen I. S., Lura N., Blaakae J. et al. *What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer?* *Curr. Oncol. Rep.* 2019; 21(9): 77. doi: 10.1007/s11912-019-0824-0.
5. Liu B., Gao S., Li S. *A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies*. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2017; 82(3): 209—22. doi: 10.1159/000456006.
6. Bhatla N., Berek J. S., Cuello Fredes M. et al. *Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri*. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019; 145: 129—35. doi:10.1002/ijgo.12749.
7. Huang B. X., Fang F. *Progress in the Study of Lymph Node Metastasis in Early-stage Cervical Cancer*. *Curr. Med. Sci.* 2018; 38(24): 567—74. doi: 10.1007/s11596-018-1915-0.
8. Muhortova O. V., Aslanidi I. P., Shurupova I. V. i dr. *The use of positron emission tomography in patients with cervical cancer*. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'*. 2009; 5: 63—74. [(in Russian)]
9. Lajt A. A., Gulyaev A. V. *Theory of lymphogenous cancer: metastasis and proliferation*. SPb.: ELBI-SPb; 2005: 76—7. [(in Russian)]
10. Li D., Cai J., Kuang Y. et al. *Surgical-pathologic risk factors of pelvic lymph node metastasis in stage Ib1-IIb cervical cancer*. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012; 91(7): 802—9. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01415.x.
11. Bourgioti C., Chatoupis K., Mouloupoulos L. A. *Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer*. *World J. Radiol.* 2016; 8(4): 342—54.
12. Cibula D., Potter R., Planchamp F. et al. *The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the management of patients with cervical cancer*. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018; 28(4): 641—55. doi: 10.1097/IGC.0000000000001216.

Поступила 17.03.2022.

Принята к печати 29.04.2022.

О. Г. ДЫБОВ, А. В. ВОРОБЕЙ, И. А. ХАДЖИ ИСМАИЛ, А. М. СТАРОСТИН

ВЛИЯНИЕ ПОЛА ПАЦИЕНТОВ, ПОДЛЕЖАЩИХ ОПЕРАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ, НА ТЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить влияние гендерного фактора на течение язвенного колита у пациентов, подлежащих хирургическому лечению.

Материал и методы. Проанализирована архивная документация по 101 пациенту, которым проведено оперативное лечение по поводу язвенного колита в условиях отделения проктологии УЗ «Минская областная клиническая больница» в период с 1973 по 2017 г.

Результаты. Исследуемую группу составили 51 мужчина и 50 женщин. Изучены истории болезни и операционные журналы пациентов по основным анамнестическим показателям: возраст, индекс массы тела, длительность заболевания, симптомокомплекс, протяженность поражения ободочной кишки, течение заболевания, показания к плановой или экстренной операции. При статистическом анализе полученных данных методами описательной, параметрической и непараметрической статистики влияние гендерного фактора на указанные выше параметры не установлено.

Ключевые слова: язвенный колит, течение болезни, гендерный фактор, статистика.

Objective. To assess the influence of the gender factor on the course of ulcerative colitis in patients with surgical indications.

Materials and methods. The archival documentation of 101 patients who underwent surgical treatment for ulcerative colitis in the proctology department of the Minsk Regional Clinical Hospital in the period from 1973 to 2017 was analyzed.

Results. The study group consisted of 51 men and 50 women. The case notes and surgical history records of these patients were studied according to the main anamnestic indicators: age, BMI, duration of the disease, symptom complex, extent of the colon lesion, course of the disease, indications for elective or emergency surgery. Statistical analysis of the data using the methods of descriptive, parametric and non-parametric statistics did not establish the influence of the gender factor on the above criteria.

Key words: ulcerative colitis, course of the disease, gender factor, statistics.

HEALTHCARE. 2022; 6: 59—63.

INFLUENCE OF THE GENDER ON THE COURSE OF ULCERATIVE COLITIS IN PATIENTS WITH SURGICAL INDICATIONS

A. H. Dybau, A. V. Varabei, I. A. Hadji Ismail, A. M. Starastsin

Язвенный колит (ЯК) — это полиэтиологическое хроническое заболевание с первичным поражением прямой кишки и различным по протяженности ободочной, обусловленное воспалением их слизистых оболочек без образования гранулем [11]. Развитие ЯК характеризуется началом в молодом возрасте с последующим волнообразным или непрерывным течением, развитием осложнений, приводящих к снижению качества жизни, инвалидности или даже смерти [1].

Самый высокий показатель распространенности ЯК в Европе зарегистрирован в Норвегии (505 человек на 100 000 населения), заболеваемость — на Фарерских островах (57 на 100 000) [9]. В Республике Беларусь показатель распространенности ЯК составляет 36,4 человека на 100 000 населения, заболеваемость — 5,5 на 100 000 [1]. Возраст большинства пациентов составляет 30—40 лет. В литературе име-

ются данные о наличии второго пика в возрасте 60—69 лет [10]. В Беларуси распределение пациентов по возрасту составило 30—40 и 50 лет и старше [1]. Известно, что у мужчин и женщин уровень заболеваемости до 45 лет статистически не отличается. Однако в возрасте старше 45 лет у мужчин заболеваемость на 20 % выше. В мировой литературе по-прежнему мало исследований, посвященных влиянию гендерного фактора на развитие ЯК и прогнозирование результатов его лечения [2].

Цель исследования — оценка влияния гендерного фактора на течение ЯК у пациентов, подлежащих хирургическому лечению.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ архивной документации пациентов, прооперированных в УЗ «Минская областная клиническая больница» с 1973 по 2017 г. по поводу ЯК. Критерием

включения в исследование было хирургическое лечение у пациентов, ранее не оперированных по поводу ЯК. Следует уточнить, что в силу давности документации данные некоторых пациентов отсутствовали или были нечитабельными и, соответственно, не подлежали статистическому анализу.

Статистическая обработка выполнена с использованием лицензированных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Были использованы методы описательной, параметрической (t-критерий Student) и непараметрической (U-критерий Манна — Уитни, двусторонний точный критерий Фишера, критерий χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой на непрерывность Йетса) статистики. Уровень значимости $p=0,05$. Расчет индекса массы тела (ИМТ) произведен при помощи онлайн-калькулятора (интернет-ресурс Calc.by). Данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов 25 и 75 (Me [LQ; UQ]).

Результаты и обсуждение

Исследуемую выборку составил 101 пациент: 51 мужчина и 50 женщин. Возраст пациентов исследуемой выборки на момент операции варьировал от 18 до 66 лет (Me — 41 [32; 50]). Мужчины были прооперированы в более старшем возрасте: от 18 лет до 61 года (Me — 41 [35; 50]), женщины — от 21 до 66 лет (Me — 37,5 [29,5; 49,5]). Статистически значимых различий по возрастному фактору среди них ($p_{t-Student} = 0,4$) не выявлено (рис. 1). Однако эти данные несколько разнятся с результатами ретроспективного исследования, проведенного в США. В нем женщины, оперированные по поводу ЯК, были незначительно старше мужчин: 43 года против 42,1 соответственно ($p<0,001$) [8].

Учитывая возможные возрастные пики заболеваемости, исследуемая выборка пациентов проанализирована в зависимости от сор-

тировки на возрастные группы. Наибольшее количество прооперированных пациентов было в возрастных группах 30—39, 40—49 и 50—59 лет, наименьшее — у пациентов старше 60 лет (3 %). Во всех группах, за исключением 18—29 лет, незначительно преобладали мужчины. При этом среди мужчин и женщин не выявлено возрастных статистически значимых различий, что может указывать на отсутствие влияния гендерного фактора на вероятность оперативного вмешательства в том или ином возрасте (табл. 1). Мужчины имели на 50 % большую вероятность проведения операции, чем женщины (2,9 против 2 % соответственно; $p<0,001$) [8].

В международной научной литературе присутствуют неоднозначные данные о влиянии индекса массы тела (ИМТ) на возникновение и течение воспалительных заболеваний кишечника, к которым относится ЯК [3]. В метаанализе, основанном на 4 исследованиях, у пациентов с пониженным ИМТ не было выявлено повышенного риска возникновения ЯК по сравнению с нормальным ($p=0,55$). Также отмечено отсутствие повышенного риска ЯК среди участников,

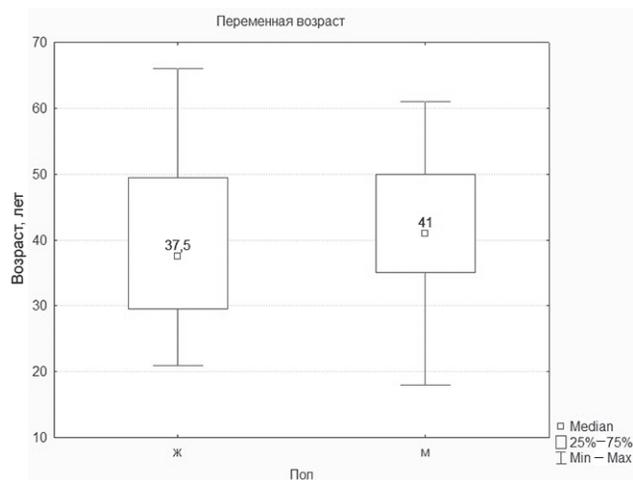


Рис. 1. Возраст мужчин и женщин с ЯК в группе исследования

Таблица 1

Распределение пациентов с ЯК по возрасту и полу

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Итого	Значимость различий между группами
18—29	8 (7,9 %)	11 (10,9 %)	19 (18,8 %)	$p_{t-Student}=0,9$
30—39	13 (12,9 %)	12 (11,9 %)	25 (24,8 %)	$U=64$; $p_{Mann-Whitney}=0,5$
40—49	14 (13,9 %)	10 (10 %)	24 (23,9 %)	$U=49,5$; $p_{Mann-Whitney}=0,2$
50—59	12 (11,9 %)	10 (10 %)	22 (21,9 %)	$U=55$; $p_{Mann-Whitney}=0,7$
60 и старше	2 (2 %)	1 (1 %)	3 (3 %)	—
Всего	49 (48,6 %)	44 (43,8 %)	93 (92,4 %)	$p_{t-Student}=0,4$

страдающих ожирением, по сравнению с участниками с нормальным ИМТ ($p=0,35$) [7]. Однако исследователи из США продемонстрировали закономерность, при которой повышение ИМТ на 1 кг/м² у пациентов с ЯК коррелировало с увеличением на 4 % риска неэффективности биологической терапии и на 8 % риска госпитализации, вплоть до оперативного лечения [5]. В исследуемой выборке показатель ИМТ был в диапазоне 15,5—36,1 кг/м² (Me — 23,4 [19,7; 25,2]); по половому признаку: у мужчин — 16,4—32,3 кг/м² (Me — 23,9 [19,7; 25,8]), у женщин — 15,5—36,1 кг/м² (Me — 21,5 [19,7; 24,8]). Статистически значимых различий по ИМТ среди мужчин и женщин не выявлено ($U=307,5$; $p_{Mann-Whitney} = 0,44$).

Время от момента постановки диагноза является важным фактором в лечении ЯК. Имеются данные о совокупном риске колэктомии в 8,7 % случаев через 10 лет с начала заболевания [6]. В представленном исследовании минимальный анамнез ЯК исчисляли днями/неделями (при фульминантном ЯК), максимальный — до 30 лет (Me — 5 лет [1 год и 9 мес; 10 лет и 6 мес]). По половому признаку: у мужчин Me — 2 года и 9 мес [1; 10], у женщин Me — 5 лет и 6 мес [3; 12]. Статистически значимых различий по длительности ЯК среди мужчин и женщин не выявлено ($U=267$; $p_{Mann-Whitney} = 0,19$).

ЯК негативно влияет на качество жизни пациента. В японском исследовании, основанном на результатах опроса 501 респондента (средний возраст — 39,8 года, средняя продолжительность заболевания составила 7,6 года), ЯК имел значительное влияние на повседневную жизнь у 48,6 % опрошенных в форме кишечных расстройств. На вопрос в анкете «Какой симптом вы хотите убрать?» 60,7 % опрошенных назвали диарею, 59,7 % — ректальное кровотечение [4]. К тому же данная семиотика является важным симптомокомплексом при оценке состояния пациента по классификации Мейо. Таким образом, в выборке из 37 (36,63 %) па-

циентов, у которых имелись подтвержденные сведения о наличии нарушения акта дефекации, минимальное и максимальное значения частоты стула составили соответственно 4 и 25 раз/сут (Me — 10 [8; 12]). По половому признаку: у мужчин Me — 10 [7; 12], у женщин Me — 9 [8; 13]. Статистически значимых различий по искомому критерию среди мужчин и женщин не выявлено ($U=148,5$; $p_{Mann-Whitney} = 0,96$). Наличие крови в стуле зафиксировано в 33 клинических случаях: у 14 женщин и 19 мужчин. Статистический анализ также не выявил значимых различий данного критерия по половому признаку ($\chi^2=0,75$; $p=0,39$).

Протяженность поражения толстой кишки при ЯК является одним из основных критериев тяжести состояния пациента при прогнозировании результатов лечения. В популяционных исследованиях при манифестации заболевания у 30—60 % пациентов с ЯК поражение ограничивалось проктитом, у 16—45 % был левосторонний колит, у 14—35 % — распространенный (субтотальная или тотальная форма). Тем не менее возможно последующее распространение заболевания в проксимальном направлении: у 10—19 % пациентов в течение первых 5 лет заболевания, у 28 % — после 10 лет [12]. Варианты вовлеченности толстой кишки у пациентов исследуемой выборки представлены в табл. 2.

Исходя из полученных данных, статистически значимых различий по протяженности воспалительного процесса в толстой кишке среди мужчин и женщин не выявлено ($p>0,05$).

По течению воспалительного процесса в толстой кишке ЯК классифицируется следующим образом:

- первая атака заболевания (признаки активного ЯК появились впервые, длительность их существования составляет не более 6 мес);
- рецидивирующее течение с редкими обострениями (обострение 1 раз в год и менее);
- рецидивирующее течение с частыми обострениями (обострения 2 раза в год и более);

Таблица 2

Характеристика протяженности поражения толстой кишки у пациентов с ЯК в зависимости от пола

Протяженность поражения толстой кишки	Мужчины	Женщины	Итого	Значимость различий между группами
Левостороннее поражение	3 (3 %)	3 (3 %)	6 (5,9 %)	$p_{Fisher}=0,65$
Субтотальное поражение	4 (4 %)	5 (5 %)	9 (8,9 %)	$p_{Fisher}=0,48$
Тотальное поражение	44 (43,6 %)	42 (41,6 %)	86 (85,2 %)	$\chi^2_{Yates}=0$; $p=0,97$
Всего	51 (50,5 %)	50 (49,5 %)	101 (100 %)	—

- непрерывное течение.

Рецидивирующее течение с редкими обострениями не зафиксировано ни в одном случае. Остальные варианты течения заболевания у пациентов в группах сравнения по половому признаку представлены в табл. 3. Из нее видно, что статистически значимых различий в группах «Часто рецидивирующее течение» и «Первая атака» среди мужчин и женщин не выявлено. В группе «Непрерывное течение» уровень значимости $p=0,05$, соответственно, различия не могут считаться достоверными. В результате у мужчин частота непрерывного течения встречалась реже, чем у женщин, однако статистическая значимость данного результата не обладает высокой степенью достоверности. Таким образом, невозможно с полной уверенностью заявить, что гендерный фактор влияет на характер течения ЯК.

В данном исследовании проанализировано 8 типов осложнений ЯК, ставших причиной экстренного хирургического лечения у 39 (38,6 %) пациентов (рис. 2). Помимо классических абсолютных показаний к операции (перфорация толстой кишки, кишечное кровотечение, малигнизация и токсическая дилатация ободочной кишки) выявлены следующие: абсцесс брюшной полости, локальная стриктура ободочной кишки с нарушением ее проходимости, перитонит из-за перфорации толстой кишки, сложный свищ прямой кишки с абсцессом малого таза. В 10 (25,6 %) случаях отмечены комбинации осложнений.

Преобладающими осложнениями были токсическая дилатация ободочной кишки (14 (29 %) случаев), кишечное кровотечение (11 (23 %)) и перфорация ободочной

кишки (7 (15 %)). Статистически значимых различий в возникновении осложнений ЯК, требующих экстренного оперативного лечения по каждому из типов, среди мужчин и женщин не выявлено ($p_{Fisher} > 0,05$). Оставшимся 62 (61,4 %) пациентам была выполнена плановая операция по причине неэффективности консервативного лечения. Влияния гендерного фактора на срочность оперативного лечения не выявлено ($\chi^2=0,02$; $p=0,9$).

Подводя итог, можно сказать, что при анализе 101 клинического случая хирургического лечения ЯК статистически достоверно не выявлено влияние гендерного фактора на следующие анамнестические критерии: возраст (в том числе и в возрастных подгруппах), ИМТ, длительность заболевания, симптомокомплекс,

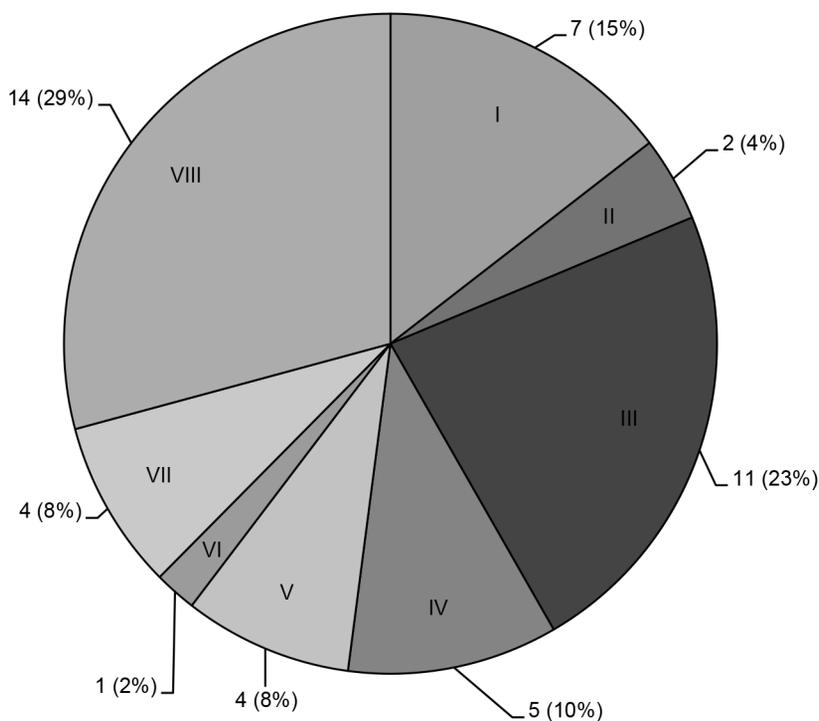


Рис. 2. Виды осложнений ЯК перед операцией: I — перфорация кишки; II — абсцесс брюшной полости; III — кишечное кровотечение; IV — малигнизация; V — стриктура участка толстой кишки; VI — абсцесс малого таза с фистулой; VII — перитонит; VIII — токсическая дилатация толстой кишки.

Таблица 3

Взаимосвязь течения ЯК и пола пациентов

Течение заболевания	Мужчины	Женщины	Итого	Значимость различий между группами
Непрерывное	6 (5,9 %)	14 (13,9 %)	20 (19,8 %)	$\chi^2_{Yates} = 3,9$; $p = 0,05$
Часто рецидивирующее	21 (20,8 %)	14 (13,9 %)	35 (34,7 %)	$\chi^2 = 2,7$; $p = 0,1$
Первая атака	5 (5 %)	3 (3 %)	8 (8 %)	$p_{Fisher} = 0,7$
Всего	32 (31,7 %)	31 (30,8 %)	63 (62,5 %)	$U = 361,5$; $p_{Mann-Whitney} = 0,06$

протяженность поражения ободочной кишки, течение заболевания, показания к плановой или экстренной операции.

Контактная информация:

Дыбов Олег Геннадьевич — аспирант кафедры хирургии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Агр. гор. Лесной 1, 223041, Минский р-н.

Сл. тел. +375 17 265-22-13.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. Г. Д., А. В. В., И. А. Х. И.

Сбор и обработка данных: О. Г. Д., А. В. В., И. А. Х. И.

Написание текста: О. Г. Д., А. В. В., А. М. С.

Редактирование: О. Г. Д., А. В. В., А. М. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горгун Ю. В., Боровнева Е. А., Столярова Т. А. и др. Хронические воспалительные заболевания кишечника в Республике Беларусь. *Лечебное дело*. 2017; 3(55): 5—12.
2. Greuter Th., Manser Ch., Pittet V. et al. Gender differences in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2020; 101(suppl. 1): 98—104.
3. Harper J., Zisman Timothy. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(35): 7868—81.
4. Hibi T., Ishibashi T., Ikenoue Y. et al. Ulcerative colitis: disease burden, impact of daily life, and reluctance to consult medical professionals: results from Japanese internet survey. *Inflamm. Intest. Dis.* 2020; 5: 27—35.
5. Kumool S., Nguyen N., Proudfoot J. et al. High body mass index is associated with increased risk of treatment failure and surgery in biologic-treated patients with ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 1—8.
6. Monstad I., Hovde O., Solberg I. et al. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann. Gastroenterol.* 2014; 27(2): 95—104.
7. Rahmani J., Kord-Varkaneh H., Hekmatdoost A. et al. Body mass index and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *Obesity Rev.* 2019; 1—9.
8. Sceats L., Morris A., Bundorf K. et al. Sex differences in treatment strategies among patients with ulcerative colitis: a retrospective cohort analysis of privately insured patients. *Dis. Colon. Rec.* 2019; 62: 586—94.
9. Siew C., Hai Y., Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 390(10114): 2769—78.
10. Silva B., Lyra A., Rocha R. et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of

ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(28): 9458—67.

11. Ungaro R., Colombel J., Lisssoos T., Peyrin-Biroulet L. A treat-to-target update in ulcerative colitis: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol* 2019; 114: 874—83.

12. Ungaro R., Mehandru S., Allen P. et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017; 389(10080): 1756—70.

REFERENCES

1. Gorgun J. V., Barauniova K. A., Stolyarova T. A. i dr. Chronic inflammatory bowel disease in the Republic of Belarus. *Lechebnoe delo*. 2017; 3(55): 5—12. [(in Russian)]
2. Greuter Th., Manser Ch., Pittet V. et al. Gender differences in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2020; 101(suppl. 1): 98—104.
3. Harper J., Zisman Timothy. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(35): 7868—81.
4. Hibi T., Ishibashi T., Ikenoue Y. et al. Ulcerative colitis: disease burden, impact of daily life, and reluctance to consult medical professionals: results from Japanese internet survey. *Inflamm. Intest. Dis.* 2020; 5: 27—35.
5. Kumool S., Nguyen N., Proudfoot J. et al. High body mass index is associated with increased risk of treatment failure and surgery in biologic-treated patients with ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 1—8.
6. Monstad I., Hovde O., Solberg I. et al. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann. Gastroenterol.* 2014; 27(2): 95—104.
7. Rahmani J., Kord-Varkaneh H., Hekmatdoost A. et al. Body mass index and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *Obesity Rev.* 2019; 1—9.
8. Sceats L., Morris A., Bundorf K. et al. Sex differences in treatment strategies among patients with ulcerative colitis: a retrospective cohort analysis of privately insured patients. *Dis. Colon. Rec.* 2019; 62: 586—94.
9. Siew C., Hai Y., Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 390(10114): 2769—78.
10. Silva B., Lyra A., Rocha R. et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(28): 9458—67.
11. Ungaro R., Colombel J., Lisssoos T., Peyrin-Biroulet L. A treat-to-target update in ulcerative colitis: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol* 2019; 114: 874—83.
12. Ungaro R., Mehandru S., Allen P. et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017; 389(10080): 1756—70.

Поступила 16.02.2022.

Принята к печати 25.03.2022.



¹Н. Ф. СОРОКА, ¹С. Е. ФЕДОРОВИЧ, ²И. И. БУТОРИНА

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

²Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Анализ качества жизни пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом с учетом наличия и характера поражений легких.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 172 пациента со спондилоартритами и ревматоидным артритом. Контрольную группу составили 26 практически здоровых человек. Поражения легких у пациентов выявлены при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки. Качество жизни оценивали с использованием валидизированных опросников: короткой формы опросника состояния здоровья SF-36 и респираторного опросника госпиталя Святого Георгия SGRQ. Статистическую обработку данных проводили в пакете прикладных программ STATISTICA 10.

Результаты. Основное заболевание — спондилоартрит или ревматоидный артрит — отрицательно влияет на качество жизни пациентов по сравнению с лицами из контрольной группы. Из всех вариантов поражений легких у пациентов со спондилоартритами качество жизни ухудшается при поражениях плевры, у лиц с ревматоидным артритом — при бронхоэктазах.

Заключение. Тяжелые поражения легких, снижающие легочный газообмен, значительно ухудшают качество жизни у пациентов со спондилоартритами или ревматоидным артритом.

Ключевые слова: спондилоартриты, ревматоидный артрит, поражения легких, качество жизни.

Objective. To carry out the quality of life analysis in patients with spondyloarthritides and rheumatoid arthritis taking into account the presence and nature of lung lesions.

Materials and methods. The research involved 172 patients with spondyloarthritides and rheumatoid arthritis. The control group included 26 almost healthy people. The lung lesions were revealed while performing the multispiral computer tomography of thoracic organs. The quality of life was evaluated with the use of the validated questionnaires: 36-Item Short Form Health Status Survey SF-36 and St. George's Respiratory Questionnaire SGRQ. In order to statistical data processing Statistica 10 software package was used.

Results. The major disease spondyloarthritis or rheumatoid arthritis has a negative impact on the quality of life of patients as compared to patients the control group. Out of all varieties of lung lesions in patients with spondyloarthritides quality of life declines when the pleura is affected, whereas in patients with rheumatoid arthritis quality of life declines observed along with bronchiectasis.

Conclusion. Severe lung lesions that reduce pulmonary gas exchange have

a considerable negative impact on quality of life in patients with spondyloarthritides or rheumatoid arthritis.

Key words: spondyloarthritides, rheumatoid arthritis, lung involvement, quality of life.

HEALTHCARE; 2022; 6: 64—68.

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIDES AND RHEUMATOID ARTHRITIS WITH LUNG LESIONS

N. F. Soroka, S. E. Fedorovich, I. I. Butorina

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) качество жизни человека — это восприятие его положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых он живет, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами [1]. С учетом термина «здоровье», данного в Уставе ВОЗ, качеством жизни является сочетание условий жизнеобеспечения и состояния здоровья, позволяющих достичь физического, психического и социального благополучия и самореализации [2].

Состояние здоровья человека в первую очередь определяется наличием хронических заболеваний. Системный характер заболевания, связанный с поражением нескольких систем органов, в значительной степени оказывает влияние на качество жизни пациента. Интерес представляет анализ качества жизни пациентов в зависимости от особенностей основного заболевания, характера и системности патологического процесса.

В современной медицине применяют единые подходы к оценке качества жизни. Наиболее

используемым оказался метод анкетирования, который представляет собой сбор мнения пациента о своем здоровье [3, 4].

В настоящее время для оценки качества жизни применяют общие опросники, предназначенные для общей оценки состояния здоровья, и специальные, предназначенные для оценки состояния здоровья при определенном заболевании. К общим опросникам относится короткая форма опросника состояния здоровья (36-Item Short Form Health Status Survey, SF-36), к специальным — респираторный опросник госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ). Общие опросники достаточно широко используются в научных исследованиях. Респираторный опросник применяется для оценки качества жизни у пациентов с заболеваниями органов дыхания. Использование респираторного опросника SGRQ у пациентов со спондилоартритами (СпА) и ревматоидным артритом (РА) обнаружено лишь в единичных исследованиях [5, 6], в которых отражены изменения качества жизни в зависимости от клинических проявлений поражений легких. Соответственно, существует необходимость комплексного исследования состояния дыхательной системы у пациентов со СпА и РА

с использованием специального респираторного опросника качества жизни. Также необходимо оценить изменения качества жизни пациентов в зависимости от вариантов бронхолегочных поражений. Все вышеперечисленное явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования — проанализировать качество жизни пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом с учетом наличия и характера поражений легких.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 172 пациента в возрасте 18—68 лет: 82 пациента со СпА, 90 — с РА, которые наблюдались и лечились в Республиканском ревматологическом центре. Контрольную группу составили 26 практически здоровых человек в возрасте 23—70 лет. Характеристика пациентов со СпА и РА, а также участников контрольной группы приведена в табл. 1 и 2.

Перед включением в исследование все пациенты и участники контрольной группы подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проводили опрос и объективный осмотр всех пациентов. Наличие и варианты

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов со СпА и РА

Показатель	СпА	РА
Соотношение мужчины : женщины	2 : 1	1 : 1,3
Возраст, лет	43,0 [33,0—53,0]	51,5 [40,0—59,0]
Длительность болезни, лет	10,0 [5,0—16,0]	6,0 [2,0—13,0]
Форма СпА: аксиальная периферическая	14 (17 %) 68 (83 %)	—
Серовариант РА: серопозитивный серонегативный	—	80 (89 %) 10 (11 %)
Активность: низкая умеренная высокая	6 (7 %) 27 (33 %) 49 (60 %)	8 (9 %) 33 (37 %) 49 (54 %)
Стадия: I II III IV	0 21 (26 %) 37 (45 %) 24 (29 %)	7 (7 %) 34 (38 %) 23 (26 %) 26 (29 %)

Таблица 2

Характеристика участников контрольной группы

Показатель	Значение
Соотношение мужчины : женщины	1 : 1,2
Возраст, лет	44,0 [34,0—56,0]

поражений легких у пациентов определяли при проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Исследование проводили на компьютерном томографе «Light Speed 32 pro» (производство General Electric, США). МСКТ ОГК выполнена 169 (98,3 %) пациентам из 172.

Для оценки качества жизни проводили анкетирование пациентов и участников контрольной группы с использованием валидизированных опросников: короткой версии общего опросника оценки качества жизни (36-Item Short Form Health Status Survey, SF—36) и респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ).

Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов и позволяет оценить физический и психологический компоненты здоровья пациента в целом (ФКЗ и ПКЗ). ФКЗ включает в себя физическое и ролевое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья; ПКЗ — жизненную активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психологическое здоровье.

Опросник SGRQ состоит из 17 вопросов и позволяет оценить 3 компонента качества жизни пациента в зависимости от состояния дыхательной системы: симптомы (частоту и выраженность респираторных симптомов), активность (наличие затруднений в ежедневной физической деятельности пациента, связанных с состоянием дыхательной системы), влияние (наличие воздействия дыхательной системы на эмоциональное состояние и социальную активность пациента). В конце анкеты рассчитывается итог, который представляет собой суммарное значение ответов на все вопросы, общую оценку состояния здоровья пациента.

Результаты анкетирования пациентов при помощи опросников SF-36 и SGRQ оценивали в баллах. Минимально низкое количество баллов, которое может набрать пациент по каждому разделу опросников, составляет 0 баллов, максимально высокое количество — 100 баллов. Более высокое количество баллов по разделам опросника SF-36 соответствует более высокому общему качеству жизни пациента. Более высокое количество баллов по разделам опросника SGRQ соответствует более низкому респираторному качеству жизни пациента. Анкетирование по опроснику SF-36 проведено

у 135 (78,5 %) пациентов из 172 и у 26 (100,0 %) участников контрольной группы. По опроснику SGRQ — у 130 (75,6 %) пациентов из 172 и у 26 (100,0 %) лиц из контрольной группы.

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

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10. При распределении количественных признаков, отличном от нормального, результаты представляли в виде медиан и межквартильных интервалов 25 и 75 (Me [25—75 %]). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили с использованием критерия Манна — Уитни. Для сравнения трех и более независимых групп по количественному признаку, а также для оценки влияния фактора на количественный признак использовали метод Краскела — Уоллиса. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние хронического заболевания СпА или РА на состояние здоровья и качество жизни пациентов оценивали при сравнении показателей качества жизни пациентов со СпА или РА и лиц из контрольной группы. Учитывая различный половозрастной состав пациентов со СпА и РА, сравнительный анализ показателей качества жизни проводили отдельно в группе мужчин со СпА, РА, контрольной группе и в группе женщин. Мужчины со СпА, РА и из контрольной группы были сравнимы между собой по возрасту ($n=55/39/12$): $H=3,92$; $p=0,141$. Также по возрасту были сравнимы между собой женщины со СпА, РА и из контрольной группы ($n=27/51/14$): $H=4,26$; $p=0,119$. Оценка влияния основного заболевания на качество жизни пациентов представлена в табл. 3 и 4.

При анализе результатов, приведенных в табл. 3 и 4, были обнаружены значимо худшие показатели качества жизни у пациентов со СпА и РА по сравнению с участниками контрольной группы. Более выраженное снижение качества жизни отмечено у женщин с РА. Полученные данные свидетельствуют об отрицательном влиянии СпА или РА на физический и психологический компоненты здоровья пациентов, на качество жизни, обусловленное состоянием дыхательной системы.

При проведении МСКТ ОГК поражения легких были обнаружены у 62 (77,5 %) из 80 пациентов

Таблица 3

Влияние основного заболевания на качество жизни мужчин со СпА или РА по сравнению с лицами из контрольной группы

Показатель опросников SGRQ и SF-36	Мужчины со СпА (n=39)	Мужчины с РА (n=33)	Мужчины из контрольной группы (n=12)	Статистическая значимость различий
Симптомы	18,5 [4,4—41,0]	25,5 [16,1—36,9]	18,7 [4,4—24,4]	H=3,56; p=0,169
Активность	6,3 [6,0—17,4]	6,2 [6,0—12,4]	0 [0—6,0]	H=11,07; p=0,004; z=3,15; p=0,005*; H=11,07; p=0,004; z=2,99; p=0,008**
Влияние	0 [0—7,7]	0 [0—1,6]	0 [0—1,8]	H=0,88; p=0,644
Итог	6,3 [3,6—13,8]	7,0 [4,5—12,7]	4,0 [1,6—5,9]	H=4,09; p=0,129
ФКЗ	37,0 [31,3—41,4]	37,7 [31,3—49,5]	55,7 [52,9—57,0]	H=25,52; p<0,001; z=5,02; p<0,001*; H=25,52; p<0,001; z=4,14; p<0,001**
ПКЗ	47,9 [34,9—53,7]	48,5 [31,6—56,6]	51,1 [46,7—54,1]	H=1,45; p=0,483

Примечание: * — различия между мужчинами со СпА и мужчинами из контрольной группы; ** — различия между мужчинами с РА и мужчинами из контрольной группы.

со СпА и 80 (90,0 %) из 89 лиц с РА. Поражения легких представляли собой поражения паренхимы легких, интерстиция, бронхов, плевры. По нашим данным, определенные варианты поражений легких сопровождались снижением их диффузионной способности и были отнесены к тяжелым поражениям. Тяжелыми поражениями легких являлись эмфизема легких, выявлялись крупные зоны фиброза, плотности по типу «матового стекла», бронхоэктазы, полости распада в легких, поражения интерстиция в виде

обычной или неспецифической интерстициальной пневмонии. Из всех поражений легких тяжелые поражения были обнаружены у 30 (48,4 %) из 62 пациентов со СпА и 56 (70,0 %) из 80 лиц с РА. Сравнительный анализ показателей качества жизни у пациентов со СпА и РА при наличии и отсутствии у них тяжелых поражений легких представлен в табл. 5.

В соответствии с данными табл. 5 наличие у пациентов со СпА или РА тяжелых поражений легких, а именно эмфиземы легких, крупных зон

Таблица 4

Влияние основного заболевания на качество жизни женщин со СпА или РА по сравнению с лицами из контрольной группы

Показатель опросников SGRQ и SF-36	Женщины со СпА (n=20)	Женщины с РА (n=38)	Женщины из контрольной группы (n=14)	Статистическая значимость различий
Симптомы	33,0 [10,9—49,1]	37,9 [23,5—65,3]	7,0 [0—34,4]	H=12,44; p=0,002; z=3,52; p=0,001**
Активность	8,8 [6,2—26,8]	17,8 [6,2—35,4]	6,1 [6,0—6,2]	H=10,30; p=0,006; z=3,18; p=0,004**
Влияние	2,6 [0—12,3]	7,2 [0—17,1]	0 [0—1,6]	H=9,13; p=0,010; z=2,88; p=0,012**
Итог	11,1 [5,8—23,7]	17,4 [7,7—28,0]	3,4 [1,9—8,7]	H=12,86; p=0,002; z=2,42; p=0,046*; H=12,86; p=0,002; z=3,58; p=0,001**
ФКЗ	35,6 [31,3—43,7]	32,3 [24,9—39,7]	53,2 [52,2—56,4]	H=34,69; p<0,001; z=4,21; p<0,001*; H=34,69; p<0,001; z=5,88; p<0,001**
ПКЗ	53,0 [42,2—59,2]	41,8 [32,5—49,8]	54,1 [50,0—56,9]	H=12,00; p=0,003; z=2,83; p=0,014**; H=12,00; p=0,003; z=2,75; p=0,018***

Примечание: * — различия между женщинами со СпА и женщинами из контрольной группы; ** — различия между женщинами с РА и женщинами из контрольной группы; *** — различия между женщинами с РА и женщинами со СпА.

Качество жизни пациентов со СпА, РА при наличии тяжелых поражений легких

Показатель опросников SGRQ и SF-36	Пациенты со СпА, РА с тяжелыми поражениями легких (n=65)	Пациенты со СпА, РА без тяжелых поражений легких (n=64)	Статистическая значимость различий
Симптомы	29,6 [16,0—51,8]	25,9 [11,9—39,4]	U=1731,5; p=0,101
Активность	12,2 [6,2—29,3]	6,3 [6,0—17,5]	U=1654,5; p=0,045
Влияние	3,5 [0-13,1]	0 [0—6,9]	U=1530,0; p=0,010
Итог	12,8 [6,5—20,9]	7,1 [4,5—13,5]	U=1544,0; p=0,012
ФКЗ	33,2 [27,6—41,7]	37,4 [30,8—44,3]	U=1834,0; p=0,068
ПКЗ	44,5 [34,4—55,4]	48,0 [32,5—56,3]	U=2153,5; p=0,687

фиброза, плотностей по типу «матового стекла», бронхоэктазов, полостей распада в легких, поражений интерстиция значимо ухудшало их качество жизни, определенное по опроснику SGRQ.

Из всех тяжелых поражений легких у пациентов с РА существенная роль в ухудшении качества жизни принадлежала бронхоэктазам. Наличие бронхоэктазов у пациентов с РА сопровождалось выраженным влиянием на социальную активность пациента (n=9/64; 17,9 [7,4—33,0] к 1,6 [0—9,1]; U=121,0; p=0,018) и ухудшением физического компонента здоровья (29,3 [24,0—33,1] к 34,5 [28,5—46,6]; U=160,0; p=0,032).

У пациентов со СпА наличие плевропульмональных тяжей (n=19/39) или утолщений плевры (n=9/52) сопровождалось более низким показателем психологического компонента здоровья (34,9 [27,0—44,8] к 50,2 [40,0—56,8]; U=125,0; p=0,027) и ухудшением респираторного качества жизни (13,3 [9,9—25,3] к 7,1 [3,8—15,1]; U=109,0; p=0,041).

Выводы

1. Наличие у пациента СпА или РА оказывает отрицательное влияние на физический и психологический компоненты здоровья пациента, а также качество его жизни.

2. У пациентов со СпА и РА качество жизни значимо ухудшается при тяжелых поражениях легких. У пациентов с РА существенное снижение качества жизни наблюдается при бронхоэктазах. У пациентов со СпА качество жизни снижается при поражениях плевры.

Контактная информация:

Сорока Николай Федорович — д. м. н., профессор, профессор 2-й кафедры внутренних болезней. Белорусский государственный медицинский университет.

Ул. Семашко 8, 220045, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 277-97-93.

Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. The WHOQOL Group. *What Quality of Life. World Health Forum.* 1996; 17(4): 354—6.
2. *Constitution of the World Health Organization. Basic Documents. 45th ed. Supplement; 2006. 18 p.*
3. Мороз И. Н. Инструменты оценки качества жизни, связанного со здоровьем. *Военная медицина.* 2019; 4: 78—85.
4. Афанасьева Е. В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем. *Качественная клиническая практика.* 2010; 1: 36—8.
5. Шеянов М. В., Щедрина И. С., Сулимов В. А. Бронхолегочные поражения и качество жизни больных ревматоидным артритом. *Клиницист.* 2011; 5(2): 52—6.
6. Осипок Н. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика поражений легких при анкилозирующем спондилоартрите: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2008. 23 с.

REFERENCES

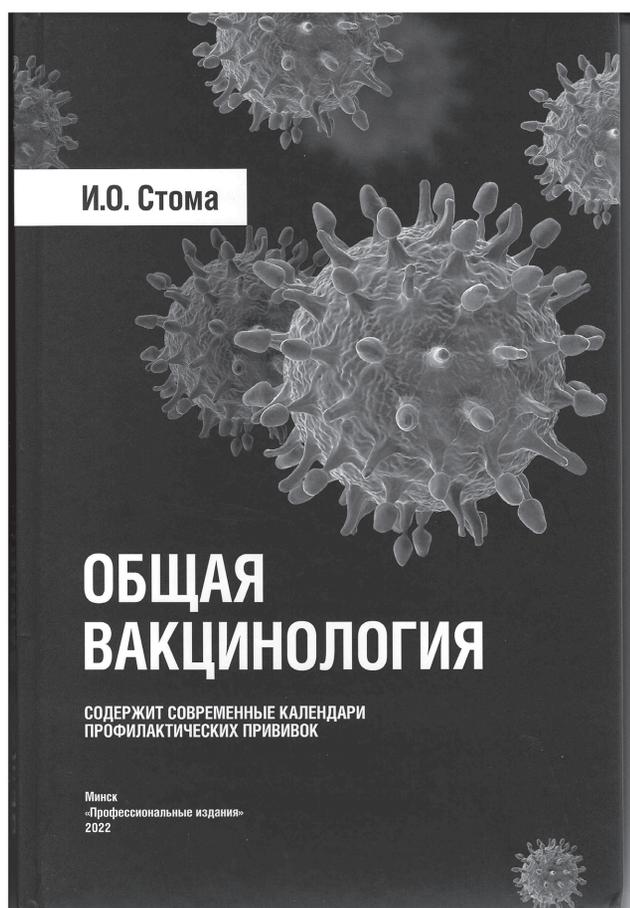
1. The WHOQOL Group. *What Quality of Life. World Health Forum.* 1996; 17(4): 354—6.
2. *Constitution of the World Health Organization. Basic Documents. 45th ed. Supplement; 2006. 18 p.*
3. Moroz I. N. *Quality of life assessment tools, health-related. Voennajamedicina.* 2019; 4: 78—85. [(in Russian)]
4. Afanasieva E. V. *Quality of life assessment, health-related. Kachestvennajaklinicheskajapraktika.* 2010; 1: 36—8. [(in Russian)]
5. Sheyanov M. V., Schedrina I. S., Sulimov V. A. *Bronchopulmonary lesions and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. Clinician.* 2011; 5(2): 52—6. [(in Russian)]
6. Osipok N. V. *Clinical and epidemiological characteristics of lung lesions in ankylosing spondylitis: Autoref. diss. Irkutsk; 2008. 23 s. [(in Russian)]*

Поступила 30.03.2022.

Принята к печати 28.04.2022.



**И. О. СТОМА ОБЩАЯ ВАКЦИНОЛОГИЯ:
УЧЕБ.-ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ / И. О. СТОМА. — МИНСК:
«ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ», 2022, 235 С.**



Монография посвящена одной из актуальных на сегодняшний день проблем — вакцинации. Автором на основании анализа современных отечественных и международных данных представлены важные аспекты вакцинации как детского, так и взрослого населения. Рассмотрены базовые основы иммунологии, микробиологии, социологии в контексте вакцинации.

Основная часть пособия состоит из 21 главы, посвященной рассмотрению следующих актуальных вопросов: влияние вакцинации на общественное здоровье и здравоохранение; социология вакцинации; вакцинация для достижения целей устойчивого развития ООН; этические вопросы вакцинации; базовые основы иммунологии; основы микробиологии в контексте вакцинации; типы вакцин; адъюванты; неактивные компоненты вакцин; комбинации вакцин; технологии производства вакцин; клинические испытания вакцин; принципы формирования календарей прививок; расширенная программа иммунизации ВОЗ; холодовая цепь и логистика вакцин; практические аспекты применения вакцин; нежелательные явления при вакцинации; факторы, влияющие на эффективность вакцинации; вакцинация пациентов с иммуносупрессией; вакцинация против COVID-19.

Важной особенностью представленных теоретических материалов является конкретность и четкость их изложения, что способствует лучшему усвоению их студентами и врачами.

Кроме того, пособие содержит четыре приложения: Национальный календарь профилактических прививок Республики Беларусь; Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации; Национальный календарь профилактических прививок Украины; Национальный календарь профилактических прививок Республики Казахстан.

Представленное издание может быть полезно в рамках обучения студентов высших учебных заведений по программам «лечебное дело», «медико-диагностическое дело», «медико-профилактическое дело», «педиатрия», а также для слушателей курсов повышения квалификации и переподготовки врачей, клинических ординаторов, резидентов и преподавателей медицинских вузов и колледжей.



¹С. В. ГОПОНЯКО, ¹И. В. БУЙНЕВИЧ, ²А. М. КРАВЧЕНКО, ¹Н. В. ХАЛЕЦКАЯ, ²Л. Н. СЕМЕНОВА, ²И. В. ЧИГРИНЕЦ

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОПОНИНОВ (Т, I И ИХ СЕРДЕЧНЫХ, КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФОРМ) ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19

¹Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь,
²Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Приведен обзор опубликованных данных о возможном повышении уровня кардиальных тропонинов в крови, а также о вероятности получения ложноположительных результатов анализов с использованием отдельных тест-систем в различных клинических ситуациях.

Представлен методологический подход, состоящий в сочтанном определении тропонинов отдельных видов, креатинкиназы-МВ, с учетом данных клинического и клинико-инструментального исследования, позволивший с уверенностью отличать истинное увеличение содержания тропонина I от ложноположительных результатов исследования.

Предложен новый методический прием, основанный на линейном разведении сыворотки крови, использование которого позволяет исключить выявление ложноположительных результатов определения тропонина I.

Приведен клинический случай, отображающий необходимость дифференцированной интерпретации результатов тестов при выявлении повышенного уровня кардиальных тропонинов в крови у пациентов с инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, кардиоспецифические (сердечные) тропонины I и T.

In the article we review published data on increased levels of blood cardiac troponins in the blood due to different clinical reasons as well as on false positive results of the cardiac troponins tests.

We introduce a methodological approach which includes simultaneous measurements of blood cardiac troponins levels and activity of creatine kinase MB considering the data of clinical and instrumental diagnostic investigations. The approach enables a definite distinction between true elevated troponin I levels and false positive results.

We propose a novel procedure to exclude false positive results of troponin I tests using measurements in serial linear dilutions of blood serum.

We present a clinical case to demonstrate the necessity of differentiated interpretation of increased blood cardiac troponins levels in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, cardiac-specific troponin I and T.

HEALTHCARE. 2022; 6: 70—76.

CLINICAL INTERPRETATION OF TROPONIN TESTS (T, I AND THEIR CARDIAC SPECIFIC FORMS) IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19

S. V. Goponiako, I. V. Buinevich, A. M. Kravchenko, N. V. Khaletskaya, L. N. Semionova, I. V. Chigrinets

На протяжении последних двух лет медицина всего мира противостоит новой коронавирусной инфекции. В настоящее время хорошо известно, что тяжелая форма инфекции COVID-19 всегда проявляется вирусной пневмонией с обширным поражением легких, которое обусловлено не только прямым повреждающим действием вируса SARS CoV-2, но и гиперреактивным иммунным ответом на вирусную инфекцию, а также процессом, вызванным присоединившейся бактериальной флорой. Предметом пристального внимания в настоящее время является системность инфекции COVID-19 и полиорганное поражение при тяжелых формах забо-

левания, обусловленное вирусным повреждением, гипоксией, иммунными реакциями организма, присоединением бактериальной инфекции, в том числе с развитием сепсиса. Одним из наиболее опасных проявлений мультисистемного поражения при тяжелых формах инфекции COVID-19 является вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы. Действующие национальные рекомендации рассматривают повреждение миокарда как осложнение инфекции COVID-19 и предписывают при подозрении на такое повреждение обязательное определение уровня тропонинов Т и I, МВ-фракции креатинкиназы (КК-МВ)

и миоглобина [1]. Диагностика COVID-ассоциированного повреждения сердца при тяжелых формах заболевания сложна в связи с тем, что поражение и легких, и сердца проявляются симптомами интоксикации и гипоксии (лихорадка, слабость, тахипноэ, инспираторная одышка, тахикардия). Это затрудняет определение показателей для выполнения высокоинформативных инструментальных и клинико-лабораторных исследований, позволяющих выявить вовлечение сердца в патологический процесс. Дополнительные сложности могут быть обусловлены также трудностью интерпретации лабораторных данных и неполной специфичностью показателей кардиальных тропонинов, определяемых с применением некоторых тест-систем.

Цель исследования — проанализировать доступные данные об особенностях интерпретации показателей содержания кардиальных тропонинов в крови при тяжелых формах коронавирусной инфекции.

Комплекс тропонина — трехкомпонентный белок (состоит из субъединиц Т, I и С), обеспечивающий сокращение миофибрилл сердечной мышцы и скелетной мускулатуры [2]. Субъединицы Т и I кардиального тропонина обладают органоспецифичностью и в связи с тем, что в норме кардиальные тропонины в крови практически не содержатся, их обнаружение служит высокочувствительным маркером повреждения миокарда [2, 3]. В настоящее время определение уровня кардиальных тропонинов Т и I, миоглобина и КК-МВ в сыворотке крови является неотъемлемой частью диагностики острых коронарных ситуаций согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, Европейского общества кардиологов, Национальной академии клинической биохимии (США), Всероссийского научного общества кардиологов [2, 3]. Действующие клинические протоколы регламентируют аналогичный подход и в Республике Беларусь [4]. Общепринятый алгоритм диагностики острых коронарных ситуаций подразумевает комплексный анализ клинических, функциональных и метаболических проявлений, отражаемых изменениями показателей электрокардиограммы (ЭКГ) и соответствующих лабораторных тестов. Изолированное повышение показателей исследуемых лабораторных тестов не может служить достаточно надежным диагностическим критерием коронарной патологии в связи с отмеченной рядом

авторов неполной специфичностью показателей уровня кардиальных тропонинов как маркеров поражения миокарда [2, 3, 5, 6].

Так, повышение уровня кардиального тропонина Т может быть связано с чрезмерными физическими нагрузками, заболеваниями скелетных мышц, развивающейся почечной недостаточностью (за счет уменьшения клиренса специфического белка). Повышение кардиального тропонина I в крови описано при тромбозах легочной артерии, хронической обструктивной болезни легких, острых цереброваскулярных ситуациях. Увеличение содержания кардиальных тропонинов в крови также обнаруживается при сепсисе и некардиогенных критических состояниях, что может отражать вовлечение миокарда в общий патологический процесс [2, 3, 5, 6].

Кроме того, тесты определения кардиального тропонина I могут давать ложноположительные результаты в клинических ситуациях, сопровождающихся повышенным содержанием в крови фибрина и продуктов его деградации, а также при проведении антикоагулянтной терапии. Повышенный уровень в крови активности щелочной фосфатазы, присутствие ревматоидного фактора (антииммуноглобулиновых аутоантител, имеющих способность выступать в качестве аутоантигена), а также гемолиз исследуемой крови могут обусловить недостоверные ложноположительные результаты соответствующего теста [2, 6, 7].

Отдельного упоминания требует возможный ложноположительный результат определения уровня кардиальных тропонинов Т и I, связанный с наличием у пациента гетерофильных антител. Эти антитела образуются в ответ на влияние пока еще точно не идентифицированных (неопределенных) антигенов: анализ содержания гетерофильных антител в клинической практике невозможен в связи с недостаточной изученностью данного класса веществ и их огромным многообразием. Гетерофильные антитела могут продуцироваться в организме в ответ на воздействие различных антигенов животного происхождения. Увеличение их уровня может происходить при вакцинации, гемотрансфузиях, аутоиммунных заболеваниях, при лечении лекарственными препаратами, представляющими собой моноклональные антитела.

Для определения кардиального тропонина I широко применяется иммуноферментный

анализ (ИФА) «сэндвич»-типа, при котором в качестве реагентов используются два вида антител («захватывающих» и меченых «обозначающих»), специфичных к различным, пространственно удаленным друг от друга участкам макромолекулы определяемого вещества (кардиального тропонина I), выступающего в процедуре иммунологического анализа в роли антигена: на поверхности используемого для ИФА планшета в качестве подложки сорбируются «захватывающие» антитела, которые при добавлении исследуемого материала связывают определяемое вещество-антиген, затем добавляются меченые «обозначающие» антитела. Применение такого типа анализа с детекцией комплекса «антитело — антиген — антитело» позволяет определять вещества в исследуемом материале с высокой чувствительностью и специфичностью. Гетерофильные антитела могут иметь структуру, позволяющую подменять вещество-антиген и встраиваться между «захватывающими» и «обозначающими» антителами, применяемыми в качестве реагентов — образование такого комплекса может приводить к ложноположительному результату теста определения кардиального тропонина I [5, 7].

Теоретически, исходя из вышесказанного, можно полагать, что применяемые для тяжелых форм инфекции COVID-19 антиинтерлейкиновые лекарственные препараты, представляющие собой моноклональные антитела, также могут реагировать с компонентами тест-системы для определения уровня кардиальных тропонинов (выполняя роль перекрестных антигенов), однако в настоящее время в открытом доступе информация, касающаяся этого вопроса, отсутствует.

Также имеются данные о том, что недостоверное, ложноположительное определение повышенного уровня кардиальных тропонинов в крови может быть связано с предшествовавшей недавней вакцинацией [7].

Таким образом, комплексная оценка клинических, функциональных и клинико-лабораторных проявлений должна являться основой дифференциальной диагностики всех заболеваний и состояний, которые могут приводить к констатации повышенного уровня кардиальных тропонинов в сыворотке крови. При этом следует иметь в виду вероятность возникновения ложноположительного результата тропонинового теста. Подтверждением подозрения на лож-

ноположительный результат тропонинового теста (повышение уровня кардиального тропонина I) должно служить отсутствие содружественного повышения показателей повреждения миокарда (уровня миоглобина, КК-МВ, активности аспаратаминотрансферазы) в серии анализов [2, 3, 5—7]. Подтверждение ложности результата может быть получено при определении уровня кардиального тропонина I в сыворотке крови с линейным разведением: несоответствие результатов, отсутствие линейного уменьшения значения показателя будет свидетельствовать о неспецифическом взаимодействии реагента (антител, используемых для связывания кардиального тропонина I) с компонентами сыворотки. Альтернативным путем подтверждения недостоверности результатов определения повышенного уровня тропонина может быть параллельное проведение анализа в другой лаборатории с использованием иных реагентов [6].

У пациентов с тяжелой формой инфекции COVID-19 к повышению показателей содержания кардиальных тропонинов в крови может приводить ряд причин, упомянутых ранее: гиперкоагуляция и тромбоэмболические осложнения, возникающие при тяжелых формах инфекции, применение антикоагулянтов, септические осложнения. В условиях эпидемии нередко встречается ситуация, при которой заболевание развивается у пациентов вскоре после вакцинации. Это связано с активной циркуляцией вируса и высоким риском инфицирования еще до того, как сформируется поствакцинальный иммунитет (как упоминалось ранее, недавняя вакцинация, индуцирующая активный синтез антител, может сопровождаться продукцией гетерофильных антител, что, в свою очередь, может приводить к ложноположительному результату тропонинового теста [7]).

В настоящее время опубликованы результаты ряда исследований, в которых отмечается, что у пациентов с инфекцией COVID-19 повышение показателей кардиальных тропонинов в крови встречается нередко [8, 9]. Это может быть связано как с коронарно-ишемическими причинами, так и с прямым воздействием вируса SARS-CoV-2 на миокард. Усугубление хронической сердечной недостаточности во время заболевания также может приводить к повышению уровня тропонина в крови [8, 9]. Дифференциальная диагностика указанных

состояний крайне важна, в частности, для определения необходимости такого неотложного вмешательства, как коронароангиография [2, 3, 5, 6].

Имеются сведения о прогностическом значении повышенного уровня кардиальных тропонинов у пациентов с инфекцией COVID-19, в данном контексте обсуждается перспектива использования этих показателей для стратификации риска тяжелого течения коронавирусной инфекции и неблагоприятного исхода заболевания [8, 10].

Еще одним крайне важным механизмом повышения уровня тропонина в крови может быть цитокинопосредованное повреждение миокарда на поздних стадиях заболевания. Предполагается повреждающее действие циркулирующих цитокинов на эндотелий сосудов, приводящее к его дисфункции и атерогенезу, что, в свою очередь, усугубляет вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс и сопровождается повышением уровня тропонина. Таким образом, синдром высвобождения цитокинов рассматривается как правдоподобная причина кардиального повреждения [8—11]. Представлены также данные о корреляции повышенного уровня кардиального тропонина Т и С-реактивного белка (СРБ), что свидетельствует о воспалительном механизме повреждения миокарда при прогрессирующем заболевании [10].

Приведем клинический случай, показательный в контексте обсуждаемой проблемы. Данные лабораторных исследований представлены с указанием референсных значений в скобках (при необходимости).

П а ц и е н т С., мужчина, 86 лет. Поступил в пульмонологическое отделение, специализированное для лечения инфекции COVID-19, с жалобами на слабость, фебрильную лихорадку (гипертермия до 38,5 °С в течение 3 сут), скованность движений в кистях рук. Против инфекции COVID-19 не вакцинирован. В течение многих лет страдает артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС). Накануне проходил обследование в стационаре общесоматического профиля по поводу цервикоторакалгии, нарушения чувствительности и двигательной функции кистей обеих рук. В связи с повышением температуры тела до 38,5 °С во время нахождения в общесоматическом стационаре пациенту было выполнено исследование

назофарингеального мазка на SARS-CoV-2 методом ПЦР; получен положительный результат, после чего пациент был переведен в специализированный пульмонологический стационар.

При поступлении: состояние средней степени тяжести за счет проявлений интоксикации и астенизации. Температура тела — 36,8 °С. Масса тела — 50 кг, рост — 165 см (индекс массы тела — 18,4). Частота дыхания — 20 в минуту, SpO₂ — 95 % (по данным пульсоксиметрии) без оксигенотерапии. Аускультативно: ослаблено везикулярное дыхание, хрипов нет, сердечные тоны приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80 в минуту. Артериальное давление — 140/80 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Периферических отеков нет. Моcheиспускание учащенное, безболезненное.

Компьютерная томография органов грудной клетки: в обоих легких полисегментарно выявлены участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, в плевральной полости справа — до 100 мл жидкости, слева — мениск жидкости (высокая вероятность инфекции COVID-19, тяжелая степень с объемом поражения легочной ткани до 65 %, двусторонний гидроторакс).

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 79 в минуту, отклонение электрической оси сердца влево.

В общем анализе крови — лимфоцитопения (0,71·10⁹/л). В общем анализе мочи: белок — 0,11 г/л, лейкоциты — 10—15 в поле зрения, эритроциты — большое количество, гиалиновые цилиндры — 2—3 в поле зрения, слизь +, бактерии ++++. Биохимический анализ крови: ферритин — 629,0 (20—25) мкг/л, ЛДГ — 483,9 (225—450) ЕД/л, СРБ — 140 (0—6) мг/л, фибриноген — 5,3 г/л, интерлейкин-6 — 101,5 (<10) нг/л, прокальцитонин — 1,6 (<0,05) мкг/л.

Простатоспецифический антиген общий — 1020 (<4,0) мкг/л, простатоспецифический антиген свободный — 150 (<0,934) мкг/л (по данным предыдущего стационарного обследования).

Ультразвуковое исследование простаты (трансабдоминально): размеры значительно увеличены: 7,0×8,2×7,2 см, объем — 215 см³. Дифференцировка зон отсутствует. Контуры нечеткие, неровные, форма железы в виде «цветной капусты». Структура выражено неоднородная, экзогенность смешанная. Заключение: эхопризнаки с-г предстательной железы (по данным предыдущего стационарного обследования).

На основании клинико-anamnestических, лабораторных и рентгенологических данных был установлен клинический диагноз: «Инфекция COVID-19 (обнаружена РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР), тяжелая форма. Двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной (вирусно-бактериальной) этиологии (тяжелая). Дыхательная недостаточность I степени. Двусторонний гидроторакс. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Артериальная гипертензия III степени, риск 4. H2A. Susp. с-г prostatae».

Пациенту было назначено лечение в соответствии с действующими рекомендациями по лечению инфекции COVID-19 и клиническими протоколами лечения сопутствующих заболеваний (кислородотерапия, дексаметазон, цефепим, фрагмин, регидратационно-инфузионная терапия, лизиноприл, аспикард, спиронолактон, фуросемид).

С учетом жалоб пациента на мышечную скованность в кистях рук были выполнены иммунологические исследования, состоящие в определении ревматоидного фактора (28 (0—20) МЕ/мл), циркулирующих иммунных комплексов (127 (50—145) у.е./л), антистрептолизина О (результат отрицательный).

В связи с наличием у пациента тяжелой формы инфекции с целью исключения COVID-19-ассоциированного повреждения миокарда пациенту выполнены ЭКГ (в динамике), эхокардиография и определение уровня тропонина, миоглобина и КК-МВ. По данным ЭКГ и эхокардиографии признаки ишемии или COVID-19-ассоциированного повреждения миокарда отсутствовали. При исследовании кардиомаркеров получены следующие результаты: содержание тропонина I — 3,5 (<0,8) мкг/л, миоглобина — 59,1 (0—80) мкг/л, КК-МВ — 25 (0—24) ЕД/л. В связи с установлением повышенного уровня

тропонина I осуществлен мониторинг его содержания, для чего выполнено исследование констатации уровня этого кардиоспецифического белка в серии анализов (с интервалом 1—2 сут), которые показали увеличение в крови уровня тропонина I при отсутствии повышения содержания миоглобина и КК-МВ. Результаты исследования представлены в таблице (определение уровня тропонина I проводили иммунохроматографическим методом с использованием экспресс-теста для количественного определения тропонина I с применением экспресс-анализатора Easy Reader (VedaLab, Франция).

В связи с тем, что как клинические данные (отсутствие жалоб ишемического характера), так и данные ЭКГ и эхокардиографии не подтвердили острый коронарный синдром и COVID-19-ассоциированное повреждение миокарда, а также в связи с отсутствием содружественного повышения в крови уровня миоглобина и КК-МВ, было заподозрено неспецифическое повышение уровня тропонина I или недостоверный (ложноположительный) результат экспресс-теста для количественного определения тропонина I.

С целью решения вопроса о том, является ли констатация повышенного уровня тропонина I следствием ложноположительного результата иммунохроматографического исследования либо происходящего действительного повышения содержания этого кардиоспецифического белка в крови пациента, было проведено определение уровня тропонина I в сыворотке крови (при необходимости — в серии анализов с линейным разведением сыворотки) в лаборатории другой организации здравоохранения с применением реактивов для иммунохемилюминисцентного анализа (Architect Stat High

Содержание тропонина I, миоглобина и КК-МВ в сыворотке крови (анализы выполнены с интервалом 1—2 сут)

Показатель (норма)	Тропонин I, мкг/л (<0,8)	Миоглобин, мкг/л (0—80)	КК-МВ, ЕД/л (0—24)
1-й анализ	3,5	59,1	24
2-й анализ	12,9	<50	32,1
3-й анализ	14,9	<50	41
4-й анализ	18,7	<50	37

Sensitive Troponin I; Abbott, США) и автоанализатора ARCHITECT i2000SR (Abbot, США). В результате определен уровень тропонина I hsTrop-I, составивший 0,005 (0,000—0,034) мкг/л (отрицательный результат теста); выполнение анализа соответствовало осуществлению 4-го исследования в лаборатории пульмонологического стационара. Поскольку параллельно в лаборатории пульмонологического стационара иммунохроматографическим методом с использованием экспресс-теста для количественного определения тропонина I (VedaLab, Франция) был установлен уровень тропонина I, составивший 18,7 мкг/л, сделан вывод о ложноположительном результате экспресс-теста в связи с неспецифическим взаимодействием реагента с неопределенными компонентами сыворотки крови пациента.

Пациент проконсультирован кардиологом, острая кардиальная патология исключена.

После проведенного стационарного лечения пациент выписан с клиническим улучшением, были даны рекомендации по дальнейшему обследованию (мультифокальная биопсия предстательной железы с последующей консультацией онколога, консультация ревматолога, иммунолога с целью исключения паранеопластического миозита).

В приведенном клиническом наблюдении у пациента имелось несколько факторов, которые могут приводить как к неспецифическому повышению уровня кардиальных тропонинов Т и I (тяжелая форма инфекции COVID-19, сопровождающаяся гиперкоагуляцией и микротромбогенезом, гиперпродукцией цитокинов), так и к появлению ложноположительного результата (применение антикоагулянтов, присутствие в крови ревматоидного фактора, паранеопластический синдром с возможным вовлечением в патологический процесс скелетных мышц, образованием гетерофильных антител).

Таким образом, целесообразность широкого использования в работе скринингового иммунохроматографического экспресс-теста при тяжелых формах инфекции COVID-19 остается дискуссионной. В научных публикациях приводятся противоположные точки зрения: высказывается мнение как о необходимости скринингового определения уровня кардиальных тропонинов с целью выявления показаний для кардиотропной терапии [9], так и о неоправданности проведения тропониновых тестов (ввиду неполной

специфичности аналитического исследования с использованием ряда известных тест-систем) без достаточного клинического и электрокардиографического обоснования [10]. В любом случае в связи с тем, что повышенный уровень кардиальных тропонинов в крови у пациентов с тяжелыми формами инфекции COVID-19 встречается нередко, интерпретация результатов анализов должна проводиться интегрально с учетом всего комплекса клинических данных. При отсутствии одновременного повышения уровня миоглобина и КК-МВ, несоответствии результата проведенного тропонинового теста клинической ситуации, данным ЭКГ и эхокардиографии целесообразно проведение параллельного определения уровня кардиальных тропонинов в альтернативной лаборатории (другого медицинского учреждения), по возможности с использованием высокочувствительной техники, а также в серии анализов с линейным разведением сыворотки (при необходимости). Это может помочь дифференцировать неспецифическое повышение показателя или ложноположительный результат.

Контактная информация:

Гопняко Светлана Владимировна — старший преподаватель кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКИП.

Гомельский государственный медицинский университет.

Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель.

Сл. тел. +375 23 231-55-47.

Участие авторов:

Концепция исследования: С. В. Г.

Подготовка обзора: С. В. Г., А. М. К., Н. В. Х., Л. Н. С., И. В. Ч.

Анализ клинического случая: С. В. Г., И. В. Б., А. М. К., Н. В. Х., Л. Н. С.

Проведение лабораторного обследования пациента: И. В. Б., И. В. Ч.

Написание текста: С. В. Г., А. М. К., Н. В. Х.

Редактирование текста: И. В. Б., И. В. Ч.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации (временные) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19: Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 11.11.2021 № 1424. Минск; 2021. 87 с.
2. Tanindi A., Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 597—603. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22102783/>. Accessed: 06.01.2022.
3. Красносельский М. Я., Кошкина Е. В., Федоровский Н. М. и др. Повышение кардиального тропонина Т у больных без инфаркта миокарда. *Общая реаниматология.* 2008; 4: 36—40.
4. Клинический протокол диагностики и лечения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии: приложение 2 к постановлению М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 06.06.2017 № 59. Минск; 2017. 43 с.

5. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Ч. 1. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019; 7(2): 13—23. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/povyshenie-kardialnyh-troponinov-ne-assotsirovannoe-s-ostrym-koronarnym-sindromom-chast-1>. Дата доступа: 06.01.2022.

6. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Ч. 2. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019; 7(2): 24—35. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/povyshenie-kardialnyh-troponinov-ne-assotsirovannoe-s-ostrym-koronarnym-sindromom-chast-2>. Дата доступа: 06.01.2022.

7. Lakusic N., Sopek Merkas I., Lucinger D., Mahovic D. Heterophile antibodies, false-positive troponin, and acute coronary syndrome: a case report indicating a pitfall in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021; 5(2). Available at: <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab018>. Accessed: 06.01.2022.

8. Zhao B. C., Liu W. F., Lei S. H. et al. Prevalence and prognostic value of elevated troponins in patients hospitalised for coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *J. Intens. Care.* 2020; 8(88). Available at: <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00508-6>. Accessed: 06.01.2022.

9. James L., Januzzi Jr. Troponin and BNP Use in COVID-19. *Am. College Cardiol.* 2020; 18. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>. Accessed: 06.01.2022.

10. Gupta A. K., Jneid H., Addison D. et al. Current Perspectives on Coronavirus Disease 2019 and Cardiovascular Disease: A White Paper by the JAHA Editors. *J. Am. Heart Assoc.* 2021; 9(12). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347144/>. Accessed: 06.01.2022.

11. Tersalvi G., Vicenzi M., Calabretta D. et al. Elevated Troponin in Patients with Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J. Card. Fail.* 2020; 26(6): 470—5.

REFERENCES

1. Recommendations (provisional) on organization of medical aid to patients with COVID-19: Decree of Health Min. of The Resp. Belarus, 11.11.2021 № 1424. Minsk; 2021. 87 s. [(in Russian)]

2. Tanindi A., Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 597—603. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22102783/>. Accessed: 6 January 2022.

3. Krasnosel'skiy M. Ya., Koshkina E. V., Fedorovskiy N. M. i dr. Increased cardiac troponin T in patients without myocardial infarction. *Obshchaya reanimatologiya.* 2008; 4: 36—40. [(in Russian)]

4. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of myocardial infarction, unstable angina: application 2 to Decree of Health Min. of The Resp. Belarus, 06.06.2017 № 59. Minsk; 2017. 43 s. [(in Russian)]

5. Chaulin A. M., Duplyakov D. V. Elevations in cardiac troponins not associated with acute coronary syndrome. P. 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2019; 7(2): 13—23. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/povyshenie-kardialnyh-troponinov-ne-assotsirovannoe-s-ostrym-koronarnym-sindromom-chast-1>. Accessed: 06.01.2022. [(in Russian)]

6. Chaulin A. M., Duplyakov D. V. Elevations in cardiac troponins not associated with acute coronary syndrome. P. 2. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2019; 7(2): 24—35. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/povyshenie-kardialnyh-troponinov-ne-assotsirovannoe-s-ostrym-koronarnym-sindromom-chast-2>. Accessed: 06.01.2022. [(in Russian)]

7. Lakusic N., Sopek Merkas I., Lucinger D., Mahovic D. Heterophile antibodies, false-positive troponin, and acute coronary syndrome: a case report indicating a pitfall in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021; 5(2). Available at: <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab018>. Accessed: 06.01.2022.

8. Zhao B. C., Liu W. F., Lei S. H. et al. Prevalence and prognostic value of elevated troponins in patients hospitalised for coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *J. Intens. Care.* 2020; 8(88). Available at: <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00508-6>. Accessed: 06.01.2022.

9. James L., Januzzi Jr. Troponin and BNP Use in COVID-19. *Am. College Cardiol.* 2020; 18. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>. Accessed: 06.01.2022.

10. Gupta A. K., Jneid H., Addison D. et al. Current Perspectives on Coronavirus Disease 2019 and Cardiovascular Disease: A White Paper by the JAHA Editors. *J. Am. Heart Assoc.* 2021; 9(12). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347144/>. Accessed: 06.01.2022.

11. Tersalvi G., Vicenzi M., Calabretta D. et al. Elevated Troponin in Patients with Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J. Card. Fail.* 2020; 26(6): 470—5.

Поступила 25.01.2022.

Принята к печати 30.03.2022.



ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА ВАСИЛЬЕВИЧА СУКАЛО

3 мая 2022 г. скоропостижно ушел из жизни академик НАН Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, Почетный доктор, заведующий 1-й кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Александр Васильевич Сукало.

Александр Васильевич родился в г. Рогачеве Гомельской области в семье служащих Елены Сергеевны и Василия Борисовича Сукало. В 1966 г. он поступил в медицинское училище г. Рогачева, а в 1969 г. стал студентом педиатрического факультета МГМИ. А. В. Сукало был не только отличником в учебе, но и именован стипендиатом: на II курсе — им. Калинина, на II—VI курсах — им. Ленина, активно участвовал в общественной работе. В 1971—1974 гг. был секретарем комсомольского бюро педиатрического факультета, в 1974—1975 гг. — заместителем секретаря комитета комсомола, в 1975—1978 гг. — секретарем комитета комсомола МГМИ, а также активным участником движения студенческих строительных отрядов, участником художественной самодеятельности. В 1975 г. А. В. Сукало с отличием окончил педиатрический факультет МГМИ. С 1975 по 1978 год был врачом-интерном, ординатор 2-й детской клинической больницы г. Минска. Интерес к науке начал проявлять еще со студенческих лет, занимаясь в научно-студенческом кружке на кафедре детской хирургии, а затем на кафедре факультетской педиатрии.

В 1978 г. А. В. Сукало поступил в аспирантуру, стал ассистентом 1-й кафедры детских болезней МГМИ (1981), затем кандидатом медицинских наук (1982), доцентом кафедры (1989), в 1994 г. — заведующим 1-й кафедрой детских болезней БГМУ.



В 1982 г. под руководством профессора И.Н. Усова А. В. Сукало защитил кандидатскую диссертацию «Клинико-иммунологическая характеристика и профилактика рецидивов гломерулонефрита у детей». В 1988—1996 год А. В. Сукало стал деканом педиатрического факультета. В 1995 г. он защитил докторскую диссертацию «Первичный гломерулонефрит у детей Беларуси в современных экологических условиях», в 1996 г. ему было присвоено ученое звание профессора. Александр Васильевич был талантливым педагогом и лектором. Его лекции и занятия характеризовались глубоким содержанием и практической направленностью, современными научными данными, лаконичностью и доступностью.

Научные работы А. В. Сукало были посвящены изучению причин и разработке способов профилактики рецидивов нефротического синдрома у детей, клиническому и экспериментальному исследованию неблагоприятных внешнесредовых воздействий (цезий-137, нитриты) на возникновение, течение и исход гломерулярных заболеваний почек в детском возрасте. А. В. Сукало стал одним из организаторов Центра детского ге-

модиализа, научным руководителем Республиканского центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии. Благодаря его исследованиям в Беларуси был внедрен метод нефробиопсии в детской нефрологии. Для маленьких пациентов и их родителей регулярно проводились «Нефрологическая школа», школа «Трансплантация и диализ», «Школа мочевого пузыря». В 1996 г. был внедрен метод гемодиализа для лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

В 2005 г. в детском нефрологическом центре был внедрен метод перитонеального диализа, в 2009 г. — трансплантация почек детям. С тех пор благодаря использованию современных высокотехнологических методик почечной заместительной терапии в республике достигнуты значительные результаты по снижению летальности при ОПН — с 35 % практически до нуля.

Александр Васильевич щедро делился своими знаниями, практическим опытом, читал лекции, проводил семинарские занятия по детской нефрологии с врачами г. Минска и всей республики. Для повышения уровня знаний педиатров и врачей-специалистов ежегодно проводились семинары и конференции международного уровня, налажена тесная связь с детскими нефрологами Бельгии, Великобритании, Франции, Финляндии, Италии, Китая, России, Украины, Казахстана, Молдовы, Грузии. Результаты исследований А. В. Сукало обобщены в ряде научно-методических разработок, многочисленных инструкциях по применению методов, утвержденных Минздравом Республики Беларусь, а также опубликованы в авторитетных научных изданиях США, Европы и России: «Clinical Immunology», «Педиатрия», «Pediatrics», «Lancet», «Clinical Journal of the

American Society of Nephrology», «Transplantation», «Nephrology Dialysis and Transplantation», «Pediatric Nephrology», «Molecular immunology», «Kidneys international».

В 2009 г. А. В. Сукало был избран членом-корреспондентом, в 2014 г. — академиком НАН Беларуси. Под его руководством ежегодно выполнялись инновационные и фундаментальные научные проекты в рамках Союзного государства, ГНТП «Лечебные и диагностические технологии», ОНТП «Мать и дитя», «Экспертиза и реабилитация», Фонда фундаментальных исследований НАН Беларуси.

Под руководством А. В. Сукало подготовлены и защищены 26 кандидатских и 7 докторских диссертаций. Благодаря международному научному авторитету, связям с зарубежными научными педиатрическими центрами А. В. Сукало создал систему подготовки научных и практических кадров по детской нефрологии в Республике Беларусь.

Александр Васильевич был главным внештатным детским нефрологом Минздрава Республики Беларусь, руководителем центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии, членом экспертного Совета ВАК, членом Совета университета, членом Совета педиатрического факультета, членом президиума правления Белорусского детского фонда, председателем ГЭС по здравоохранению,

заместителем Председателя Президиума НАН Беларуси, членом бюро отделения медицинских наук НАН Беларуси, заместителем председателя координационного Совета по вопросам подготовки специалистов с высшим образованием, членом координационного Совета по госпрограмме «Медицина и фармация», членом комиссии по лекарственным средствам Минздрава Республики Беларусь, членом бюро ОМН, членом УМС Минздрава Республики Беларусь, главным редактором журналов: «Весці НАН Беларусі. Серыя медыцынскіх навук», «Педиатрия. Восточная Европа», членом редакционной коллегии журналов «Медицинский журнал», «Медицинская панорама», «Репродуктивное здоровье в Беларуси», «Здравоохранение», «Нефрология» (Российская Федерация), рецензентом Ежегодника «Экологическая антропология», членом конкурсной комиссии по утверждению инновационных проектов ГКНТ, членом Ученого медицинского Совета Минздрава Республики Беларусь.

Александр Васильевич являлся автором 812 научных работ, в том числе 6 монографий, 44 справочников, учебников и учебно-методических пособий.

Он награжден Почетными грамотами Министерства здравоохранения БССР, Республики Беларусь и отраслевого профсоюза, МГМИ и БГМУ, ЦК ВЛКСМ, ЛКСМБ, а так-

же почетным званием «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь», «Отличник здравоохранения СССР», Почетной грамотой Кабинета Министров Республики Беларусь, Почетной грамотой НАН Беларуси, Почетной грамотой Комитета по здравоохранению Мингорисполкома. Награжден медалью «За трудовые заслуги» (2007), орденом Святителя Кирилла Туровского II степени (2011), орденом Ефросиньи Полоцкой (2012), орденом Почета (2016), Почетной Грамотой НАН Беларуси (2016), Почетной Грамотой ВАК РБ (2016), Золотой медалью НАН Беларуси (2019), Благодарностью Президента Республики Беларусь (2021).

Для своих сотрудников, учеников и коллег Александр Васильевич являлся примером высочайшего профессионализма, хранителем научных традиций, символом жизненного успеха. Прекрасный Доктор, великолепный Ученый, мудрый Учитель, Человек с большим сердцем и широкой душой, невосполнимая утрата для педиатров страны. Светлая память об Александре Васильевиче сохранится в наших сердцах навсегда!

Руководство университета, деканат педиатрического факультета, коллектив 1-й кафедры детских болезней, коллеги, ученики глубоко скорбят о безвременной кончине дорогого, любимого Александра Васильевича.



Мудрые мысли знаменитых врачей

Лечение

♦ Без терапии клиника сводилась бы к созерцанию смерти.

♦ Главное правило при назначении лечения — то же, что и при других клинических занятиях, т.е. соблюдение метода индивидуализирования.

♦ Смелая терапия может творить чудеса.

Г. А. Захарьин

♦ Каждый больной по различию сложения своего требует особого лечения, хотя болезнь одна и та же... Лечить надо не болезнь, а больного.

♦ Опытная врачебная наука терапия учит основательному лечению самой болезни, а врачебное искусство, практика или клиника учит лечить самого больного... Книжное лечение болезней легко, а деятельное лечение больных трудно. Иное — наука, иное — искусство; иное знать, иное уметь.

М. Я. Мудров

♦ Лечение — слишком ответственное дело, чтобы не быть строго научным. Необходимо не только пользование научно-достоверными методами исследования и лечения, но и применение врачом научной методологии.

В. Х. Василенко

♦ Терапия внутренних и многих других заболеваний перестала быть консервативной. Она во многом обрела черты терапии очень активной... Первое, что должно быть подчеркнуто в отношении современной терапии, — она стала весьма ответственной.

♦ Применение новых активных методов лечения требует напряжения, ответственности и риска, но все это искупается благородной миссией врача — спасти больного. Мешает добиться радикального эффекта нерешительность врача, переходящая часто в трусость.

♦ Первая и основная задача лечащего врача должна сводиться к знанию теории действия лекарственных веществ на больной организм.

♦ Дозировка лекарств — сложнейшая проблема. Врач должен лечь больного одновременно наблюдать за ответными физиологическими реакциями организма, интересоваться состоянием систем, на которые направлено лечение и самочувствием больного. Важ-

нейший принцип лекарственного врачевания — индивидуальный подбор дозы.

♦ Проблема лечения сложна, прежде всего, тем, что требует длительной и упорной системы и дисциплины лечения. Больной должен это глубоко осознать, тогда он может надеяться на успех.

И. А. Кассирский

♦ Современная медикаментозная терапия иной раз острее скальпеля хирурга.

♦ Современная фармакомания у больных и врачей приводит к назначению большого количества лекарств. Сорокалетний опыт занятия клинической фармакологией заставил меня прийти к выводу, что лекарств надо назначать как можно меньше и только необходимые лекарства.

♦ Лозунгом клинической фармакологии должно быть — «поменьше лекарств — только совершенно необходимые», а не «что бы еще дать больному?»

♦ Лечить надо тогда, когда нельзя не лечить.

Б. Е. Вотчал

♦ Я знаю, что лекарства — действуют, а потому принимать их надо разумно.

С. В. Аничков

♦ Никогда лекарство не должно быть горше болезни.

В. Н. Виноградов

♦ Все лекарственные вещества, применяемые по соответствующим показаниям, хороши, каждое из них имеет свои права. Но, употребляя различные лечебные методы, не думайте только, что вы лечите самую суть болезни. Врач лишь помогает организму справиться с болезнью его собственными защитными приемами.

С. П. Боткин

♦ Природа больного есть врач его, а врач помогает природе.

Гиппократ

♦ Врач, узнав, как природа излечивает болезни, только помогает ей.

А. И. Полунин

♦ Живой организм способен на многое, а долг врача — дать толчок, стимулировать его потенциальные

силы и возможности. Мы должны быть подмастерами природы.

Г. А. Илизаров

♦ При лечении болезней нельзя допускать двух ошибок: либо остаться слишком пассивным, мало делая и предоставляя все самой природе, либо оказаться слишком активным, чересчур много делая, рассчитывая только на себя.

К. Гуфеланд

♦ Ничто не имеет права сделаться клиническим правилом только на основании физиологии, все должно быть проверено клиническими наблюдениями, получить клиническую санкцию.

♦ Вся фармакология стоит на том, что каждому средству принадлежит своя физиономия.

И. П. Павлов

♦ В зависимости от различных доз в одном лекарстве — несколько лекарств... Лекарство действует не столько дозой, сколько динамикой.

♦ Важнейшие терапевтические заблуждения относятся к злоупотреблению медикаментами.

А. Юшар

♦ Если какой-либо метод лечения применяется широко и в течение многих лет, это еще не значит, что он того стоит... В какой-то мере и в медицине мода освобождает от необходимости думать самому.

Ф. А. Михайлов

♦ Большинству людей кажется, что таблетки — это снайперская пуля, без промаха поражающая мишень. На самом деле она больше похожа на осколочный снаряд, бьющий «по площади».

♦ Больничное лечение часто избыточно, нагрузочно, тягостно. Лекарственная терапия, «большая лекарственная терапия, во что бы то ни стало», проводимая многосторонне по назначению ряда специалистов-консультантов, далеко не всегда согласована и рационализирована, редко когда имеет специфический и патогенетический и тем более этиологический, а чаще всего симптоматический уровень.

♦ Когда больной получает в среднем 12—15 лекарств ежедневно, то, по существу, это свидетельство преобладания симптоматической терапии.

♦ Фармакологи оторвались от клиники и своевременно не предостерегли клиницистов от последствий взаимодействия лекарств.

Е. М. Тареев

♦ Всегда разумно использовать для достижения желаемой цели возможно меньшее число лекарств.

П. Уайт

♦ Первое правило лечения — «не вреди больному!» Но повредить можно и вялостью лечебных мероприятий. Побочные действия лекарств не должны побуждать врачей к половинчатости, компромиссным методам лечения, мало помогающим больному.

♦ В деле лечения нельзя упускать из виду, как больной сам оценивает и диагностирует свое состояние. Однако совсем не следует идти на поводу у больного.

К. А. Скворцов

♦ Лекарства порой действуют медленнее, чем болезни.

Тацит

♦ Нужно учитывать громадное влияние психогенных факторов на течение соматических, в том числе и репаративных процессов заживления ран и преодоления последствий оперативной травмы.

Н. Н. Петров

♦ Раны у победителей заживают быстрее, чем у побежденных.

Д. Ларрей

♦ Горе, печаль, страх, отчаяние провоцируют соматические болезни и утяжеляют течение их. Смех же, радость, бодрое настроение — это не только лучшие свидетели здоровья, но и настоящие творцы его.

Е. К. Краснушкин

♦ Сила врача — в его сердце, работа его должна... освещаться естественным светом и опытом; величайшая основа лекарства — любовь.

Парацельс

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

на сайте www.zdrav.by

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка

на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. К. Свирская

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.06.2022. Тираж 1004 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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