

ISSN 2075-8790

Учредители журнала:
Управление Делами
Президента Республики
Казахстан

Медицинский центр
Управления Делами
Президента Республики
Казахстан

Главный редактор –
д.м.н., профессор Бенберин В.В.

Заместитель главного редактора -
д.м.н., профессор Сарсебеков Е.К.

Ответственный секретарь –
Жумаева Г.Ш.

Журнал зарегистрирован
Министерством информации РК
4 января 2002 года
Регистрационный номер-2582-Ж

Адрес редакции:

г. Астана, ул. Орынбор, 2,
Дом Министерств, корпус 1В
тел: +7 (7172) 74-93-62
e-mail: vestnik_2002@bk.ru,
Веб-сайт: www.heraldmed.org

Реквизиты:

Акмолинский филиал
АО Казкоммерцбанк г. Астана.
БИК KZKOKZKX
RNN 620300000517
ИИК№KZ679261501119357001
БИН 080240012523

Подписной индекс: 75229

Мнение авторов может не совпадать с
мнением редакции.
Редакция оставляет за собой право в
отказе публикации материалов в случае
несоблюдения правил оформления.
Ответственность за достоверность
информации, содержащейся в рекламных
материалах, несут рекламодатели

**Қазақстан Республикасы
Президенті Іс Басқармасы
Медициналық орталығының**

ЖАРШЫСЫ

Әр тоқсандық ғылыми-практикалық журналы

**қазан - желтоқсан
(73) 2018
октябрь - декабрь**

Ежеквартальный научно-практический журнал

**ВЕСТНИК
Медицинского центра
Управления Делами Президента
Республики Казахстан**

*Журнал 2002 ж. бастап шыға бастаған
Жылына 4 рет шығады
Журнал издаётся с 2002 г.
Выходит 4 раза в год*

Редакционная коллегия:

Бакенова Р.А., д.м.н.
Джусипов А.К., д.м.н., профессор
Джолдасбекова А.У., д.м.н.
Енсебаев Е.Ж., д.м.н., профессор
Карабаева Р.Ж., д.м.н.
Мустафин А.Х., д.м.н., профессор
Нарманова О.Ж., д.м.н.
Танбаева Г.З., д.м.н., профессор
Шаназаров Н.А., д.м.н., профессор

Редакционный совет:

Ахетов А.А., д.м.н.
Бектаева Р.Р., д.м.н., профессор
Досмагамбетова Р.С., д.м.н., профессор
Жумадилов Ж.Ш., д.м.н., профессор
Кветной И.М., д.м.н., профессор (РФ)
Разумов А.Н., д.м.н., профессор, академик РАН (РФ)
Турова Е.А., д.м.н., профессор (РФ)
Хавинсон В.Х., профессор, член-корр. РАМН
Хашимова Юлдуз, д.б.н. (Азербайджан)
Шарманов Т.Ш., д.м.н., профессор, академик НАН РК

Журналдың тақырыптық бағыты: медицина ғылымдарының жетістіктерін жариялау, қазіргі заманғы технологияларды қолдану тәжірибесі, ресми құжаттар, ерекше мақалалар, ғылыми шолу, тақырыптық басылымдар

Тематическая направленность журнала: освещение достижений медицинской науки, опыт применения современных технологий, официальные документы, оригинальные статьи, научные обзоры, тематические выпуски

Қазақ, орыс, ағылшын тілдеріндегі мақалалар жарияланған
Опубликованы статьи на казахском, русском, английском языках

УВАЖАЕМЫЕ УЧАСТНИКИ ФОРУМА, ГОСТИ, КОЛЛЕГИ!



От имени Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан приветствую участников и гостей с началом работы Международного форума «Инновации в здравоохранении»!

Международный Форум «Инновации в здравоохранении» - важное событие медицинской отрасли, международная профессиональная платформа для обмена опытом и повышения квалификации, объединяющая научно-практическую программу и специализированную выставку последних достижений здравоохранения и фармацевтики.

В последнее время всё большее количество инновационных технологий появляется в сфере здравоохранения. Они созданы для того, чтобы облегчить работу практикующих врачей и жизнь пациентов.

На современном этапе работу клиницистов уже сложно представить без мобильных диагностических устройств, которые помогают регулировать и оптимизировать взаимосвязь врач - пациент.

Вместе с тем, невозможно не отметить влияние на традиционные методы профилактики и лечения основных хронических неинфекционных заболеваний последних достижений биомедицинской науки, в том числе в лечении возраст-ассоциированных заболеваний.

Быстрым темпом развивается персонифицированная медицина, позволяющая выявить генетическую предрасположенность к развитию заболеваний, а также индивидуальную предрасположенность к усвояемости лекарственных средств и развитию побочных эффектов.

Активно внедряются IT-технологии в здравоохранении. Самые широко применяемые новшества данной сферы - электронные медицинские карты, мобильные носимые смарт - устройства, облегчающие труд врача.

На современном этапе хирургия уже достигла своего максимального методологического развития. Ее дальнейший прогресс также напрямую зависит от инноваций. Ежегодно в хирургии разрабатываются и вводятся в эксплуатацию самые революционные медицинские технологии. Хирурги еще не «насытились» использованием минимально инвазивных методов, и в первую очередь лапароскопической техникой, поэтому новый импульс развития получили лапароскопические роботизированные хирургические системы.

Уверен, что встреча представителей медицинского сообщества придаст импульс для принятия важных решений в развитии инновации в здравоохранении.

Желаю успешной и плодотворной работы Форуму, определения путей надлежащего решения обсуждаемых вопросов!

Уверен, что полученные в ходе Форума знания будут направлены на развитие новых методов и новых подходов в улучшении качества жизни пациентов и Ваше участие в этом Форуме будет полезным и интересным.

С уважением, В.В. Бенберин
Руководитель Медицинского центра
Управления Делами Президента Республики Казахстан,
президент Общества геронтологов Республики Казахстан,
президент Евразийской Ассоциации геронтологии,
гериатрии и антивозрастной медицины,
Почетный член Национальной академии наук Республики Казахстан,
доктор медицинских наук, профессор

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



От лица Министерства здравоохранения Российской Федерации и от себя лично приветствую участников и гостей Международного научно-практического Форума «Инновации в здравоохранении», проводимого в рамках национальной программы Президента Республики Казахстан Н.А.Назарбаева «Взгляд в будущее: модернизация общественного сознания».

Позвольте в общем комплексе двусторонних отношений отметить особую важность развития Российско-Казахстанского сотрудничества в сфере охраны здоровья населения.

Наши страны сегодня добились значительных успехов в создании эффективных и безопасных лекарственных препаратов, внедрении клеточных технологий, биопротезировании.

Накопленный научный опыт, историческое прошлое, доверительное и тесное взаимодействие между нашими странами служат прочным фундаментом для дальнейшего развития сотрудничества в биомедицине, фармацевтике, медицинском туризме, совместном реагировании на чрезвычайные ситуации.

Одним из магистральных направлений совместной работы России и Казахстана является внедрение цифровых технологий в здравоохранении.

В данном контексте планируем уделять особое внимание разработке предложений по созданию новых функциональных, экономических и организационных моделей современных медицинских информационных систем и коммуникационных решений, технических и технологических комплексов для оказания медицинской помощи.

Уверена, что предстоящий форум станет площадкой для эффективного высокопрофессионального диалога между ведущими мировыми специалистами, а также поможет установить профессиональные контакты, которые будут способствовать дальнейшему развитию медицинской науки на благо наших народов.

Желаю всем участникам и гостям форума здоровья, мира и добра!

**В.И.Скворцова,
Министр здравоохранения
Российской Федерации**

«ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДАҒЫ ИННОВАЦИЯЛАР»
ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ФОРУМЫНЫҢ МАТЕРИАЛДАРЫ
МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОГО ФОРУМА
«ИННОВАЦИИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ»
MATERIALS OF THE INTERNATIONAL FORUM
«INNOVATIONS IN HEALTH CARE»

ПЕРВИЧНАЯ МЕДИКО-САНИТАРНАЯ ПОМОЩЬ В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ
ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

В.В.БЕНБЕРИН, А.Г.ТУЛЕГАЛИЕВА, К.Т.КАЗБЕКОВ,
А.Т.СЕРАЛИЕВА, Г.Р.ШАЯХМЕТОВА
Медицинский центр УДП РК
г. Астана, Республика Казахстан

Аннотация. В статье представлены данные о деятельности подведомственных медицинских организаций Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан по совершенствованию оказания первичной медико-санитарной помощи населению и прикрепленному контингенту.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, прикрепленный контингент, поликлиника, участковый врач

Түйіндеме. ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ ІС БАСҚАРМАСЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫ ЖҮЙЕСІНДЕГІ БАСТАПҚЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ-САНИТАРИЯЛЫҚ КӨМЕК. В.В.Бенберин, А.Г.Төлегалиева, Қ.Т.Қазбеков, А.Т.Сералиева, Г.Р.Шаяхметова. Мақалада Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының ведомстволық қарасты медициналық ұйымдарының тіркелген құрамға және халыққа бастапқы медициналық-санитариялық көмекті ұсынуды жетілдіру бойынша жүргізіп жатқан қызметі туралы мәліметтер берілген.

Түйін сөздер: бастапқы медициналық-санитариялық көмек, тіркелген құрам, емхана, учаскелік дәрігер

Summary. PRIMARY HEALTH CARE IN THE SYSTEM OF ADMINISTRATION OF THE PRESIDENT OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN. V.V.Benberin, A.G.Tulegalieva, K.T.Kazbekov, A.T.Seralieva, G.R.Shayakhmetova. The article presents data on the activities of the subordinated medical organization of the Medical center of the Office of the President of the Republic of Kazakhstan to improve the provision of primary health care to the population and the attached contingent.

Ключевые слова: primary health care, attached contingent, polyclinic, district doctor

Медицинский центр Управления Делами Президента Республики Казахстан (далее – Медицинский центр) – это ведомственная служба по охране здоровья государственных служащих и отдельных категорий граждан, где лечение и оздоровление пациентов проводится на всех этапах оказания медицинской помощи, начиная с поликлиники и заканчивая санаториями.

В Послании Президента страны народу Казахстана от 10 января

2018 года «Новые возможности развития в условиях четвертой промышленной революции» отмечено «Современное здравоохранение должно больше ориентироваться на профилактику заболеваний, а не на дорогостоящее стационарное лечение. Нужно усилить управление обществен-

ным здоровьем, пропагандируя здоровый образ жизни».

Приоритетное развитие первичной медико-санитарной помощи, еще раз поставлено Главой государства во главу угла развития всей системы здравоохранения нашей страны и в Послании Президента Республики Казахстан народу Казахстана от 5 октября 2018 года.

В системе Управления Делами Президента Республики Казахстан также, как и в общегосударственной системе охраны здоровья населения страны проводится планомерная работа, направленная на профилактику и лечение заболеваний на ранних стадиях, ведение диспансерного наблюдения за больными и проведение ранней и поздней реабилитации.

На сегодня Медицинским центром проводится системная работа по совершенствованию предоставления амбулаторно-поликлинической помощи прикрепленному контингенту:

1) Медицинским центром пересмотрены и утверждены нормативные правовые акты регулирующие деятельность подведомственных медицинских организаций: Правила оказания скорой медицинской помощи, актуализированы протоколы (стандарты) диспансеризации больных с хроническими формами заболеваний, совершенствован порядок прохождения комплексных профилактических медицинских осмотров, методические рекомендации по программе управления заболеванием, психологическое сопровождение государственных служащих.

2) оптимизирована структура поликлиники в рамках реинжиниринга поликлинической службы:

- объединены терапевтическое отделение №1, центр здорового образа жизни, профилактическое отделение, клиничко-диагностическое отделение №1 в одно отделение участковой службы;

- открыт доврачебный кабинет, где пациенту проводится антропометрия, сбор анамнеза, выдача направлений на обследования и направления к необходимым специалистам. В последующем, с результатами обследований пациент приходит к своему участковому врачу, так как участковый терапевт является ключевым специалистом лечебно-диагностического процесса, который интерпретирует анализы, дает рекомендации по профилактике и по тактике лечения выявленных заболеваний, им выставляется группа здоровья;

- функционирует кабинет психологической разгрузки с целью совершенствования работы социально-психологической помощи пациентам возрастной группы. За 9 месяцев 2018 года в комнату психологической разгрузки обратилось 247 человек. При проведении комплексных профилактических медицинских осмотров проводится диагностика тревожности и депрессивных состояний: по Шкале самооценки и оценки тревоги Ханина-Спилбергера продиагностировано 154 человека; проведено консультаций – 90, из них индивидуальных – 81, групповых - 9;

- увеличено количество терапевтических участков с 15 до 18 участков со средним количеством прикрепленного контингента - 1200, что позволило больше времени уделять пациентам с хроническими формами заболеваний, проводить работу по вовлечению пациентов программы управлением своим заболеванием (обучить оказанию самопомощи, взаимопомощи, следить за параметрами АД, уровнем сахара в крови и т.д.), качественно проводить мониторинг за больными, состоящими под диспансерным наблюдением, ор-

ганизацию стационаров на дому паллиативным больным;

- открыты 4 геронтологических участка со средней численностью на одном участке – 600 человек, данные участки расположены в отдельном крыле Больницы, выделена отдельная регистратура с регистратором. Данные пациенты при посещении поликлиники, не обращаются в общую регистратуру, не ждут выдачи амбулаторных карт. Отдельно выделенный регистратор обеспечивает доставку амбулаторных карточек к врачам.

Все это привело к улучшению качества предоставления медицинских услуг, увеличению доступности, уменьшению времени ожидания, удовлетворенности пациентов с учетом возрастных особенностей, снятию стрессовых ситуации у данной категории пациентов:

- введены должности вторых медицинских сестер для участковых терапевтов. Так, первая участковая медицинская сестра помогает врачу на приеме: заполняет данные пациента в ИС Инфомед, выписывает направления на обследования, сопровождает при необходимости пациент на обследования, обзванивает пациентов для прохождения профилактических медицинских осмотров и вакцинации, выписывает бесплатные лекарственные средства, формирует санаторно-курортные карты, выполняет назначения врача.

Вторая участковая медицинская сестра, по согласованию участкового врача проводит работу с пациентами, состоящими на диспансерном учете: проводит активный патронаж больных с хроническими формами заболеваний на дому, проводит консультирование пациентов по телефону, контролирует назначенное врачом лечение, проводит работу по формированию здорового образа жизни, направляет пациентов на консультации к профильным специалистам по назначению участкового врача.

Кроме того, проведены обучающие занятия с участковыми медицинскими сестрами по проверке остроты зрения и определению внутриглазного давления и проверки остроты слуха.

В этой связи, были делегированы следующие функции на средний медицинский персонал, как проведение ретинотомографии, оптической когерентной томографии в офтальмологии, что привело к уменьшению очередности к профильному специалисту.

3) Учитывая актуальность проблем хронических неинфекционных заболеваний как во всем мире, так и в Казахстане, Медицинским центром принято решение о внедрении Программы управления заболеваниями, основанной на партнерских отношениях между специалистом поликлиники и пациентом, и позволяющих предотвратить ослож-

нения хронических неинфекционных заболеваний, снизить затраты и сформировать у граждан мотивацию ответственного отношения к собственному здоровью путем его непосредственного вовлечения в процесс управления заболеванием.

Утвержден приказ руководителя МЦ УДП РК от 11 мая 2018 года №57 «Об утверждении Методических рекомендаций по внедрению Программы управления хроническими заболеваниями в подведомственных медицинских организациях Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь прикрепленному контингенту».

Программа Управления заболеванием (далее - ПУЗ) внедряется по следующим нозологиям: «Артериальная гипертензия», «Сахарный диабет», «Бронхиальная астма», «Ишемическая болезнь сердца», «Хроническая обструктивная болезнь легких» (далее - АД, ИБС, СД, БА, ХОБЛ).

С указанными нозологиями в реестр по ПУЗ внесено 243 пациента (АГ-158, ХСН-38, СД-30, ХОБЛ -18, БА-16) с 18 участков, проводится оформление протоколов, мониторинг индикаторов, установлена ежеквартальная периодичность оценки данных индикаторов.

Так, на сегодняшний день в поликлинике БМЦ и ЦКБ созданы мультидисциплинарные команды (далее – МДК), осуществляющие реализацию ПУЗ. МДК представлены следующей группой специалистов: участковый врач, врач-эндокринолог (или кардиолог в зависимости от курируемой нозологии), медицинские сестра, психолог, социальный работник, регистратор, статистик и другие специалисты на усмотрение команды. Внутри каждой МДК распределены функциональные обязанности.

Проведены обучающие семинары по основным компонентам ПУЗ и вопросам самоменеджмента с приглашением лекторов с РЦРЗ, НЦП-ФЗОЖ и НИИКиВБ и проведены также семинары по ПУЗам для вновь принятых сотрудников.

В рамках Меморандума между Медицинским центром и представительством ВОЗ в Казахстане с 1 по 3 ноября 2018 года организован обучающий семинар для 47 сотрудников Больницы, задействованных в реализации программ управления заболеваниями. Обучение проводила эксперт штаб - квартиры ВОЗ в Женеве профессор Шанти Мендис.

В ходе реализации ПУЗ на 1 октября 2018 года отмечается положительная динамика по наблюдаемым нозологиям, в 46 (19%) случаях у пациентов удалось добиться снижения веса, отмечается стабилизация АД у 69 (28%) пациентов, снизилось содержание глюкозы в крови у 17 (7%) пациентов, 4 (1,6%) пациента выразили желание отказаться

от курения. Эффективное внедрение ПУЗ – это долгосрочные результаты - снижение заболеваемости, экстренной госпитализации, первичного выхода на инвалидность, временной утраты трудоспособности, смертности;

4) Функционируют школы здоровья «Здоровое сердце, чистые сосуды», «Свободное дыхание», «Школа диабета», «Активное долголетие», «Планирование семьи».

Проводятся также Дни открытых дверей (в рамках празднования Всемирного дня здоровья, Дня сердца и т.д.), где были организованы для населения бесплатные консультации узких специалистов, информационно-образовательные консультации для населения по профилактике заболеваний, правильному питанию, формированию навыков здорового образа жизни;

5) Ведется работа по совершенствованию устойчивой системы информационного сопровождения;

6) Специалистами ПМСП, ЗОЖ проводится постоянная широкомасштабная разъяснительная работа среди прикрепленного населения о важности ведения здорового образа жизни, профилактики поведенческих факторов риска и заболеваний, а также солидарной ответственности каждого гражданина за собственное здоровье;

7) Участковые врачи и медицинские сестры поликлиник на постоянной основе повышают квалификацию по усовершенствованным программам подготовки и переподготовки врачебного и среднего медперсонала с использованием международного опыта и международных требований;

8) Диспансерные пациенты из числа прикрепленного контингента обеспечены бесплатными лекарственными средствами;

9) Медицинским центром в ноябре 2017 года внедрена новая система бронирования в подведомственные санатории на базе РГП «Больница МЦ УДП РК» с созданием Центра бронирования в ЛОК «Ок-Жетпес», что дало улучшить постоянную загрузку санаториев, увеличить охват санаторно-курортных оздоровлений государственных служащих, обеспечить прозрачность выдачи путевок на оздоровление.

Успешное развитие первичной медико-санитарной помощи является важнейшим фактором, позитивно влияющим на здоровье и социальное благополучие населения, является краеугольным камнем устойчивой системы здравоохранения.

Привитие солидарной ответственности самого человека, семьи, сообщества, работодателя, частных и общественных организаций, государственной системы за профилактику и охрану здоровья населения позволит сохранить здоровую нацию на долгие годы.

СЕКВЕНИРОВАНИЕ ПОЛНОГО ГЕНОМА И ЭКЗОМА: ВОЗМОЖНОСТИ И ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

А. АКИЛЬЖАНОВА¹, С. РАХИМОВА¹, У. КАИРОВ²,
А. МОЛКЕНОВ², У. КОЖАМКУЛОВ¹, Ж. АБИЛОВА¹,
А. АХМЕТОВА¹, Д. ЕРЕЖЕПОВ¹, Ж. ЖУМАДИЛОВ^{1,3}

¹Лаборатория геномной и персонализированной медицины,
Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет,
Астана, Республика Казахстан

²Лаборатория биоинформатики и системной биологии,
Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет,
Астана, Республика Казахстан

³Корпоративный фонд «UniversityMedicalCenter»,
Астана, Республика Казахстан

ВВЕДЕНИЕ. Технология геномного секвенирования быстро продвигается от исследования к клинической медицине, но остаются серьезные технологические и интерпретационные проблемы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить клиническую полезность WGS/WES в группе казахской популяции в отношении выявления генетических вариантов, связанных с предрасположенностью к различным клиническим состояниям и реакциям на лекарственные средства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведено секвенирование полных геномов и полных экзонов 115 участников, большинство из которых определили себя как казахи (до 3-х поколений). Участники в возрасте 18-65 лет ответили на вопросы о причинах, по которым они согласились участвовать в исследовании, об ожиданиях секвенирования генома, демографических данных, факторов риска, семейного анамнеза и родословной. Ни у одного из участников исследования не было выявлено наследственное заболевание. ДНК выделяли из крови. Библиотеки ДНК подготовлены с использованием набора для подготовки библиотеки ДНК Nextera (Illumina, США). Секвенирование выполнено на платформе IlluminaHiSeq2000 с минимальным покрытием 30x (WGS) и 100x (WES). Был проведен биоинформатический анализ. Данные сравнивались с данными международных баз (COSMIC, 1000G, ESP600, ClinVar, SNPedia,

PharmGKB и т.д.). Для определения клинических геномных вариантов менделевские варианты сравнивались с ACMG генами, HGMD.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Процедуры выравнивания и сопоставления последовательностей геномов проводились относительно референсного генома hg19. Были секвенированы от 87,308,581,400 до 107,526,741,301 пары оснований со средним покрытием 30x. 98,85-99,58% пар оснований были полностью сопоставлены с референсным геномом. Анализ с помощью существующих баз данных ClinVar, SNPedia, Cosmic обнаружил от 20 до 25, от 269 до 288, от 7 до 12 записей SNP, соответственно в каждом геноме. У всех участников было выявлено несколько генетических вариантов с клиническими последствиями. Обнаруженные варианты представлены сгруппированными по категориям - предрасположенность к клиническим состояниям, наследственным нарушениям (если таковые имеются), реакции на препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Технология WGS/WES, может быть методом выбора не только в случаях с конкретным клиническим фенотипом, нуждающимся в подтверждении диагноза, но также и в контексте скрининга носителей. При предоставлении результатов WGS пациенту генетическое консультирование пациента должно проводиться до и после теста в соответствии с международными рекомендациями.

ВЛИЯНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ НА ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А. К. ДЖУСИПОВ¹, Ж. К. ЖУБАТКАНОВА²

АО «Центральная клиническая больница» УДП РК¹
КМУ «Высшая Школа общественного здравоохранения»²

ВВЕДЕНИЕ. На протяжении многих лет литературные источники отмечают выраженную взаимосвязь между повышением мочевой кисло-

ты (МК) и артериальной гипертензии (АГ). Гиперурикемия (ГУ) у больных с АГ встречается значительно чаще, чем в общей популяции - от 25 до

50%. Еще выше частота гиперурикемии у лиц с тяжелой АГ - до 75%. В то же время, при повышении уровня МК, риск развития АГ возрастает на 40%.

Целью данного исследования является изучение распространенности бессимптомной гиперурикемии у пациентов с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 70 пациентов с АГІ-ІІІ степенью и риском І-ІІ (с отсутствием поражения органов мишеней и ассоциированных клинических состояний), находящиеся на стационарном лечении в отделении терапии ФАО «ЖГМК-АЖДБ», в возрасте от 50 до 73 лет (средний возраст $61,5 \pm 8,7$ лет), из них 32 мужчин (45,7%) и женщин 38 (54,3%).

Всем пациентам были проведены общеклинические обследования: биохимическое исследование с определением уровня мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, АЛТ, АСТ, глюкозы, общего холестерина (ХС), С-реактивного белка.

Гиперурикемией считалось превышение уровня МК более 360 мкмоль/л. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа (n=35) пациенты с бессимптомной гиперурикемией (БГУ) и АГ (БГУ+АГ), вторая группа (n=35) с нормоурикемией (НУ) и АГ (НУ+АГ).

Из исследования были исключены пациенты с симптоматической артериальной гипертензией,

клиникой подагрических атак в анамнезе, инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения, стабильной стенокардией 1-4 функционального класса, аритмиями, тяжелой сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени и почек.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе БГУ+АГ - 7(20%) пациентов имели цифры артериального давления до 159\99 мм рт.ст., что соответствовало І степени АГ; 13 (37%) – имели 160-179\100-109 мм рт.ст.; остальные 15 (43%) пациентов имели цифры АД более 180\110 мм рт.ст. В группе НУ+АГ – 15 (43%) пациентов имели цифры артериального давления до 159\99 мм рт.ст.; 14 (40%) – имели 160-179\100-109 мм рт.ст., остальные 6 (17%) пациентов имели цифры АД более 180\110 мм рт.ст.

У больных с гиперурикемией отмечались более высокие показатели артериального давления, что может свидетельствовать об отрицательном влиянии БГУ на цифры АД пациентов с АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, в группе больных с бессимптомной гиперурикемией количество пациентов с высокими цифрами АД (более 180 мм рт.ст.) было больше 15 (43%), в сравнении с аналогичной категорией пациентов из группы НУ+АГ – 6 (17%), что может свидетельствовать об отрицательном влиянии БГУ на цифры АД пациентов с АГ, и может рассматриваться как предиктор тяжелого течения артериальной гипертензии.

МРТ ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА ПЕЧЕНИ

Р.У.КАПИ, К.И.ЕСМЕМБЕТОВ, Ж.С.СПАТАЕВ, Р.Ж.КАРАБАЕВА

РГП «Больница медицинского центра УДП РК»

Национальный Научный Центр онкологии и трансплантологии

ВВЕДЕНИЕ. Оценка структуры паренхимы, состоятельность артериальных, портальных, кавадных и билиарных анастомозов играет важную роль в послеоперационном периоде пациентов с трансплантированной печенью.

Посттрансплантационные осложнения подразделяются на сосудистые, которые включают тромбоз печеночной артерии и тромбоз воротной вены или стеноз, осложнения желчных путей, такие как обструкция или стриктура желчных путей, а также паренхиматозные осложнения в качестве отторжения или инфекции или рецидива злокачественных новообразований и других осложнений [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: выявление осложнений после трансплантации печени с помощью МРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Всего проанализировано 24 исследований, пациентов после трансплантации печени, из них 16 пациентов (1 пациент проходил исследование 3 раза, 4 пациента по 2 раза). Также 2 пациента после трансплантации от кадавра (DDLT), остальные после трансплантации от живого донора (LDLT). Операции проведены в медицинских центрах городов Алматы, Астаны, Минска. В среднем после операции прошло 1,3 года. Средний возраст пациентов на момент трансплантации 35 лет, на момент проведения МРТ средний возраст пациентов 35,8 лет. Исследования проведены в период с декабря 2016 года по август 2018 года.

Исследования мультипараметральные, проведены на высокопольных МР-томографах мощностью 1,5 Т «GE Healthcare Optima 450W» и 3,0

Т. «Magnetom Skyra», Siemens, с и без контрастирования, в 1 случае исследование проведено с гепатотропным препаратом для выявления фиброза трансплантированной печени. Все исследования проведены на базе БМЦ УДП РК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализировано 24 исследований после трансплантации. Все исследования следует разделить на 2 группы:

1. Пациенты после трансплантации от донора (DDLT) – 3 исследований.

2. Пациенты после трансплантации от живого родственного донора печени (LDLT) – 21 исследований.

Диагностированные послеоперационные осложнения у первой группы (DDLT): стриктуры гепатикохоледоха – 1 случай; биломы в околопеченочных пространствах – 1; холангиогенные абсцессы – 1; билиарные гипертензии- 1.

Диагностированные послеоперационные осложнения у второй группы (LDLT): стриктуры гепатикохоледоха – 13 случаев; стриктура дистального отдела правого переднего гепатического протока-1; биломы в околопеченочных пространствах – 2; холангиогенные абсцессы – 2; билиарные гипертензии- 9; сегментарный фиброз печени-1; парагепатические выпоты – 2.

В отдельных случаях при анализе у одного пациента встречались несколько осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Трансплантация печени - это спасительная терапия для пациента с печеночной недостаточностью. Улучшение предоперационного отбора, хирургических методов, иммуносупрессивной терапии, послеоперационного ухода и последующего наблюдения привело к увеличению выживаемости пациентов после трансплантации [2].

После трансплантации печени встречаются различные осложнения, как изменения в паренхиме трансплантированной печени, так и билиарных анастомозов. Из 24 исследований стриктуры гепатикохоледоха в 58,33% (14) случаев; наиболее грозное осложнение как холангиогенный абсцесс трансплантированной печени в 12,5% (3); сегментарный фиброз печени в 4,16% (1). МРТ позволяет диагностировать все билиарные осложнения после трансплантации, также дает оценку паренхимы трансплантированной печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh Ajay K, Arun CN, Verma Hetal A, et al. Postoperative imaging in liver transplantation: what radiologists should know. *Radiographics* 2010; 30: 339–351.

2. Busuttil RW, Lake JR. Role of tacrolimus in the evolution of liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:S44–S51.

АНАЛИЗ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Р.Ж.КАРАБАЕВА, Г.Ж.КНЯЗОВА

РГП «Больница Медицинского центра УДП РК»

г. Астана, Республика Казахстан

ВВЕДЕНИЕ. Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее важных проблем здравоохранения. Даже, несмотря на то, что ФП не относится к разряду жизнеугрожающих аритмий, ее влияние на такие показатели, как уровень госпитализаций, стойкая потеря трудоспособности, качество жизни, велико. Одним из грозных осложнений ФП является ишемический инсульт, риск развития которого возрастает при ФП в 3-5 раз. Адекватная профилактика инсульта у этой категории пациентов достигается применением антикоагулянтов. Однако, несмотря на имеющиеся доказательства, назначение антикоагулянтов и комплаенс к их приему остается невысоким.

ЦЕЛЬ - ретроспективный анализ антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЕ. Были изучены медицинские карты стационарного больного – 156 карт пациентов, пролеченных в период 2016-2017 гг. Возраст пациентов от 35 до 63 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Пациенты находились на лечении в терапевтических и кардиохирургическом отделениях больницы. ФП как основной диагноз был выставлен в 59,6% (93 пациента), как сопутствующий в 40,3% (63 пациента). Всем пациентам определялся риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, согласно которой все пациенты имели балл 2 и выше, что актуализировало назначение антикоагулянтной терапии. Вместе с тем, исходный прием антикоагулянтов отмечался лишь у 46,7% (73 пациента). Среди принимаемых антикоагулянтов были как антагонист витамина Кварфа-

рин, так и новые оральные антикоагулянты ривароксабан и апиксабан. С целью назначения и подбора дозы препарата пациентам проведен контроль коагулограммы, эхокардиографическое исследование, а для выявления наличия тромбов в левом предсердии – чреспищеводная эхокардиография (51%). Вместе с тем, было выявлено, что лишь 94% пациентов на стационарном этапе была назначена адекватная антикоагулянтная терапия, а рекомендации по ее продолжению были сделаны 72% пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Как показало проведенное ретроспективное исследование, имеет место невыполнение как требований протокола диагностики и лечения ФП, так и международных рекомендаций по профилактике риска инсульта у пациентов с ФП. На основании полученных данных в больнице введен мониторинг антикоагулянтной терапии при ФП, проведены обучающие семинары для врачей всех профилей.

ПРИНЦИПЫ НАУЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТА ВО ВНЕДРЕНИИ ИННОВАЦИЙ В ХИРУРГИИ

И.Е.САГАТОВ, У.Ш.МЕДЕУБЕКОВ, Д.А.ДЖОЛДАНГАРОВА
АО «Национальный Научный Центр Хирургии им. А.Н.Сызганова»
г.Алматы, Республика Казахстан

ВВЕДЕНИЕ. Особенностью современной медицинской науки является её успешное многовекторное развитие, которое во многом зависит от надлежащего менеджмента научных исследований и инноваций, востребованных на рынке медицинских услуг.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – представить результаты научной и инновационной активности сотрудников АО «ННЦХ им. А.Н. Сызганова» за 2018 год.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Материалом для анализа послужили данные отдела менеджмента научной, инновационной деятельности и международного сотрудничества АО «ННЦХ им. А.Н. Сызганова» за 2018 год.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Стратегическое партнерство. Договор о стратегическом партнерстве подписан между АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ (г. Новосибирск, Россия) 15 марта 2018 года. Составлена Дорожная карта по внедрению стратегического партнерства, включающая в себя: участие в программах академической мобильности, привлечение менторов в качестве штатных сотрудников, проведение совместных симпозиумов, конференций, семинаров, мастер-классов, обучение/повышение квалификации, совместные образовательные программы, совместные научные программы.

Участие в программно-целевом финансировании. АО «ННЦХ им. А.Н. Сызганова» участвует в 2-х НТП на 2017-2019 гг., головными организациями которых являются Медицинский университет Астаны и Национальный медицинский университет.

Участие в мультицентровых клинических исследованиях. Рандомизированное двойное слепое исследование 3 фазы, направленное на исследование препарата TR-701FA, применяемого для ле-

чения внутрибольничной пневмонии, вызванной грамположительной флорой и развившейся на фоне ИВЛ. 27 стран-участниц.

Европейский регистр по имплантации CRT-устройств. Головная организация: European Heart Rythm Association (EHRA). Страны участники: 42 Европейских страны. Участники из Казахстана: ННЦХ им. А.Н. Сызганова, НИИКиВБ, ННКЦ (Астана).

Создание Европейского реестра кистозного эхинококкоза (ERCE), использование ретроспективных образцов и клинической информации от пациентов с кистозным эхинококкозом. Головная организация: IstitutoSuperiore di Sanita, Италия, Рим. Финансирующий орган: FP7, грант №602051, название темы: «Изучение человеческого кистозного эхинококкоза в центральных и восточных сообществах» (HERACLES).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На наш взгляд, повышение качества научных публикаций можно добиться при обеспечении следующих условий:

- Подача статей в журналы, входящих в базу Web of Science, Scopus, РИНЦ;
- Написание совместных с иностранными исследователями статей;
- Участие в международных мультицентровых исследованиях;
- Подача тезисов в сборниках международных конференций и конгрессов, выпускаемых в качестве дополнительных номеров журналов, которые входят в базу Web of Science, Scopus;
- Качественная статистическая обработка и анализ полученных исследовательских данных;
- Цитирование коллег, работающих в АО «ННЦХ им. А.Н. Сызганова»;
- Самоцитирование;
- Bevisible! Регистрация в известных научных платформах, таких как Web of Science, Scopus, Академия Google, ResearchGate, ORCID, РИНЦ и др.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ АБЛАЦИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПУТЕМ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА С ПОМОЩЬЮ ПЕТЛЕВЫХ ЭКГ РЕГИСТРАТОРОВ

А.К.БАИМБЕТОВ, К.А.БИЖАНОВ, Т.Т.БОЗШАГУЛОВ, Б.А.БАЙРАМОВ
АО «Национальный Научный Центр Хирургии им. А.Н.Сызганова»
г. Алматы, Республика Казахстан

ЦЕЛЬ. Оценить результаты криоабляции у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляций предсердия путем имплантации петлевых ЭКГ регистраторов (RevealXT, Medtronic), и непрерывного мониторинга в течение 9-18 месяцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В период с 2014 в нашем центре проведено криобаллонная катетерная абляция более 500 больным (от 51,2±21,5 лет, мужчин-63%) с различными формами фибрилляции предсердий. Всем проведена криоабляция устьев легочных вен, с помощью баллона второго поколения. В это исследование вошли 60 пациентов, которые разделены на 2 группы, в зависимости от формы фибрилляции предсердий.

В первую группу вошли 30 пациентов (средний возраст 47,1±15,5 лет), с пароксизмальной формой ФП, с неизменной анатомией левого предсердия. Вторую группу составили 30 пациентов (средний возраст 51,2±21,5 лет), с персистирующей формой ФП. Все пациенты по клиническим данным были сопоставимы, были проведены ЭКГ, ЭхоКГ, ЧПЭхоКГ, МСКТ легочных вен, средний размер ЛП составил 4,3±4,6см, фракция выброса ЛЖ - 52,3±5,8%. По шкале EHRA-score12 (20%) пациентов были в EHRAI, 36 (60%) - EHRAII, и 12 пациентов (20%) EHRAIII. В послеоперационном периоде всем пациентам обеих групп были имплантированы петлевые ЭКГ регистраторы (RevealXT, Medtronic), в течение 3 месяцев. Далее после слепого 3 месячного периода все пациенты проходили follow up, в контрольных точках от 9 до 18 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всем пациентам проведена криоабляция устьев легочных вен $T = -56 \pm 3,7^\circ\text{C}$; $V = 240 \pm 112$. Во время операции значимых осложнений не отмечены, у 3% пациентов появился парез диафрагмального нерва, который развился во время криоабляции правой верхней полой вены. После процедуры криоабляции устьев легочных вен в течение 6-12 месяцев возврат фибрилляции предсердий отмечается у 4 пациентов с первой группы и у 9 пациентов со второй группы, которым проведена повторная процедура линейной РЧА в левом предсердии с помощью навигационной системы с построением трехмерной карты левого предсердия. Наблюдение проводилось в течение 18 мес., с проведением опроса пациента и считывания информации с имплантированных ЭКГ-мониторов каждые 3 месяца. В первой группе синусовый ритм сохраняется у 26 (86, 6%), во второй группе только у 21 (70%), в течение 9-18 месяцев. В дальнейшем, у пациентов с рецидивом аритмий выполнили линейную РЧА в левом предсердии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Методика абляции устьев легочных вен с помощью криобаллона 2-го поколения является высокоэффективной и безопасной процедурой при пароксизмальной и персистирующей формах фибрилляции предсердий без анатомических изменений левого предсердия. Данная методика может быть рекомендована не только пациентам с пароксизмальной, но и персистирующей формой фибрилляции предсердий при тщательном отборе пациентов.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ^{18}F -ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗЫ В МЕЛАНОМАХ ОРГАНА ЗРЕНИЯ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Д.А.ВАЖЕНИНА, Н.Г.АФНАСЬЕВА, А.С.ЗОТОВА
ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г.Челябинск, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Меланомы различной локализации являются одними из наиболее агрессивных опухолей, склонных к быстрому гематогенному метастазированию. Меланомы органа зрения не являются исключением.

Среди диагностических методов верифика-

ции локальной распространенности процесса, выявления регионарных и отдаленных метастазов малых размеров (до 10 мм), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) является наилучшим вариантом диагностики.

ЦЕЛЬ - изучение уровня метаболической активности меланом органа зрения различной локализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины отделение ПЭТ-КТ функционирует с 2011 г. За период с 2011 г. по 2016 г. нами было проведено 28 ПЭТ-КТ исследований пациентам с меланомами органа зрения (ЗНОЗ) различной локализации. Средний возраст пациентов – 50,2±6 лет. Методика проведения обследования стандартная – Whole Body с захватом орбитальной области. Препарат – ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза.

По локализации меланомы органа зрения распределены следующим образом: с поражением параорбитальной области – 3 больных, внутриглазные новообразования - 24 пациентов и меланомы орбитальной области – 1 больных.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета «Statistics 6,0». Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – стандартная ошибка среднего. Статистическая значимость различий проверялась с использованием t-критерия Стьюдента, критический уровень значимости принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Нами было изучена метаболическая активность опухолевой ткани в зависимости от локализации ЗНОЗ. Оценка производилась по показателю стандартной поглощенной дозы (SUVmax). Измерения проводились как в области первичного очага (при

его наличии), так и в проекции всех метаболически активных образований, расцененных как метастазы.

По нашим данным, меланомы параорбитальной области имели метаболическую активность в диапазоне SUVmax 6,8-17,9, средний показатель – SUVmax 14,0±3,9. В образованиях с внутриглазной локализацией метаболическая активность колебалась в пределах 2,2-4,1, в среднем – 3,1±1,2*. В орбитальных образованиях SUVmax составлял 9,2-19,7, средний показатель – SUVmax 16,0±4,6. Обращает внимание, что меланомы сосудистой оболочки глазного яблока обладают низкой метаболической активностью (3,1±1,2). Данный факт, возможно, объяснить наличием гематофтальмического барьера, затрудняющего накопление ФДГ-F18.

При генерализации меланомы хориоидеи, экстаокулярные очаги имели метаболическую активность выше (SUVmax 5,0 – 7,4, в среднем 6,2±2,3), чем в первичном очаге, но более низкую по сравнению с метаболической активностью в меланомах параорбитальной и орбитальной областей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, меланома хориоидеи при позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, имеет более низкую метаболическую активность по сравнению со злокачественными новообразованиями органа зрения параорбитальной и орбитальной областей что, вероятно, объясняется наличием гемато-фтальмического барьера.

МЕЛАНОМА КОЖИ ПЕРИОРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Е.И.ГЮНТНЕР^{1,2}, И.Е.ПАНОВА³, Е.В.ШИМОТКИНА¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Россия

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, Россия

³ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России Санкт-Петербургский филиал, г. Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ. Меланома кожи периорбитальной области является редкой опухолью, однако представляется сложным узнать истинную распространенность данной опухоли среди населения, так как учет таких пациентов ведется в общей группе меланом. Учитывая видимую локализацию меланомы кожи периорбитальной области, данная локализация важна в плане ранней диагностики для возможности раннего начала лечения с целью лучшего витального прогноза и косметических результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии

и ядерной медицины» в Центре онкофтальмологии проводится лечение пациентам с различной онкологической патологией органа зрения с 2000 года.

За 18 лет было пролечено 19 пациентов с меланомой кожи периорбитальной области. Среди пациентов 15 женщин, 4 мужчин. Возраст пациентов варьировал от 34 лет до 83 лет (средний возраст 64,7±15,3 лет). Чаще всего меланома локализовалась на коже нижнего века – 8 пациентов, инфраорбитальной области – 6 пациентов, реже на коже наружного угла глазной щели – 3 пациента, у 1 пациента меланома кожи занимала внутренний угол глазной щели, у 1 пациента – верхнее веко

с распространением на височную область. Распределение по стадиям было разнообразным и не выявило закономерности в сторону увеличения одной из них.

Гистологические варианты меланомы кожи были следующими: подавляющее большинство – это эпителиоидно клеточный вариант (13 пациентов), смешанный вариант – 3 пациентов, веретеноклеточный вариант – 1 пациент, нет данных – 2 пациента.

18 пациентам проведено хирургическое лечение, которое включало в себя широкое иссечение меланомы кожи с реконструктивно-пластическим

компонентом. 8 пациентам дополнительно проведена иммунотерапия. 1 пациент направлен на симптоматическое лечение в связи с распространенностью процесса.

Результаты. Летальный исход в связи с генерализацией процесса – 10 пациентов на сроке от 4-х месяцев до 5,5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, для меланомы кожи периорбитальная область является редкой локализацией, сложной для планирования лечения и требует индивидуального подхода для разработки радикального лечения с адекватными косметическими результатами.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТЕРАПИЕЙ ТРАСТУЗУМАБОМ КОМПАНИИ «Ф. ХОФФМАН ЛЯ РОШ, ШВЕЙЦАРИЯ» И ЕГО БИОАНАЛОГА КОМПАНИИ «ЗАО БИОКАД, РОССИЯ» ПРИ ГИПЕРЭКСПРЕССИИ HER2-NEU СТАТУСА

Г.К.ИСАЕВА, А.В.ВАЖЕНИН, Н.В.ФАДЕЕВА, А.О.МАМОНОВА, О.С.ШМЫГИНА,
И.А.МАСЛИХОВ, М.И.АНДРИЕВСКИХ, Р.С.СЛОБОДЯНСКИЙ
ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г.Челябинск, Россия

Биоаналог - лекарственное средство, представляющее собой копию ранее зарегистрированного биологического лекарственного средства (оригинального продукта), для которой на основе всестороннего исследования сопоставимости доказано сходство по физико-химическим характеристикам, эффективности и безопасности.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Сравнение эффективности и безопасности препаратов Гертикад (ЗАО «Биокад», Россия) и Герцептин («Ф. Хоффман ля Рош», Швейцария), применяемых в качестве терапии у больных HER2(+) раком молочной железы в реальной клинической практике, вне рамок клинических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Нами ретроспективно были изучены 153 истории болезни больных раком HER2(+) молочной железы с 2013г. по 2017г. С 2013г до июня 2016г в лечебном учреждении использовался только оригинальный препарат Герцептин, а с июня 2016г. появилась возможность использования его биоаналога - Гертикада.

71 пациентка получала терапию препаратом Герцептин, 82 пациентки - препаратом Гертикад. Обе выборки были однородны по своему составу. Распределение по возрасту: в группе Герцептина доля пациенток в возрасте от 20 до 40 лет составила 11,3%; от 41 до 60 лет - 53,5%; более 60 лет - 35,2%; в группе Гертикада - 12,2%; 54,9% и 32,9% соответственно. Распределение по стадиям: в группе Герцептина доля пациенток с I стадией рака молочной железы составила 5,6%; со II ста-

дией - 12,6%; с III стадией - 67,7%; с IV стадией - 14,1%; в группе Гертикада - 12,2%; 11,4%; 69% и 7,4% соответственно. Трастузумаб был назначен в двух клинических ситуациях: в качестве адъювантной терапии (70,4% случаев в группе Герцептина и 79,3% случаев в группе Гертикада), а также в качестве терапии метастатического процесса (79,3% случаев в группе Герцептина и 17% случаев в группе Гертикада). При этом у 38% пациенток при иммуногистохимическом исследовании опухолевого материала выявлен положительный гормональный статус и у 62% пациенток - отрицательный (в группе Герцептина); в группе Гертикада это распределение составило 39% и 61% соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При оценке числа случаев рецидивов и прогрессирования в процессе таргетной терапии были получены следующие результаты: 26,7% случаев прогрессирования болезни были зарегистрированы вовремя адъювантной терапии Герцептином и 11% случаев - во время терапии метастатического процесса; в группе Гертикада - 15,5% и 12,2% соответственно. Большая доля прогрессирования и рецидивов в группе Гертикада обусловлена более длительным периодом наблюдения (с 2013г). При сравнении безопасности оригинального препарата и его биоаналога не было получено значимых различий. Оба препарата характеризуются хорошей переносимостью и удовлетворительным профилем токсичности. Общее число нежелательных явлений в обеих груп-

па составило - 8 (из них в группе Герцептина – 3 (4,2%) (тошнота, рвота, слабость 1-2 степени; в группе Гертикада - 5 (6%) (был зарегистрирован 1 случай тромбоцитопении 3 степени, а также нежелательное явление, не связанное с препаратом - паронихий). Все остальные нежелательные явления, зарегистрированные в обеих группах, были связаны с получаемой в комбинации с Трастузумабом химиотерапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ эффективности продемонстрировал не меньшую эффективность препарата Гертикад по сравнению с препаратом Герцептин. Анализ безопасности показал, что препараты Гертикад и Герцептин обладают ана-

логичными характеристиками переносимости и безопасности. Полученные данные свидетельствуют о терапевтической эквивалентности препарата Гертикад и препарата Герцептин. Применение биоаналогов в клинической практике имеет преимущество для пациентов и лечебного учреждения, заключающееся в значимой экономии средств. Таким образом, пациенты получают препарат на более ранних этапах терапии; терапия становится доступной для большего числа пациентов; появляется дополнительный бюджет для инновационной терапии, а также для недостаточно финансируемых областей терапии.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ГИПОФРАКЦИОННОЙ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

А.А.ЛОЖКОВ, И.А.ВАЖЕНИН, А.В.ВАЖЕНИН, О.Н.ЧЕРНОВА, Г.Г.БОБКОВА,
А.Т.ЖУМАБАЕВА, Е.В.НОВИКОВ, А.Б.ПИНЧУК

ГБУЗ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины,
г.Челябинск, Россия

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить эффективность гипофракционной стереотаксической радиотерапии (ГСРТ) в лечении гормонально активных и неактивных аденом гипофиза и оценить осложнения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Показанием к проведению стереотаксического облучения на аппарате «Кибер Нож» являлись наличие у пациента аденомы гипофиза (впервые выявленной или продолженного роста оперированной ранее опухоли, либо лучевой терапии) при условии отсутствия выраженной гипертензионно-гидроцефальной симптоматики. Методика облучения - гипофракционирование, доза и количество фракций выбирались в зависимости от размеров аденомы, расстояния опухоли до хиазмы. Все больные консультировались нейрохирургом на предмет возможности удаления аденомы гипофиза до госпитализации в отделение радиотерапии. 75 пациентов пролечено в период с 2011 по 2014г. (у 45 пациентов собран катамнез, с 30 не удалось связаться). У 19 пациентов имелись гормонально активные аденомы гипофиза (ГА), у 26 гормонально неактивные (ГН), во всех группах преобладали женщины, 84 % в группе ГА, 65% в группе ГН. Средний возраст в группе ГА 52,2 года (от 25 до 75 лет), в группе ГН 55 лет (от 20 до 71 года). В группе ГА у 2 (10%) пациентов имелся продолженный рост аденомы после хирургического лечения, в группе ГН у 11 (42 %) пациентов. Среди ГА аденом: 63 % - соматотропинома; 21 %- пролактинома; 11 % - адренкортикотропинома; 5

% - продуцирующие АКТГ и пролактин. Разовая очаговая доза (РОД) облучения от 4 до 6 Гр, чаще всего применялась РОД 5 Гр, в группе ГА аденом в 68% случаев, в группе ГН аденом в 57% случаев до СОД 25 Гр.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Средний период наблюдения 48,3 мес. (от 33 до 67 месяцев). 1 пациент умер в группе ГН аденом от инфаркта миокарда. Лучевых повреждений (радионекроз), по данным контрольных МРТ с контрастированием, не отмечено ни у одного из пациентов. Зрительных нарушений, а также прогрессирование имеющихся зрительных нарушений субъективно не отмечал никто из пациентов. У 1 пациентка в группе ГН аденом через 21 месяц после ГСРХ развился гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, подтверждены лабораторно, получает заместительную терапию преднизолоном, L-тироксидом, в настоящий момент период наблюдения у этого пациента 60 месяцев, со стороны опухоли стабилизация. При оценке результатов по критериям ВОЗ в группе ГА аденом в 42 % наблюдалось уменьшение размеров опухоли, в 58 % - стабилизация. В группе ГН аденом в 20 % случаев – уменьшение размеров опухоли, стабилизация в 80 %. Продолженного роста опухоли в группах ГА и ГН аденом не отмечено. У 3 пациентов с периодом наблюдения 36-39 месяцев с соматотропиномами в группе ГА аденом не достигнута биохимическая ремиссия, эти пациенты получали консервативное лечение аналогами соматостатина (октреотид) с положительным эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ГСРТ является эффективным, безопасным методом лечения в самостоятельном варианте лечения аденом гипофиза, так и при прогрессировании опухоли после хирургического

лечения, не приводит к развитию выраженных лучевых повреждений, обладает низкой поздней токсичностью.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

М.Н.МИРОНЧЕНКО, А.В.ВАЖЕНИН, О.В.КУРЧЕНКОВА

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г.Челябинск, Россия
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет»,
г.Челябинск, Россия

Тема паллиативной помощи онкологическим больным является актуальной для любого региона РФ. В Челябинской области актуальность определяется эпидемиологией ЗНО: заболеваемость выросла за 10 лет с 308,3 на 100 тыс. населения до 409,7, смертность составляет 201,2 на 100 тыс. В год выявляется 15 тыс. новых случаев, из них 3122 в IV стадии.

Паллиативная помощь в Челябинской области начала формироваться в 2000 году на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» с организации центра паллиативной помощи. Важным достижением центра стало создание кабинета противоболевой терапии на базе поликлиники ГБУЗ «ЧОКОД». Кабинет активно работает, выполняя порядка 2500 консультаций в год.

В настоящее время ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» не теряет своих лидирующих позиций в регионе: на его базе функционирует отделение паллиативной медицинской помощи на 10 коек, открыто подобное отделение на базе ГБУЗ «ЧОКОД №2» в г.Магнитогорске. В г.Миассе создан межрайонный онкологический центр на базе ГБУЗ «Городская больница №2 г. Миасс», в составе которого работает онкологическое отделение паллиативной

медицинской помощи на 11 коек, кабинет паллиативной медицинской помощи в поликлинике.

В 2017 году под патронажем ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» онкологическое отделение ГБУЗ «Городская больница №2 г. Коркино» было перепрофилировано в онкологическое отделение паллиативной медицинской помощи мощностью 30 коек.

В Челябинской области в настоящее время активно работают 111 паллиативных коек и 329 коек сестринского ухода, 33 лечебных учреждения получили лицензию для оказания паллиативной медицинской помощи в амбулаторных условиях, начали свою работу 4 выездные бригады.

В 2017 году паллиативную медицинскую помощь на базе паллиативных отделений получили 2639 жителей Челябинской области, в амбулаторном звене выполнено 13311 приемов в кабинетах паллиативной медицинской помощи и 2828 выездов на дом.

Таким образом, оказание паллиативной медицинской помощи неизлечимым онкологическим больным в Челябинской области является очень актуальным и важным разделом работы медицинской службы в целом и служб онкологической помощи и паллиативной медицинской помощи, в частности.

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.М.ПИМЕНОВА, Т.М.ШАРАБУРА, Е.Я.МОЗЕРОВА, А.Ю.МАКСИМОВСКАЯ,
А.А.ЛОЖКОВ, Е.В.НЕЙВИРТ

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г.Челябинск, Россия

ЦЕЛЬ - оценка нейрокогнитивных нарушений у 45 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, находившихся на лечении в ЧОКЦО и ЯМ с 2011 по 2017г. Из них у 21 пациента диагностирована глиобластома (ГБ), у 24 паци-

ентов анапластическая астроцитома (АА). Соотношение мужчин и женщин 1:1. Средний возраст составил 57 лет. Проведена оценка выраженности когнитивных нарушений при проведении 3-D конформной лучевой терапии (ЛТ) до начала и спустя

1-3 месяца после ее окончания, согласно критериям MMSE.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Изучена динамика показателя среднего значения в зависимости от возраста, морфологии и локализации опухолевого процесса. Проведено сопоставление динамики когнитивных нарушений с динамикой объективного нейровизуального контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате исследования среднее значение показателя MMSE составило $25,9 \pm 4,45$ баллов (от 11 до 30 баллов) до начала лечения; $26,1 \pm 4,3$ баллов (от 11 до 30 баллов) – к моменту окончания ЛТ; $25,76 \pm 3,77$ баллов (от 12 до 30 баллов), через 1 месяц после окончания ЛТ и $25,98 \pm 3,85$ баллов (от 12 до 29 баллов) через 3 месяца после ЛТ соответственно ($p=0,08$). При анализе результатов исследования с учетом морфологического заключения не отмечено явного снижения выраженности когнитивных функций как у пациентов с ГБ так и с АА. Не отмечено влияние возраста на показатели когнитивных функций: так показатели MMSE были стабильные как в группе пациентов до 60 лет, так и в более старшей возрастной группе.

В рамках проводимого исследования также была рассчитана доза, полученная гиппокампом при различных локализациях опухолевого процесса. Так максимальную дозу в 60Гр получили пациенты с локализацией опухоли в височной области,

а минимальную в 29 Гр при расположении процесса в еменной доли. В этой связи, закономерно было бы ожидать наличие различий в состоянии когнитивных функций у пациентов с различной локализацией опухоли и, соответственно, различным риском облучения гиппокампа. Однако после завершения ЛТ не отмечено значимых изменений когнитивных функций в зависимости от локализации опухолевого процесса.

Так как MMSE очень чувствительный показатель мы смогли сформировать 3 подгруппы пациентов: стабилизация показателя MMSE, отрицательная динамика в виде снижения на 1-2 балла от исходного уровня и положительная динамика с противоположной картиной. Сопоставив данные показателей MMSE и данных МРТ контроля, была получена корреляция между показателем MMSE и продолженным ростом опухоли, выявленным при МРТ так у 15 пациентов с отрицательной динамикой MMSE в 12 случаях зафиксирован продолженный рост опухоли при МРТ-контроле.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В результате данного анализа отмечено, что проведение лучевой терапии не оказывает значимого влияния на когнитивные функции. Скорее всего, в развитие когнитивных нарушений вносит вклад сама опухоль, при продолженном росте которой отмечается нарастание когнитивных нарушений, появляющихся намного ранее изменений при МРТ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ДИССЕМИНИРОВАННОЙ ФОРМОЙ РАКА ЖЕЛУДКА

А.В.ВАЖЕНИН, М.И.АНДРИЕВСКИХ, Н.В.ФАДЕЕВА, А.О.МАМОНОВА,
О.С.ШМЫГИНА, И.А.МАСЛИХОВ, Г.К.ИСАЕВА, Р.С.СЛОБОДЯНСКИЙ

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г.Челябинск, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Выбор оптимального режима химиотерапевтического лечения диссеминированных форм рака желудка, остаётся одной из актуальных проблем онкологии.

ЦЕЛЬ. Демонстрация клинического случая лечения пациента с диссеминированной формой рака желудка

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Клинический случай: Пациент М., с диагнозом Рак желудка T3N0M0, II стадия. После хирургического лечения в 2012. Генерализация с 01.2014.

16.01.12 операция: дистальная субтотальная резекция желудка по Бильрот 2. Гистологическое заключение № 451-71/12: низкой степени дифференцировки аденокарцинома с содержанием перстневидных клеток 5-10%, метастазов в лимфоузлах нет.

С 12.2013. беспокоят боли в костях таза и левой нижней конечности

06.01.14. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. Заключение: объемное образование в левой подвздошной области (проекция тела и крыла подвздошной кости слева) 135x115 мм.

09.01.14 УЗИ левой подвздошной кости: Объемное образование левой подвздошной области с разрушением крыла подвздошной кости. (13*14 см). 14.01.14 операция: биопсия образования левой подвздошной области. Гистологическое заключение № 212-14/14: рост аденокарциномы низкой степени дифференцировки.

21.01.14. Морфологическая экспертиза блоков 451-71/12 и 212-14/14: метастаз аденокарциномы интестинальный тип (вероятно из желудка)

в мягкие ткани левой подвздошной области. При сравнении блоков опухоли имеют идентичное строение.

12.02.14. КТ-грудной клетки, брюшной полости, малого таза. Заключение: объемное образование левой половины костей таза, увеличенные забрюшинные и паховые лимфоузлы. Маркерные очаги: очаг в мягких тканях в проекции левой подвздошной кости 141 мм. Немаркерные очаги: множественные забрюшинные и паховые лимфоузлы.

С 24.02.14 проведено 8 циклов химиотерапии по схеме ЕОХ + IMAV: IMAV 362 1600 мг в/в 2-х часовая инфузия в 1 день, эпирубицин 100 мг в/в в 1 день, оксалиплатин 260 мг в/в 2-х часовая инфузия в 1 день, капецитабин 1300 мг 2 раза в день внутрь.

С 10.04.14 золендроновая кислота 4 мг в/в кап 1 раз в 28 дней.

22.09.14. КТ-грудной клетки, брюшной полости, малого таза. Заключение: объемное образование левой половины костей таза, увеличенные забрюшинные и паховые лимфоузлы. Маркерные очаги: очаг в мягких тканях в проекции левой подвздошной кости 137 мм. Немаркерные очаги: множественные забрюшинные и паховые лимфоузлы. Стабилизация процесса.

До 12/2016 продолжал паллиативную химиотерапию по схеме IMAV

С 12/2016 клинически прогрессирование заболевания, за счёт нарастания болевого синдрома.

02.12.16 КТ малого таза, костей таза: МСКТ-картина вторичного поражения костей таза слева, с признаками распространения на левый тазобедренный сустав, с подозрением на вовлечение в процесс подвздошной, большой поясничной, остистой, грушевидной, большой, средней и малой ягодичных мышц слева, метастатическое поражение лимфоузлов левой паховой области. Признаки ДГПЖ. Участки уплотнения в крыле правой подвздошной кости и в теле LIV позвонка, учитывая отсутствие динамики, больше данных за участки дегенерации, по типу ins.comраста. По сравнению с МСКТ от 09.09.16г. - отмечается умеренно выраженное увеличение размеров контролируемого образования в проекции костей таза слева, в остальном - без динамики.

С 09.12.16 начата терапия паклитакселом 160 мг в/в кап в 1,8,15 день 28-дневного цикла.

С 22.03.2017 добавлен к лечению рамуцирумаб 700 мг в/в капельно в 1, 15 день.

10/2017 по контрольным обследованиям – положительная динамика.

Клинически отмечает улучшение общего состояния, за счёт отсутствия болевого синдрома.

В настоящий момент пациент лечение продолжает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Описанный клинический случай, свидетельствует о возможности добиться длительной стабилизации у пациентов с диссеминированной формой рака желудка.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Т.М.ШАРАБУРА, О.Н.ЧЕРНОВА, Ж.Е.САБЕЛЬНИКОВА, М.М.ПИМЕНОВА,
Е.Я.МОЗЕРОВА, А.А. ЛОЖКОВ

ГБУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины»,
г. Челябинск, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Лучевая терапия является неотъемлемым компонентом адъювантной терапии глиом низкой степени злокачественности (НСЗ). Ранняя, проведенная после операции, лучевая терапия (ЛТ), в сравнении с отсроченной ЛТ увеличивает выживаемость до прогрессии без улучшения общей выживаемости (ОВ). Среди пациентов высокого риска значимого улучшения выживаемости удалось достичь за счет добавления к адъювантной ЛТ химиотерапии по схеме PCV или темозоломида. Вместе с тем, прогрессия заболевания остается основной причиной смерти, что определяет необходимость изучения факторов риска прогрессии и поиск оптимальных схем лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в оценке результатов лечения пациентов с глиомами НСЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучены результаты лечения 45 пациентов с глиомами НСЗ. Медиана возраста составила 43 года. Все пациенты были оперированы с последующей адъювантной ЛТ в дозе 54-60Гр. Астроцитомы GradeII верифицированы у 40 пациентов, в остальных случаях - олигоастроцитомы или олигодендроглиомы GradeII.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана наблюдения составила 38 месяцев. У 16 пациентов выявлена прогрессия, медиана выживаемости до прогрессии составила 19,5 месяцев. Прогрессия диагностирована у 38% пациентов с астроцитомами и у 20% пациентов с олигодендроглиальными опухолями. Среди пациентов до 40 лет и старше 40 лет прогрессия была в 33% и 37%. Из 16 пациентов с прогрессией повторное лечение получили 9. 4 па-

циентов были оперированы, в двух случаях выявлена трансформация в глиобластому. 6 пациентам проведена повторная ЛТ, в 2 случаях проведена химиотерапия. Медиана ОВ пациентов с прогрессией составила 29,5 месяцев, а среди получивших повторное лечение достигла 45 месяцев. 1-летняя и 2-летняя общая выживаемость составила 98% и 96%, 1-летняя и 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 80% и 71%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пациенты с глиомами НСЗ неоднородны по прогнозу в зависимости от факторов риска прогрессии (возраст, морфология,

объем операции). Прогрессия заболевания сопряжена с вероятностью трансформации в глиому GradeIII-IV, что ухудшает прогноз. В этой связи понятны преимущества ранней ЛТ и последующей химиотерапии, увеличивающих выживаемость до прогрессии. Другая проблема связана с риском поздних осложнений более агрессивного лечения, значимых для пациентов с длительной ОВ. Вышесказанное определяет необходимость персонализации выбора схемы лечения пациентов с глиомами НСЗ.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕКАНАЛИЗАЦИИ (клинический случай)

И.М.ЮСУПОВ, А.В.ВАЖЕНИН, К.И.КУЛАЕВ, К.С.ЗУЙКОВ, Е.А.ПУШКАРЕВ,
И.А.ПОПОВА

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г.Челябинск, Россия

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: Оценка эффективности эндоскопической реканализации в сочетании с комплексным лечением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. На базе ЧОК-ЦОиЯМ проходила лечение пациентка К. 1982 г.р. Из анамнеза летом 2016 г появился кашель со светлой мокротой, одышка при физической нагрузке, курила 20 лет по 1 пачке в день. На рентгенограммах органов грудной клетки от августа 2016 г - картина образования средостения справа. Обследована в ЧОКЦО и ЯМ: По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 18.10.16.: Объемное образование центрального средостения с прорастанием в трахею и правый главный бронх с субтотальным сужением (конгломерат увеличенных узлов?). ФБС от 02.11.16. Опухоль трахеи, опухолевый стеноз трахеи до 0,5 см в диаметре. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак. Центральный немелкоклеточный рак правого главного бронха с переходом на трахею T4N2M0 IIIВ ст. Опухолевый стеноз нижней трети трахеи. В ноябре 2016 общее состояние прогрессивно ухудшалось за счет нарастания дыхательной недостаточности 3 ст, ЧДД до 30 в

мин в покое. Госпитализирована 15.11.16 в онкологическое отделение торакальное ЧОКЦО и ЯМ для эндоскопической реканализации и химиотерапии. Сеанс ФДТ и эндоскопической реканализации со стентированием левого главного бронха и нижней трети трахеи. С выраженной положительной динамикой. С декабря по март 2017 года проведено 4 цикла химиотерапии по схеме GP. В феврале 2017г. при контрольной бронхоскопии, миграция стента, стент удалён. В марте 2017 выполнен второй этап реканализации и второй сеанс ФДТ. Биопсия. Гистологическое заключение: плоскоклеточная карцинома в состоянии умеренного (2ст.) терапевтического патоморфоз.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В мае и июне 2017 два курса ДЛТ. В августе 2017г. выраженная положительная динамика с полной регрессией экзофитного компонента опухоли. Биопсия. Гистологическое заключение: плоскоклеточная метаплазия слизистой оболочки бронха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Успешная реканализация позволила провести химиолучевое лечение плоскоклеточного рака трахеи с выраженным положительным результатом.

УРАЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ

А.В.ВАЖЕНИН, А.А.ЛОЖКОВ, Г.Г.БОБКОВА, А.А.КЛЮШНЕВА,
Д.В.ЧИБУК, А.П.ПЕЛЕВИНА, И.А.ВАЖЕНИН

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»
г.Челябинск, Россия

В настоящей работе представлены результаты исследований, касающихся освоения и клинических испытаний новой методики лечения, а именно дистанционной нейтронной терапии на медицинском канале генератора НГ-12И Федерального ядерного центра ВНИИТФ имени академика контр-адмирала Е.И. Забабахина и организации на базе практического учреждения здравоохранения лечения онкологических больных с применением нейтронного облучения.

Впервые в Российской Федерации с 1999 года в Челябинском областном онкологическом диспансере проведена апробация метода и начато лечение онкологических больных быстрыми нейтронами генератора НГ-12И. Кроме проектных, конструкторских, производственных и строительных работ, параллельно были решены организационные проблемы, связанные с транспортировкой, размещением больных, оформлением документов для режимного оборонного объекта с прохождением через контрольно-пропускные пункты двух охраняемых зон.

В результате проведенных предклинических дозиметрических и радиобиологических экспериментов клиницистам была представлена исчерпывающая информация о пучке быстрых нейтронов генератора НГ-12И, на основе которой была составлена программа клинических исследований.

Необходимое внимание уделялось вопросам биологической защиты и технического обеспечения нейтронной терапии на установке, предназначенной для физических исследований. Организован третий канал для медицинских целей, спроектирован и построен бокс для проведения процедуры облучения. Разработаны способы фиксации для облучения больных с опухолями головы и шеи, а также для облучения при других локализациях. Разработаны и апробированы несколько видов сменных, повторяющих биологическую защиту, коллиматоров квадратного и прямоугольного сечений со сторонами от 4 до 12 см.

Как отмечают многие исследователи, развитие лучевой терапии новыми видами излучений носит в какой-то степени эмпирический характер. Что касается нейтронного излучения, в большей степени это обусловлено уникальностью спектра энергии нейтронов каждой производящей нейтроны установки (ядерный реактор, медицинский циклотрон, нейтронный генератор), а также тем, что спектр нейтронов и соответственно ОБЭ меняются с глубиной залегания опухоли. Кроме того, накладываются ограничения, связанные с существующими жесткими условиями работы исследовательских центров, которым принадлежат устройства нейтронного излучения. Это обстоятельство, а также физические параметры источника диктуют необходимость применения режимов фракционирования дозы быстрых нейтронов с учётом конкретного вида нейтронной установки и специфики залегания опухоли.

Задачи первого этапа проводимых клинических испытаний в определенной степени являлись повторением пути, пройденного отечественными и зарубежными исследователями. Опухоли головы и шеи, избранные в качестве клинической модели для оценки эффективности дистанционной нейтронной терапии на медицинском канале генератора НГ-12И, привлекли разнообразием морфологических вариантов новообразований и относительно поверхностным их расположением, что позволяет лучше контролировать динамику эффективности лечебного процесса.

Обобщая результаты анализа проведенного исследования, можно сделать вывод, что сочетанная фотонно-нейтронная дистанционная лучевая терапия по критерию оценки непосредственного результата лечения имеет преимущество при лечении рака гортани, опухолей ротоглотки. Фотонно-нейтронная лучевая терапия с применением нейтронов генератора НГ-12И также не привела к ухудшению показателей по критерию лучевых реакций и осложнений.

Создан и успешно работает Уральский центр нейтронной терапии, в котором ведутся клинические испытания нового для России метода лечения. Изучены дозиметрические и биологические характеристики нейтронного пучка со средней энергией нейтронов за коллиматором 10,2 МэВ генератора НГ-12И в объемах, достаточных для проведения клинической апробации лечения онкологических больных. Разработана методика фотонно-нейтронной терапии, которая показала лучшие, по сравнению с общепринятыми методами лечения редкоизирующим излучением непосредственные клинические результаты. В исследуемой группе при сочетанной дистанционной фотонно-нейтронной терапии положительный эффект непосредственного воздействия на опухоль в виде полной резорбции составил 61,8% против 51,6% при проведении гамма-терапии. Разница статистически достоверна ($p < 0,002$). Применяемая методика мультифракционирования лечения быстрыми нейтронами 10,2 МэВ позволила избежать серьезных лучевых осложнений у больных опухолями различных локализаций. Среди наших пациентов лучевые повреждения кожи в виде слабовыраженной эритемы, эпиляции, сухого шелушения проявились в 7-12% случаев. Со стороны слизистой полости рта приблизительно с такой же частотой имели место гиперемия, отек, боли, требующие применения ненаркотических анальгетиков. Разработана схема организации и проведения на практике дистанционной нейтронной терапии онкологических больных в условиях отдаленных друг от друга Челябинского онкологического диспансера, где ведется лечение больных, и Федерального ядерного центра (г. Снежинск), где проводится нейтронное облучение.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ИШЕМИЧЕСКОМУ ИНСУЛЬТУ В КАЗАХСТАНЕ

А.У.ДЖОЛДАСБЕКОВА, Г.Ж.КНЯЗОВА, А.А.КАСЕНОВА, З.Д.ИСМАГУЛОВА,
М.У.АЛЬКЕНОВА, Э.У.ТУРДЫШЕВА
РГП «Больница Медицинского Центра УДП РК»
г. Астана, Республика Казахстан

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ. Исследование кандидатных генов при изучении заболеваний, имеющих мультифакториальную природу, в том числе артериальной гипертензии, является актуальным направлением геномной медицины. Артериальная гипертензия (АГ) - один из наиболее значимых факторов риска развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. За последние годы появились эпидемиологические и экспериментальные данные, констатирующие наличие протромботических изменений в системе гемостаза при гипертонической болезни. В процессе гемостаза немалую роль играет и полиморфизм генов, кодирующих факторы этой системы. Эти гены можно рассматривать в качестве кандидатов для изучения наследственной предрасположенности к Артериальной гипертензии и его осложнению - Ишемическому инсульту.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - изучить взаимосвязь полиморфизма основных генов-кандидатов предрасположенности к развитию артериальной гипертензии и ишемического инсульта у лиц казахской национальности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Нами изучены полиморфизмы генов 4a/4b NOS3, C677T MTHFR, G/A FGB, Lys198Asn END у 120 больных артериальной гипертензией и 80 практически здоровых лиц казахской национальности, не связанные между собой узлами родства, отобранными методом случайной выборки. Обследованные лица были в возрасте 30-55 лет. У 64 больных в анамнезе перенесенный ишемический инсульт. Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием олигонуклеотидных праймеров. Для анализа

частотного распределения аллелей и генотипов полиморфизма изученных генов по Харди-Вайнбергу был использован критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Среди частотного распределения генотипов и аллелей генов: 4a/4b NOS3, C677T MTHFR, G/A FGB у больных артериальной гипертензией и практически здоровых лиц достоверных различий не обнаружено, кроме генов 4G/5G PAI-1, Lys198Asn END. Так при частотном распределении генотипов 5G/5G и аллель 5G полиморфизма гена PAI-1 преобладал у больных артериальной гипертензией по сравнению со здоровыми лицами, и это различие было достоверным ($\chi^2=7,8$; $P<0,05$; $\chi^2=5,68$; $P<0,05$, соответственно). При сравнении частотного распределения генотипа и аллели гена END между группами больных артериальной гипертензией и здоровых лиц казахской национальности установлено, что среди больных частота генотипа AsnAsn и аллели Asn достоверно выше, чем частота данного генотипа и аллели в группе здоровых лиц ($\chi^2 = 6,29$, $P < 0,05$; $\chi^2 = 5,48$, $P < 0,05$, соответственно).

Мутантные генотипы 5G/5G гена PAI-1, TT гена MTHFR и AA гена FGB встречается исключительно у пациентов с перенесенным в анамнезе ишемическим инсультом ($P=0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ исследования, проведенные в Казахстане, позволяют сделать вывод о том, что полиморфизмы генов PAI-1, END являются молекулярно-генетическими маркерами предрасположенности к развитию артериальной гипертензии, а носительство мутантных аллелей генов MTHFR, FGB и PAI-1 повышают риск развития ишемического инсульта у больных АГ с отягощенной наследственностью.

ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В ГОРОДЕ АЛМАТЫ

Б.Б.БАЙМАХАНОВ, А.Т.ЧОРМАНОВ, М.О.ДОСХАНОВ, Ж.Б.БАЙМАХАНОВ,
Е.Б.АБДРАШЕВ, Ч.Т.САДЫКОВ, Е.К.НУРЛАНБАЕВ, Ш.А.КАНИЕВ, Е.СЕРИКУЛЫ,
А.С.СКАКБАЕВ

АО «Национальный Научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова»
г.Алматы, Республика Казахстан

ВВЕДЕНИЕ: Трансплантация печени считается золотым стандартом лечения у пациентов с терминальными стадиями заболеваниями печени.

ЦЕЛЬ: Изучить результаты трансплантации печени в городе Алматы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ: В городе Алматы Республики Казахстан в клиниках «ННЦХ им. А.Н. Сызганова» и «Городская клиническая больница №7» с декабря 2011 года по август 2016 года, выполнена 126 трансплантация печени и одна ретрансплантация печени. Трансплантация печени от посмертного донора – 17 пациентам. Трансплантация печени от живого донора выполнена 109 пациентам, из них 88 взрослым пациентам, 21 случая детям. Женщины – 84 (67%), мужчины – 42 (33%), в возрасте от 3 месяцев до 60 лет.

Этиология развития терминального заболевания печени были следующие причины: Цирроз печени в исходе вирусного гепатита В – 63 (50%) случаях, цирроз печени в исходе вирусного гепатита С – 11 (8,7%), Цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита и первичного билиарного холангита - 23 (18,2%), криптогенный цирроз печени - 4 (3,2%), атрезия желчных протоков – 20 (15,9%). Класс по Чайлд-Пью «В» и «С», MELD от 12 до 35.

Для трансплантации были использованы следующие фрагменты печени: правая доля – у 79

(62,7%) случаях, левая доля – у 10 (7,9%) случаях, левый латеральный сектор – у 20 (15,8%) случаях, задний латеральный сектор – у одного (0,7%) случая, целая печень у 17 (13,5%) случаях.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Послеоперационные осложнения: сосудистое осложнение (артериальный тромбоз, тромбоз воротной вены) у 6 (4,8%) пациентов, желчное осложнение (желчные свищи, биломы и стриктуры желчных протоков) у 21 (16,7%) пациентов, инфекционные осложнения у 7 (5,5%) пациентов (пневмония, сепсис), иммунологическое осложнение 9 (7,1%) у пациентов, реперфузионное повреждение у 3 (2,4%) пациентов.

Послеоперационная летальность (до 3 месяцев после трансплантации печени) составил у 21 (17%) пациентов. Годовая выживаемость составила 90,5 %. Пятилетняя выживаемость составила 73,6%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Увеличение количества посмертных доноров, дает шанс выздоровления многим пациентам с терминальными заболеваниями печени. Активное развитие хирургической техники, анестезиолого-реанимационного обеспечения и послеоперационной иммуносупрессивной терапии минимизирует заболеваемости у доноров и реципиентов после трансплантации печени.

УДК 615.281.9+579.61+616.9

АНАЛИЗ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРОБОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

С.Б. МАУКАЕВА, Г.И. НУРАЛИНОВА, Е.М. СМАИЛ, Н.К.КУДАЙБЕРГЕНОВА,
Ж.Б. ИСАБЕКОВА, Е.БУХАРИНА
Государственный медицинский университет
г. Семей, Республика Казахстан

Аннотация. В работе проведен анализ результатов бактериологических исследований различных биологических материалов (мазок из зева, мокрота, мазок из цервикального канала, мазок с глаз, отделяемое ран, отделяемое уха, грудное молоко, отделяемое носа) и определение чувствительности и резистентности выделенных возбудителей к антибактериальным препаратам. Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении для лечения заболеваний до проведения бактериологических исследований.

Ключевые слова: бактериологические исследования, чувствительность, резистентность, антибактериальные препараты

Түйіндеме. АНТИБАКТЕРИАЛДЫ ПРЕПАРАТТАРҒА МИКРОБТАРДЫҢ ТӨЗІМДІЛІГІН ЖӘНЕ СЕЗІМТАЛДЫҒЫН ТАЛДАУ. С.Б.Маукаева, Г.И.Нұралинова, Е.М.Смаил, Н.К.Құдайбергенова, Ж.Б.Исабекова, Е.Бухарина. Жұмыста түрлі биологиялық материалдардың (араңнан жағынды, қақырық, цервикальды өзектен жағынды, көзден жағынды, жаралардың бөлінісі, құлақ бөлінісі, омырау сүті, мұрын бөлінісі) бактериологиялық зерттеулер нәтижелерінің сараптамасы жүргізілді және бөлінген қоздырғыштардың антибактериальды препараттарға сезімталдылығы мен төзімділіктері анықталды. Алынған мәліметтер бактериологиялық зерттеулерді жүргізу алдында сырқаттарды емдеу үшін тәжірибелік денсаулық сақтауда қолданылуы мүмкін.

Түйін сөздер: бактериологиялық зерттеулер, сезімталдылық, төзімділік, антибактериальды препараттар

Summary. ANALYSIS OF RESISTANCE AND SENSITIVITY OF MICROBES TO ANTIBIOTICS. S.B.Maukaeva, G.I.Nuralinova, E.M.Smail, N.K.Kudaibergenova, Zh.B.Isabekova, E.Bukharina. The results of bacteriological tests of various biological materials (smear from fauces, sputum, swab from the cervical canal, smear from the eyes, discharge of wound, discharge of ear, breast milk, nasal discharge) and the sensitivity and resistance of the isolated pathogens to antibacterial drugs have been analyzed. The received results can be used in practice for the treatment of diseases before bacteriological tests.

Keywords: bacteriological tests, sensitivity, resistance, antibacterial drugs

ВВЕДЕНИЕ

Резистентность к противомикробным препаратам является глобальной проблемой здравоохранения с экономическими, социальными и политическими последствиями. Развитие устойчивости у микроорганизмов к действию антибактериальных препаратов, в том числе и к антибиотикам, приводит к увеличению срока госпитализации, повышению финансовых ресурсов и иногда к летальным исходам. Социальная значимость антибиотикорезистентности определяется распространением устойчивых штаммов микроорганизмов во внебольничной среде, что обуславливает низкую эффективность антибиотикотерапии инфекционных заболеваний, росту заболеваемости. Согласно позиции международных экспертов, антибактериальные препараты являются одним из важнейших элементов национальной безопасности страны в эффективной борьбе с биологическим оружием [1,2].

ЦЕЛЬ

Изучение результатов бактериологических анализов биоматериалов, резистентности и чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ бактериологических исследований различных биоматериалов по документам бактериологической лаборатории городской инфекционной больницы г.Семей за 3 года (2015-2017 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За 3 летний период было проведено 2785 бактериологических исследований. Из них: мазок из зева (26,3%), моча (27,4%), мокрота (24,5%), мазок из цервикального канала (13,1%), мазок с глаз (2,8%), отделяемое ран (1,6%), отделяемое уха (1,6%), грудное молоко (1,6%), отделяемое носа (1,1%).

При бактериологическом исследовании мазка из зева наиболее часто выделялся *Staphylococcus aureus* (61,9%), реже *Streptococcus pyogenes* (11,7%), *Streptococcus haemolyticus* (11,4%), *Candida* (7,9%), *Pseudomonas aeruginosae* (4,0%) и в единичных случаях другие виды микроорганизмов *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus vulgaris*.

Staphylococcus aureus был чувствителен в 20,7% к эритромицину, в 20,1% - к цефазолину, в 16,6% - к азитромицину, в 8,9% - к фторхинолону (левофлоксацин). *Candida* была чувствительна к нистатину (84,6%), *Streptococcus viridans* - к линкомицину (24,5%), азитромицину и цефазолину (по 20,7%). При сравнительной оценке антибиотикорезистентности установлено, что среди выделенных штаммов *Staphylococcus aureus* резистентность наблюдалась наиболее часто к ампициллину (80%) и к бензилпенициллину натриевой соли (40%), реже - к эритромицину (25%), цефеперазону (20%), амоксиклаву (20%), амикацину (5%), цефазолину (5%) и цефамандолу (5%). Среди штаммов *Streptococcus pyogenes* резистентность чаще определялась к эритромицину (40%), азитромицину (35%), бензилпенициллина натриевой соли (20%), левофлоксацину (20%) реже - к линкомицину (20%), ампициллину (10%), ципрофлоксацину (10%), цефазолину (10%) и в 5% к цефеперазону, цефтазидиму и цефтриакону.

Штаммы *Streptococcus haemolyticus* оказались резистентными наиболее часто к бензилпенициллину натриевой соли (45%), азитромицину (20%), линкомицину (20%), стрептомицину (15%), доксициклину (15%), реже - к ампициллину (10%), цефуроксиму (10%), гентамицину (5%), амикацину (5%), рифампицину (5%) и цефазолину (5%).

Бактериологическое исследование мочи показало, что в 54,7% была выделена *Escherichia coli*, в 22,4% - *Citrobacter*, в 7,8% - *Enterobacter*, в 7% - *Pseudomonas aeruginosae*, в 4,3% - *Proteus vulgaris*. *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus pyogenes* были обнаружены в единичных случаях. *Escherichia coli* была чувствительна к фурадонину (23,3%), фторхинолонам (левофлоксацин, ципрофлоксацин) (20%), гентамицину (18,2%). *Citrobacter* в 27,5% случаев был чувствителен к цефуроксиму, в 26% - гентамицину, в 19% - к цефазолину, к фторхинолонам - (13-14%). *Enterobacter*, напротив, в 30,8% случаев оказался чувствителен к фторхинолонам, и значительно меньше цефалоспорином (11,7%).

Из мокроты были выделены *Streptococcus pneumoniae* (29,7%), *Streptococcus viridans* (28,3%), *Streptococcus haemolyticus* (25,9%), *Streptococcus*

pyogenes (9,3%), *Staphylococcus aureus* (2,99%), *Ps.aeruginosae* (2,7%), *Candida* (0,6%). *Streptococcus pneumoniae* оказался чувствителен к цефазолину (25,2%), линкомицину (23,9%) и пенициллину (16,4%). *Streptococcus viridans* был чувствителен к линкомицину (26,9%), к другим антибиотикам (пенициллин, эритромицин, азитромицин, цефозолин) чувствительность была приблизительно одинакова и составляла от 17,7% до 18,1%. *Streptococcus haemolyticus* был чувствителен к цефазолину и линкомицину (23,8% и 23,3%, соответственно), *Streptococcus pyogenes* был чувствителен к эритромицину в 19,2%, к цефазолину - в 30,7% случаев, и к эритромицину в 11% случаев. *Staphylococcus aureus* в 31,7% был чувствителен к цефазолину и в 29,2% - к эритромицину.

Анализ бактериологического исследования отделяемого цервикального канала показал, что в 66% случаев была выделена *Escherichia coli*, в 12% - *Citrobacter*, в 9% - *Staphylococcus aureus*, в 2% - *Candida*. *Escherichia coli* была чувствительна к фторхинолонам (рофлоксан (27%), левофлоксацин (22%), ципрофлоксацин (19%). *Citrobacter* также оказался чувствителен к фторхинолонам (левофлоксацин (28%), ципрофлоксацин (24%), рофлоксан (21%). *S.aureus* был чувствителен к фторхинолонам (22%) и цефалоспорином (22%).

В отделяемом глаз в 48,7% был выделен *S.epidermidis*, в 44,8% *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus epidermidis* был чувствителен к тетрациклину (28,5%), левомецитину (23,8%), к цефалоспорином (12-13%). *Staphylococcus aureus* был чувствителен к левомецитину (25,7%) и тетрациклину (24,2%).

Отделяемое ран выявило в 32,6% *E.coli*, в 28,2% - *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* - в 8,6%, *Pseudomonas aeruginosae* - в 10,8%, *Citrobacter* - в 13%. Следует отметить, что чувствительность *Escherichia coli* к антибиотиковому ряду колебалась в пределах 7,1-14,2%. *Staphylococcus aureus* в 25,6% был чувствителен к цефазолину, от 10 до 17% - к другим. *Citrobacter* в 25% был чувствителен к фторхинолонам, в 25% - к гентамицину, в 16,6% - к цефалоспорином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при бактериологическом исследовании различных биоматериалов были выявлены различные микроорганизмы с чувствительностью и резистентностью к различным антибиотикам, которые в большинстве случаев являлись этиологическими факторами воспалительного процесса. Так, основным микроорганизмом, выделяемым из зева был *Staphylococcus aureus* (61,9%), который был чувствителен преимущественно к цефазолину и эритромицину. Основным

микроорганизмом, выделяемом из мочи и цервикального канала у женщин явилась *Escherichia coli*, при этом *Escherichia coli*, выделяемая из мочи, была чувствительна к фурадонину и фторхинолонам, а *Escherichia coli*, выделяемая из цервикального канала, была наиболее чувствительна к фторхинолонам. Из мокроты выделялись в равной мере *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* и *Streptococcus haemolyticus*, которые были чувствительны к линкомицину и цефазолину. Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении для

лечения заболеваний до проведения бактериологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р.С. Козлов. Антимикробные препараты и резистентность микроорганизмов: две стороны медали. // Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. – М. – 2007. — №3. С. 30-32.
 2. А.В. Астахова, В.К. Лепехин // Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. – М. – 2004.
-

УДК 618.17

URODYNAMIC PARAMETERS IN DIAGNOSTICS AND SOME ASPECTS OF TREATMENT OF WOMEN WITH URINARY INCONTINENCE

K.K.SHARIPOVA, A.S.AIDARBEKOVA, R.F.GATIN

Hospital of the Medical Center for Administration of Affairs of the President of the Republic of Kazakhstan

Summary. This article presents the results of urodynamic research in women of the reproductive age and climacterial periods. The article analyzes the results of examination and treatment of 130 patients with women with urination disorders, one of the manifestations of which is urinary incontinence. The indices of urodynamic examination of women with impaired urination are shown. The indications for the use of complex urodynamic studies and the use of M-anticholinergic drugs as one of the main methods of treatment of this pathology have been substantiated.

Keywords: urinary incontinence, menopause, imperative urge, urodynamic study

Түйіндеме. ӘЙЕЛДЕРДЕ ЗӘР ҰСТАМАУ КЕЗІНДЕГІ ДИАГНОСТИКАНЫҢ УРОДИНАМИКАЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРІ МЕН ЕМДЕУДІҢ КЕЙБІР АСПЕКТІЛЕРІ. Қ.Қ.Шәріпова, А.С.Айдарбекова, Р.Ф.Гатин. Бұл мақалада репродуктивті жастағы және климактерия кезеңіндегі әйелдерге жүргізілген уродинамикалық зерттеулердің нәтижелері келтірілген. Мақалада несеп шығару жолдарының зәрді ұстамау түріндегі бұзылулары бар 130 науқасқа жүргізілген тексерулер мен емдеу нәтижелерін талдауы берілген. Зәр шығарудың бұзылуы бар әйелдерге жүргізілген уродинамикалық тексерулердің көрсеткіштері көрсетілген. Бұл патологияны емдеудің негізгі әдістерінің бірі ретінде кешенді уродинамикалық зерттеулерді және М-антихолинергиялық препараттарды қолдану көрсеткіштері негізделген.

Түйін сөздер: зәр шығаруды ұстамау, менопауза, императивті шақыру, уродинамикалық зерттеу

Аннотация. УРОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В ДИАГНОСТИКЕ И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕДЕРЖАНИИ МОЧИ У ЖЕНЩИН. К.К.Шарипова, А.С.Айдарбекова, Р.Ф.Гатин. В данной статье представлены результаты уродинамического исследования у женщин периода репродуктивного возраста и климактерии. В статье проведен анализ результатов обследования и лечения 130 больных женщин с расстройствами мочеиспускания, одним из проявлений которого является недержание мочи. Показаны показатели уродинамического обследования женщин с нарушениями мочеиспускания. Обоснованы показания к применению комплексных уродинамических исследований и использованию М-антихолинергических препаратов как один из основных методов лечения данной патологии.

Ключевые слова: недержание мочи, климактерия, императивный позыв, уродинамическое исследование

ACTUALITY

The urination disorders problem is relevant for both women and men, clinical analysis of urination disorders is sufficiently complex. In modern classification of enuresis (ICS, 2002) three forms compose the greatest proportion (specific weight): the stress that occurs in physical exertion (urinary incontinence with tension, UIWT), emergency or imperative urinary incontinence as well as mixed types [1,2].

According to the classification the mixed form includes the cases of involuntary loss of urine both during physical exertion and tenesmus as the most striking manifestation of hyperactive urinary bladder (HAUB). However, it would be logically correct to consider that the imperative urinary incontinence is only a special case of complete or incomplete Stefenson syndrome [2,3,4].

Urination disorders take on special significance among patients of older age groups [5]. Change in the demographic situation in the world and in our country being characterized by the increase in the number of older persons makes the urination disorder the immediate medical and social problems. Approximately 24% of women aged 30-60 and more than 50% of women have urinary incontinence episodes within the lifespan.

However according to the data of Pushkar D. Yu., only insignificant part of people applies to for medical aid [2,6,7].

About 15% of women and 10% of men in age 65 suffer from enuresis [7,8]. In women in climacteric period, involution processes in the reproductive system consisting in gradual age-related transformation prevail on a background of the synchronous age-related transformation of entire organism [8,9].

Menopause is the period of life of woman during which gradual ovarian failure of function of ovaries, development of estrogenic deficiency, forming of climacteric disorders including urogenital ones takes place [10].

Enuresis is widespread disease and causes the anxious state which, although is not dangerous state for life, but as it is known, exercises significant influence over life quality. Frequency of enuresis increases with age and at the same time stress enuresis is more widespread among young women. Symptoms indicating on hyperactivity of urinary bladder are more often met with age increase. Authors concede that “old age” of urinary bladder is probably connected with the development of hypoxia. Therefore speaking about aging of this organ, first of all it is necessary to mean two constituents of this process – insufficiency of its energy metabolism and hypoxia [11].

Life quality of women of reproductive age is determined by many factors.

Pregnancy and delivery are physiological processes of organism, but exert certain influence, both on the function of separate organs and on the woman’s organism on the whole and contributing to the appearance of different symptoms which significantly reduce life quality of women. Enuresis of incontinence of urine (IU) during pregnancy and after delivery is an example of such manifestations. As this disease often arises in women who gave many births and combines with the disturbances of ligamentous apparatus of pelvic organs and perineum with the colptosis and descent of urinary bladder fundus [12].

Numerous researches showed that in enuresis there are marked disturbances of sphincter mechanism of urinary bladder neck, changes of its form, mobility, axis “urinary bladder-urethra”. The normal function of the urinary bladder consists of the complex coordinated interaction between cerebral cortex, pons cerebella spinal centres and anatomical components of lower urinary ways [13,14].

The origin of LUW dysfunction may be due to functional or morphological changes at any level of this complex chain. The term “detrusor hyperactivity» (overactive bladder) HAUB applies in cases where manifestations of disorders of urination established according to the data of urodynamic researches are noted. The mechanism of occurrence of these symptoms is to reduce or loss of voluntary control over urination and decrease of the adaptive capacity of the detrusor. Currently, it was established that hyperactive urinary bladder (HAUB) could be a consequence of nonneurogenic and neurogenic lesions. The former ones are the disturbances of supraspinal centers of the nervous system and spinal cord leading ways, the latter-are detrusor hypoxia

due to the age ischemic changes, insufficiency of energy metabolism of detrusor [1,5,15].

The condition for urine retention is that the maximum pressure in the urethra exceeds the pressure in the bladder more 15 cmH₂O. This is usually expressed as a positive gradient of urethral pressure [1,2,7,16]. At Urination disorders the gradient becomes negative. Due to improvement of diagnostics and detection of signs of incontinence and detrusor hyperactivity according to the urodynamic studies there is a change of approaches to conservative treatment of incontinence.

Obesity is one of the risk factors for the development of enuresis, especially stress incontinence, as well as the manifestations of detrusor hyperactivity. Excess weight in obese women results in the increase of intra-abdominal pressure and of the intravesical pressure respectively, as well as the tension and subsequent weakness of the muscles, nerves, and connective tissue of the pelvic floor.

It is supposed that the leading mechanism of detrusor hyperactivity is activation of muscarinic M³ receptors located on the detrusor smooth myocytes [3]. However, in recent years, there are data that in the pathogenesis of HAUB not only detrusor M³ receptors, but also other types of muscarinic receptors located not only in the detrusor, but also on cells of the urothelium and suburethral space play a role [4]. The antimuscarinic agents are the basic method of treatment of patients with HAUB. Despite the lack of data on the exact site of application of these drugs, they have been successfully used for several decades [1,17,18].

The aim of this research is the study of analysis of relationship of urodynamic indices and clinical manifestations in disorders of urination in women and a choice of the right treatment strategy.

The tasks:

1. Study of urodynamic changes in disorders of urination in women.
2. Diagnostics and urodynamic characteristics and profile of intraurethral pressure in disorders of urination in women in different periods of menopause.
3. The administration of M-anticholinergic drugs according to urodynamic indices as one of the method of HAB treatment .

MATERIALS AND METHODS

For all types of disorders of urination, the complete urodynamic study is the main method of research. To define more exactly the features of urination disorders and changes in urodynamic parameters in women with varying degrees of severity of urogenital disorders, 130 women aged 25 to 75 years (mean age 45,3±2,5 years) were examined, in the respondents of menopause with its duration from 2 to 35 years (mean duration 5,5±2,5 years).

According to urodynamic indices in examined patients of menopause one of the valuable methods for complex urodynamic study is uroflowmetrics, cystometry and profilometry which are necessary for assessment of functional state of the bladder and urethra, namely involuntary smooth muscle and external (arbitrary) transversely striated urethral sphincter. In conducting of profilometry following parameters were evaluated: functional urethral length

(FUL) - it corresponds to the length of the lumen of the urethra in which using its muscle tonic tension pressure in the cavity of the bladder is maintained, i.e. in each point of the functional length of the urethra there is urethra-cystic-pressure gradient which is the base preventing the outflow of urine from the bladder. In our study we used the classification acceptable for practical health according to D.V.Kanu classification with three degrees of stress urinary incontinence.

Table 1 - Comparative analysis of indices of urethral profilometry in female patients with disorders of urination, depending on the severity of urinary incontinence.

Indicators	Mild degree	Average degree	Severe degree	P
Age	31,2±1,8	46,5±2,4	56,5±1,1	p < 0.05
Number of births	2	2	Более 2-х	
The maximum urethral pressure MUCP_rest_cmH2O	46±2,5	53±2,5	66±2,5	p < 0.05
Urethral closure pressure of rest	10±2,5	21±10	57±2,5	p < 0.05
Transmission	90±2,5	96±2,5	73±2,5	p < 0.05
Functional length of the urethra FUL stress	23,2±1,5	30,0±2,5	37,6±2,5	p < 0.05
Functional length of the urethra FUL rest	26,4±1,5	25,2±2,5	38±2,5	p < 0.05
Q max - ml	8±1,5	18±1,5	24±1,5	p < 0.05

The maximum urethral pressure in patients with average and severe degree of urogenital disorders was significantly lower (53±2,5± 2,5 and 66 cm of water column) than in patients with mild degree of urogenital disorders (46±2,5 cm of water column) as well as the difference in the functional length of

the urethra, decreasing in cough from 37,6±2,5 to 23,2±1,5 and at rest 38±2,5 to 25,2±2,5 cm water column. The transmission pressure which tends to decrease depending on the severity of the disorder of urination from 90 cm to 73 v Water is of no small importance.

Table 2 - The results of questionnaire of 130 women of reproductive and menopausal age

Symptoms	Women of reproductive age (mean age - 38,5 ± 2,5 years)	Menopausal women (mean age - 56,8 ± 1,5 years)
Pollakiuria (%)	16,7	19,8
Nocturia (%)	14,2	21,5
Pollakiuria + Nocturia (%)	11,2	16,5
Pollakiuria + Nocturia + imperative urge (%)	25,5	32,5
Pollakiuria + Nocturia + imperative urge + urinary incontinence(%)	5,2	15,4
Pollakiuria + Nocturia + imperative urge + without urinary retension (%)	3,4	5,4
Medical aid apealability(%)	6,4	2,4

Table 3 - The maximum urethral pressure in patients with stress urinary incontinence of childbearing age (20-49 years) and the period of menopause (50-75 years)

Profilometry indices	Women of childbearing age	Climacteric women	p
The maximum urethral pressure	58,1±2,0	42,4 ±1,2	p < 0,05
Urethral closure pressure	33,2±1,1	19,2±2,0	p < 0,05

The data show that the maximum urethral pressure in patients of childbearing age with stress urinary incontinence (58,1±2,0 cm of water column) higher than the data of urethral pressure of female patients with menopause (42,4±1,2 water column), also speaking on the closing pressure in patients of childbearing age (33,2±1,1 cm of water column) it prevails among these patients of climacteric period (19,2±1,6 cm of water art).

As the received data of the results of urodynamic studies showed, different changes of urethral pressure during urination disorders in women are noted.

Pregnancy, childbirth and menopause may contribute to urinary incontinence in women. Weak bladder muscles, hyperactive bladder muscle and nerve damage can also cause incontinence in women. The hormonal changes and the increase in weight of the uterus can lead to urinary incontinence.

Vaginal deliveries may weaken muscles necessary for the bladder control as well as nerve damage and bladder supporting tissue that leads to precipitation of the pelvic floor. With prolapse, bladder, uterus, rectum and small intestine can be pushed down from the normal position and extend in the vagina. Such protrusions may be associated with incontinence.

The prevalence of urinary incontinence, especially stress incontinence is significantly higher in women with a high body mass index and heavy weight. In obese women stress incontinence develops in 4,2 times more often and urge incontinence develops in 2,2 more often.

Great significance in the investigation of patients with frequent and urgent urination is the study of body mass index. We considered it appropriate to provide data on a small group of women who had the features of ratio of body mass index, calculated according to the Brock method, and indices of urination disorders according to urodynamic study. It allowed to determine the group of patients with various disorders of urination.

As a result of the study, in the group of patients with I degree obesity, stress incontinence was noted in 27 (35,1%), detrusor hyperactivity was observed in 9 (11,7%), mixed urinary incontinence - in 11 (14,3%) of women in the comparative analysis of women with normal body weight, where stress incontinence was noted 12 (15,6%), detrusor hyperactivity in 7

(9,1%), and mixed urinary incontinence in 5 (6,5%) patients. The patients' average age of study group was 46,5±1,6. Thus from the presented data we may suggest that the presence of overweight promotes a more pronounced manifestation of atrophic changes of the lower urinary tract. Most of the examined women in the menopausal phase belonged to the age group up to 50 years (mean age 46,5±1,5 years).

Currently, there are no treatment modes that provide complete relief from symptoms of pollakiuria, nocturia, enuresis on the background of urethral pressure oscillation. Enuresis is eliminated by conservative and surgical treatments. Non-operational treatments are indicated in patients with mild incontinence and the presence of detrusor hyperactivity.

The main treatment of enuresis of mild degree and HAUB is conservative, including lifestyle changes, behavioral techniques, biological feedback, pelvic floor muscle training and medications.

To evaluate the clinical efficiency of "Spazmeks" (trospium chloride) preparation in the treatment of urinary disorders in women, as well as the presence of disorders of urination with vertebral diseases we examined 65 patients who complained of urgent, frequent urination. 10 patients of the 40 were women of reproductive age and 30 women during the menopause.

The disease duration ranged from 2 to 20 years. All patients underwent urological and neurological examination. Urological examination of patients included: history and complaints taking, general examination, urinalysis, general and clinical blood tests, urine culture, ultrasound of the urinary system, integrated urodynamics and cystoscopy. The carrying out of urine analysis, and total blood count, urine culture was carried out by us for detection of urinary tract infection, the presence of which can cause symptoms dysuric disorders. Patients with dysuric disorders and urinary tract infection, antibiotic therapy was carried out taking into account the sensitivity to antibiotics, then check urine sample was conducted. In the presence of dysuria further examination of patients were carried out. Neurological examination included: examination by a neurologist, spine radiography in two projections, MRI of the spine. At the initial stage of the examination, patients filled out

questionnaires and urination voiding diary for three days. The number of urination per day and the volume of urine on every urination were indicated in the diary. For objective assessment of the functional state of the lower urinary tract and pelvic floor muscles patients underwent urodynamic study. Trospium chloride was administered in the dose of 15 mg per day (5 mg three times a day), followed by titration of the dose to clinically effective one. In the absence of the response to treatment for a month specified dose trospium chloride was increased to 30 mg. Patients who hadn't any effect of taking trospium chloride at a dose of 30 mg per day after the month of reception, the daily dose was increased to 45 mg. The maximum dose of trospium chloride, which patients took in our study composed 45 mg. Treatment was continued up to 6 months. To evaluate the effectiveness of the therapy, patients filled in urination diary once in 10 days.

RESULTS

According to the examination results, the patients were divided into two groups. In 22 women there was "moist" HAUB (with urgency incontinence), and in the 45 - "dry" (without urgent incontinence of urine). According to urodynamic studies revealed the presence of chronic cystitis was revealed in 22 (34%) patients, 3 patients (4,6%) had leukoplasia of mucous

membrane, prolapse of the vagina of the 1st degree was found in 10 (15%) patients. In uroflowmetry Q_{max} in 10 (15%) patients composed less than 20 ml/s, from 20 to 35 ml/sec in 24 (37%) patients, from 32 to 37 ml / sec in 28 (43%) ones and over 38 ml/sec in 4 (6%) of women.

After 24 weeks of treatment, while taking M-cholinolytics in the dose of 5 mg per day (5 mg one times a day) the decrease of the urination frequency per day was noted in all groups (Table 1). Treatment resulted in a slight decrease in the number of urgent urge to urination and episodes of urgent urinary incontinence in all studied groups. According to the urination diary data average number of urgent urge per day before treatment composed 3,5±0,8 (minimum - 2, maximum - 5, p<0,05), the average number of micturitions per day - 13,0±2,0 (minimum - 8, maximum - 14, p<0,05), the average number of nocturia - 5,0±2,0 (minimum - 2, maximum - 5, p<0,05), the mean functional bladder capacity – 118,5±2,5 ml (minimum – 120,0, maximum - 230, p<0,05).

Among patients with "moist" HAUB average frequency of imperative incontinence per day was 3,2±1,5 (minimum - 2, maximum - 4, p<0,05).

HAUB types	Good result (%)	Satisfactory result	Unsatisfactory result
HAUB «dry»	24	62	10
HAUB «moist»	12	43	12

In taking trospium in the dose of 15 mg per day in 3 (4,6%) patients had constipation, 2 patients (3%) complained of dry mouth. The severity of side effects was very low and did not require discontinuation of the drug.

CONCLUSIONS

1. The main method of examination in women with urinary disorders is complex urodynamic study.
2. Complex urodynamic study should be carried out according to the appeal of the patients with disorders of urination to the clinics.
3. The maximum urethral pressure is one of the indicators needed during surgery and allows to perform accurate staging process, which undoubtedly affects the further prognosis of the disease and allows to determine further treatment approach.
4. Obesity and urination disorder in this pathology is one of the symptoms of HAUB.
5. Administration of M-anticholinergic drugs in the presence of urination disorders with symptoms of enuresis and HAUB is one of the correct methods of treatment strategy in these patient.

LIST OF REFERENCES

1. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Интегративная урология. - М.: Медфорум, 2014. – с.185-296.

2. J.W. Thüroff., Paul Abrams., K-E. Andersson., W. Artibani., C. R., Chapple, M.J. Drake., C. Hampel., Andreas Neisius., Annette Schröder., Andrea Tubaro. EAU Guidelines on Urinary Incontinence // European Urology. – 2011. – Vol. 35, Is. 7. - P. 315-323.

3. Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society // Neurorol. Urodyn. - 2002. - Vol. 21. - P.78-167.

4. Wang Y, Hu H, Xu K, et al. Prevalence, risk factors and the bother of lower urinary tract symptoms in China: a population-based survey. Int Urogynecol J 2015;26:911–9.

5. Аккер Л.В., Неймарк А.И., Федорова И.А., Клыжнина Е.А. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин репродуктивного и пери- и менопаузального периода. - М.: МИА, 2007. - №1. - 148 с.

6. Jung H.B., Kim H.J., Cho S.T., Current perspective on geriatric lower urinary tract dysfunction // Korean J Urol. – 2015. - Vol. 56, №4. - P.266-275.

7. Данилов В.П. Диагностика и лечение комбинированных форм недержания мочи у женщин:

дис... док. мед. наук: 14.00.40 / Московский государственный стоматологический университет. - М., 2006. - С. 44-87.

8. Alexis A. Dieter., Maggie F., Wilkins, Jennifer M. Wu. *Epidemiological Trends and Future Care Needs for Pelvic Floor Disorders // Curr Opin Obstet Gynecol.* - 2015. - Vol. 27, №5. - P.380-384.

9. Papa Petros P.E. *The Female Pelvic Floor Function, Dysfunction and Management According to the Integral Theory // 3rd edition, Springer.* - 2010. - P. 32-34.

10. Zhang X, Zhang J, Chen J, et al. *Prevalence and risk factors of nocturia and nocturia-related quality of life in the Chinese population. Urol Int* 2011;86:173-8.

11. Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. *Уродинамические исследования у женщин.* - Мед пресс Информ, 2006. - 132 с.

12. Abrams P. *Urodynamics // Springer-Verlag London Limited.* - 2006. - P.80-87.

13. Хайрлиев Г.З. *Дизурия. Изменения мочевого пузыря при дизурии у женщин: автореф... дис. канд. мед. наук: 14.00.40 / Московский науч.-исслед. клинич. ин-т им. М.Ф.Владимир-*

ского. - М., 1990. - 21 с.

14. Sharipova K., Pilsetniece Z., Bekmukhambetov Y., Vjaters E. *The Correlation of Urethral Pressure Profilometry Data in Women with Different Types of Urinary Incontinence // Urol Int.* - 2016. - Vol.97, №2. - P. 23-218.

15. Lee H, Jeong SJ. *Epidemiology of lower urinary tract symptoms: emphasis on the status in Korea. Korean J Urol* 2014;55:300-8.

16. Колантарев К.Б. *Функция уретры у женщин, страдающих недержанием мочи при напряжении: дис.... канд.мед наук: 14.00.40 / Гоу ВПО Московский государственный медикостоматологический университет.* - М., 2009. - С. 27-30.

17. Аляев Ю.Г., Балан В.Е., Григорян В.А., Гаджиева З.К. *Особенности расстройств мочеиспускания у женщин в климактерии.* - Смоленск: Маджента, 2007. - С.6-93.

18. Cynthia A.Brincat., John O. L. DeLancey., Janis M. Miller. *Urethral closure pressures among primiparous women with and without levator ani muscle defects // Int Urogynecol J.* - 2011. - Vol. 22, №12. - P. 1491-1495.

УДК 616.379-06-089:532

ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРКАПНИЧЕСКАЯ КАРБОКСИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Д.П.ОСИПОВ, Д.К. ТУРЕБАЕВ, А.Ж.ОМАРБЕКОВ, М.Т.ТОЛЕУБАЕВ,
М.В.ДМИТРИЕВА, К.Т.АДАЙБАЕВ, Р.С.ТАСЖАНОВ

АО «Медицинский университет Астана»

ГКП на ПХВ «Городская больница №1» акимата г. Астана

Аннотация. Оценка результатов лечения синдрома диабетической стопы с использованием местной гиперкапнической карбокситерапии. Были идентифицированы сильные антимикробные свойства углекислого газа, особенно в отношении аэробных и анаэробных инфекции, а также ускорение цитологических и морфологических изменений в гнойных ранах, которые способствуют лечению ран.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, лечение углекислым газом

Түйіндемe. ДИАБЕТТІК ТАБАН СИНДРОМЫНЫҢ ЕМДЕУІНДЕ ЖЕРГІЛІКТІ ГИПЕРКАПНИЯЛЫҚ КАРБОКСИТЕРАПИЯНЫҢ ҚОЛДАНУЫ. Д.П.Осипов, Д.К.Төребаев, А.Ж.Омарбеков, М.Т.Төлеубаев, М.В.Дмитриева, К.Т.Адайбаев, Р.С.Тасжанов. Жергілікті гиперкапниялық карбокситерапияны қолдану арқылы диабеттік табан синдромын емдеу нәтижелерін бағалау жүргізілді. Көміртегі диоксидінің микробтардың, әсіресе аэробты және анаэробты инфекцияға қарсы бағытталған күшті тотығыушы қасиеті, сондай-ақ тез жараларды емдеуге ықпал ететін іріңді жараларда цитологиялық және морфологиялық өзгерістердің жылдамдатуы анықталды.

Түйін сөздер: қант диабеті, диабеттік табан синдромы, көмірқышқыл газбен емдеу

Summary. LOCAL HYPERCAPNIC CARBOXYTHERAPY IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME. D.P.Osipov, D.K.Turebayev, A.Zh.Omarbekov, M.T.Toleubayev, M.V.Dmitriyeva, K.T.Adaibaev, R.S.Taszhanov. An evaluation of the results of treatment of diabetic foot syndrome with the use of local hypercapnic carboxytherapy was carried out. A powerful oxidizing property of carbon dioxide directed against microbes especially aerobic and anaerobic infection was established, as well as acceleration of cytological and morphological changes in purulent wounds that promote rapid healing.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, carbon dioxide treatment

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) составляет около 4% населения земли. Каждый второй больной СД рано или поздно нуждается в хирургической помощи. Большое распространение, высокая инвалидизация, сложная социальная психологическая реабилитация, дорогостоящее комплексное лечение возводят СД и его осложнение – синдром диабетической стопы (СДС) в ранг высокоактуальных проблем современного общества [1]. Количество нетравматических ампутаций у пациентов страдающих СД составляет в среднем 50-70% [2].

По мнению некоторых авторов, атеросклеротическое поражение сосудов при СД является одним из важнейших проявлений СД [3].

Основными направлениями в лечении СДС является комплексное лечение СД в сочетании с местным лечением диабетической стопы с использованием различных видов антисептиков и осмотически активных мазей на полиэтиленгликолевой основе, кристаллических и иммобилизованных фрагментов, сорбентов, коллагеносодержащих препаратов. Мази использовать для лечения трофических язв

при СДС не желательно, так как мази являются хорошей средой для увеличения числа бактерий и затрудняют отток жидкости из раны.

В последнее десятилетие в медицинской практике широко используются углекислый газ, при котором отмечается выраженный бактерицидный, некролитический эффект, усиление окислительно-восстановительных процессов в тканях, усиление фагоцитоза, стимуляция регенеративного процесса в тканях, оксигенирующий эффект за счет увеличения объемного кровотока и доставки кислорода к тканям.

ЦЕЛЬ

Улучшить результаты лечения пациентов с ишемическими поражениями нижних конечностей при СДС с использованием углекислого газа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 49 больных с СДС, находившихся на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии.

Пациенты, участвовавшие в исследовании, были разделены на две группы:

1-я группа (основная) – 29 пациентов лечение проводилось комплексно с применением углекислого газа.

2-я группа (контрольная) – 20 пациентов лечение проводилось традиционными методами.

Средний возраст пациентов составил 61,5 лет.

При поступлении больных проводились общепринятые клинические и лабораторные исследования, сбор анамнеза, оценка объективных данных, учет характера отделяемого из раны, определялись сроки очищения раны от гноя, купирование воспалительных явлений, появление грануляции, сроки стационарного лечения. На перевязках осуществлялся забор отделяемого из раны для бактериологического исследования. Бралась мазки-отпечатки для цитологического исследования.

Методика комплексного лечения больных с СДС была следующей: в перевязочной во время перевязки осуществлялся забор отделяемого из раны для бактериологического исследования, мазки-отпечатки из раны для цитограмм, после этого рана обрабатывалась антисептическим раствором.

Способ локальной гиперкапнической карбокситерапии в лечении СДС осуществлялся следующим образом: на фоне базовой терапии на ногу

лежащего на кушетке больного надевают емкость, изготовленную из прозрачного полужесткого пластика выполненную с возможностью плотно закрываться вокруг с/3 голени и снабженную штуцером для удаления воздуха из емкости. После подогрева CO₂ в расширительном баллоне до установленной температуры 32°C вентиль, связывающий этот баллон с емкостью в котором размещена нога больного, открывают и заполняют через штуцер емкость углекислым газом создавая давление 0,3-0,5 атм. Экспозицию процедур устанавливают равной 40 минутам. Продолжительность курса устанавливают индивидуально от 12 до 15 дней в зависимости от состояния раны. По предложенному способу пролечено 29 больных с СДС. Радикальное хирургическое вмешательство (ампутация) понадобилась лишь в двух случаях. В контрольной группе 20 пациентов лечение осуществлялось традиционно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика изменений клинических и лабораторных показателей у больных с СДС контрольной и основной групп показана в таблице 1.

Таблица 1 - Динамика изменений клинических и лабораторных показателей с СДС в процессе лечения

Показатели в %					
Группы больных	Улучшение регенерации	Снижение бактериальной обсемененности	Сокращение сроков лечения	Исключение ампутаций	Срок заживления раны (дней)
Основная группа	90-95	+++	На 95	75-85	15-25
Контрольная группа	15-25	+	-	15-25	35-55

Из таблицы 1 видно, что у больных основной группы улучшение регенерации тканей отмечается в 90-95% случаях, в то же время у больных контрольной группы этот показатель составил только 15-25%. Отмечено также у больных основной группы значительное снижение загрязненности раны. Значительно сократились сроки заживления и сроки лечения пациентов с СДС. Радикальное хирургическое вмешательство осуществлялось только в двух случаях.

В целом большинство наблюдений цитограмма у больных с СДС при поступлении соответствует воспалительному. К 5-7ым суткам лечения цитологическая картина в основной группе приобрела положительную динамику, некротический детрит и микрофлора практически исчезли, еще больше снизился процент нейтрофилов, особенно их дистрофические формы. Значительно выросло количество фибробластов и макрофагов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенный способ лечения СДС с применением локальной гиперкапнической карбокситерапии оказался более

эффективным по сравнению с традиционно применяемым лечением. Это обеспечивается за счет повышенного проникновения углекислого газа в ткани больного в результате повышенного давления в емкости, используемой для размещения больной ноги.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галстян Г.С., Анциферов М.Б. *Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей. Диагностика, тактика, лечение. // Сахарный диабет 2001, - №2.-С. 10-13*
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. *Синдром диабетической стопы. Клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., Универсум Паблишинг.1998-138с.*
3. Лохвицкий С.В., Афанасьев Л.И. *Микроциркуляторные изменения при облитерирующем заболевании артерий нижних конечностей, Микроциркуляторные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. Казань, 1982. – С 93.*

УДК 616-006.66

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А.ВАЖЕНИНА^{1,2}, Н.Г.АФАНАСЬЕВА², А.С.ЗОТОВА²¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия²ГБУЗ «Челябинский клинический центр онкологии и ядерной медицины», Россия

Аннотация. Представлена особенность клинического течения злокачественного образования поджелудочной железы, трудности диагностике патологического процесса – массивная генерализация без выявленного первичного очага. Диагностика данной патологии представляет определенные трудности и основана на комплексном анализе результатов лабораторных и лучевых методов исследования, анамнезе и данных осмотра пациента. В связи с тем, что опухоли поджелудочной железы являются высоко- и умеренно метаболически активными, использование позитронно-эмиссионной томографии помогает в постановке диагноза и/или в определении распространенности процесса. Несмотря на это, у данной пациентки все проведенные инструментально-диагностические мероприятия, направленные на выявление первичного очага, были безрезультатны. Выявить первичный очаг удалось только при аутопсии.

Ключевые слова: злокачественная опухоль, поджелудочная железа, генерализация, ПЭТ-КТ, биопсия

Түйіндеме. Ұйқы БЕЗІНІҢ ЖАЛПЫ ОБЫРЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ. Д.А.Важенина, Н.Г.Афанасьева, А.С.Зотова. Ұйқы безінің қатерлі ісігінің клиникалық ағымының ерекшелігі, патологиялық үрдістің диагностикасындағы қиындықтар көрсетілген - бастапқы ошақты анықтамай жаппай генерализация. Бұл патологияны диагностикалау белгілі бір қиындықтарды туғызады және ол пациентті тексеру деректері мен анамнезіне, зертханалық және сәулелік зерттеу әдістерінің нәтижелерінің кешенді талдауына негізделеді. Ұйқы безінің қатерлі ісігінің жоғары және орташа метаболикалық белсенді болуына байланысты позитронлы-эмиссиялық томографияны қолданудиагнозды қоюда және/немесе процесстің таралуын анықтауда көмегін тигізеді. Осыған қарамастан, тексеру жүргізілген пациентте бастапқы ошақты анықтауға бағытталып жүргізілген саймандық-диагностикалық шаралардың барлығы нәтижесіз болды. Бастапқы ошақ тек аутопсия кезінде анықталды.

Түйін сөздер: қатерлі ісік, ұйқы безі, генерализация, ПЭТ-КТ, биопсия

Summary. A CLINICAL CASE OF GENERALISED CANCER OF THE PANCREAS. D.A.Vazhenina, N.G.Afanasyeva, A.S.Zotova. The peculiarity of the clinical course of malignant tumors of the pancreas, the difficulty of the diagnosis of the pathological process is a massive generalization with no identified primary tumor. Diagnosis of this pathology presents certain difficulties and is based on a comprehensive analysis of the results of laboratory and radiation research methods, anamnesis and patient examination data. Due to the fact that pancreatic tumors are highly and moderately metabolically active, the use of positron emission tomography helps in diagnosis and / or in determining the prevalence of the process. Despite this, in this patient, all conducted instrumental diagnostic measures aimed at identifying the primary focus were unsuccessful. It was possible to identify the primary focus only at autopsy.

Keywords: malignant tumor, pancreas, generalization, PET-CT, biopsy

ВВЕДЕНИЕ

Симптомы ЗНО поджелудочной железы не специфичны и не выражены, в связи с чем, во многих случаях опухоль обнаруживается на поздних стадиях. На момент первичной диагностики примерно у 50% больных опухоль распространяется за пределы органа, у трети выявляются отдаленные метастазы. Диагностика данной патологии представляет определенные трудности и основана на комплексном анализе результатов лабораторных, инструментальных и лучевых методов исследования, анамнезе и данных осмотра

пациента. В связи с тем, что опухоли поджелудочной железы являются высоко- или умеренно метаболически активными, использование ПЭТ-КТ исследования помогает в постановке диагноза и/или в определении распространенности процесса.

По частоте заболеваемости рак поджелудочной железы занимает у мужчин 6-е место после рака легких, толстой кишки, простаты, мочевого пузыря, меланомы и 7-е место у женщин после рака грудной железы, легких, толстой кишки, тела матки, яичников, мочевого пузыря. Средний возраст заболевших мужчин - 69,2, женщин - 69,5

лет. Медиана выживаемости больных - 4,1 мес.; годовая выживаемость - 20%, 5-летняя - 4,5%. Злокачественные новообразования поджелудочной железы занимают 6 место среди онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта взрослого населения [1,2].

На момент первичной диагностики примерно у 50% больных опухоль распространяется за пределы органа, у трети выявляются отдаленные метастазы [3,4]. Симптомы ЗНО поджелудочной железы не специфичны и не выражены, в связи с чем, во многих случаях опухоль обнаруживается на поздних стадиях.

Клиническая картина зависит от локализации опухоли. Диагностика данной патологии представляет определенные трудности и основана на комплексном анализе результатов лабораторных и лучевых методов исследования, анамнезе и данных осмотра пациента [5,6,7,8]. В связи с тем, что опухоли поджелудочной железы являются высоко- и умеренно метаболически активными, использование ПЭТ-КТ исследования помогает в постановке диагноза и/или в определении распространенности процесса.

ЦЕЛЬ

Представить особенность клинического течения злокачественного образования поджелудочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описание клинического наблюдения.

Пациентка Н., 45 лет, при плановом обследовании в июне 2016 г. выявлено образование печени и забрюшинного пространства. При обследовании СА 19.9 - 752,4, АФП - 3,4, РЭА - 6,0. МРТ брюшной полости: признаки очаговых образований правой доли печени, объемного образования смешанной структуры в правой фланковой области. МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства: кистозно-солидное образование забрюшинного пространства с вероятным прорастанием в поперечную мышцу живота (злокачественная тератома?, лейомиосаркома?). Множественные образования печени, больше данных за метастатическое поражение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В июне 2016 г. произведена пункционная биопсия образования печени и забрюшинного пространства под контролем УЗИ. Гистологическое заключение: (забрюшинное пространство) мельчайший фрагмент низкодифференцированной аденокарциномы без признаков органоспецифичности. (печень) метастаз низкодифферен-

цированной аденокарциномы без признаков органоспецифичности.

ИГХ: иммунотип опухоли может соответствовать аденокарциноме поджелудочной железы, Ki67 – 95%.

Выставлен диагноз: Рак поджелудочной железы T_хN_хM₁, IV стадия с метастазами в печень. Начата химиотерапия по схеме Гемцитабин 1900 мг.

В сентябре ПЭТ-КТ: «...Печень расположена обычно, увеличена в размерах (ПЗР правой доли по срединно-ключичной линии 180 мм), диффузно равномерно пониженной плотности (+36-+40 ед.Х.), неоднородной структуры за счет наличия множественных, имеющих тенденцию к слиянию, гиподенсивных метаболически активных образований, крупнейшее из которых имеет неправильную форму, конгломератный характер, расположено в правой и левой долях печени, аксиальными размерами до 167x78 мм (SUV_{max}=14,1); паренхима печени замещена метаболически активными образованиями субтотально. Нижний край печени, содержащий метаболически активные образования, интимно прилежит к правой почке, границы между ними прослеживаются нечетко. Большая часть правой половины брюшной полости занята объемным образованием, имеющим многоузловое, многокамерное кистозно-солидное строение, неправильную форму, нечеткие неровные контуры, аксиальные размеры образования достигают 144x94 мм, верхний край образования находится на уровне нижнего края правой доли печени, нижний – на уровне мыса крестца, накопление контрастного вещества солидным компонентом, расположенным преимущественно вблизи внутренней поверхности передней брюшной стенки, от +31-+34 ед.Х. до +53-+56 ед.Х. максимально в венозную фазу, метаболическая активность в проекции солидного компонента высокая (SUV_{max} = 9,1). Данное образование прилежит к поперечной мышце правой половины живота, правой подвздошно-поясничной мышце, границы между ними местами нечеткие. Органы брюшной полости смещены образованием влево (рис. 1, рис. 2, рис.3).

Поджелудочная железа не увеличена, плотность её не изменена, структура однородная, очаги повышения метаболической активности в её проекции не определяются, контуры железы четкие, парапанкреатическая клетчатка – без инфильтративных изменений...»

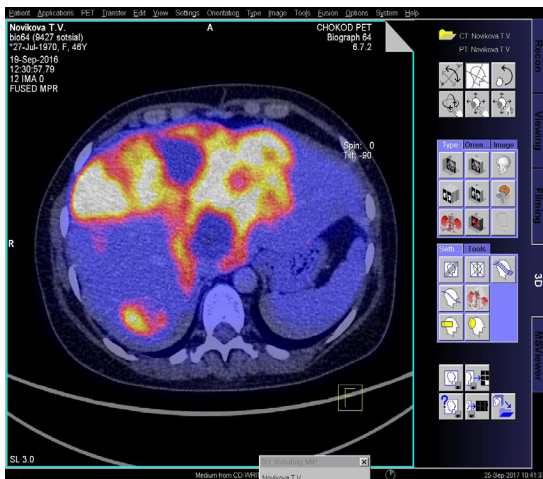


Рисунок 1 - Смещение органов брюшной полости

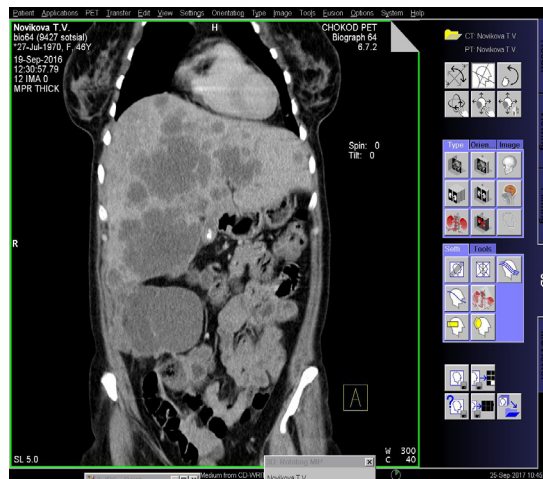


Рисунок 2 – Смещение органов брюшной полости

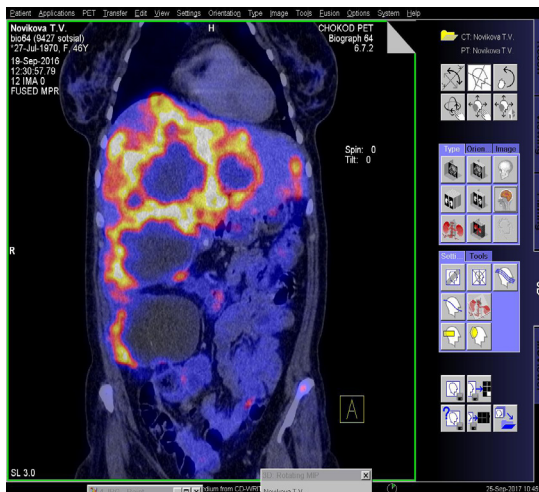


Рисунок 3 – Смещение органов брюшной полости

Заключение: картина множественного поражения печени. Кистозно-солидное образование правой половины брюшной полости. Вторичное поражение обоих легких. Данных за объемный процесс в поджелудочной железе на момент осмотра не выявлено.

В связи с отсутствием данных за поражение поджелудочной железы при всех проведенных лучевых методов диагностики, решено провести открытую биопсию образования забрюшинного пространства и печени.

В сентябре 2016 г. была выполнена биопсия образования забрюшинного пространства и печени.

Гистологическое заключение: метастаз протоковой карциномы поджелудочной железы в печень.

С конца сентября-начала октября у пациентки развивается гепаторенальный синдром, 5 октября пациентка скончалась.

Из протокола вскрытия: «... в головке поджелудочной железы на разрезе определяется опухоль белесоватого цвета плотнoэластической

консистенции размерами 5x5 мм... Образование в правой половине брюшной полости исходит из большого сальника, связи с поджелудочной железой не имеет».

Опухоли поджелудочной железы относятся к одним из наиболее агрессивно текущих и плохо диагностируемых образований. Однако, столь массивная генерализация, в основном наступает при больших размерах первичного очага и/или прогрессировании процесса после проведенного лечения. У данной пациентки можно говорить о практически акультной форме рака поджелудочной железы с массивной генерализацией процесса. Поражение поджелудочной железы не было выявлено ни при одном из инструментально-диагностических методах исследования, ни при открытой биопсии образований забрюшинного пространства и печени. Таким образом, использование ПЭТ-КТ исследования не позволило определить локализацию первичного очага, но предоставило полную информацию о распространенности процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли поджелудочной железы относятся к одним из наиболее агрессивно текущих и плохо диагностируемых образований. Однако, столь массивная генерализация, в основном наступает при больших размерах первичного очага и/или прогрессировании процесса после проведенного лечения. В данной клинической ситуации можно говорить о практически акультной форме рака поджелудочной железы с массивной генерализацией процесса. Поражение поджелудочной железы не было выявлено ни при одном из инструментально-диагностических методах исследования, ни в ходе открытой биопсии образований забрюшинного пространства и печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Портной, Л. М. Ультразвуковая и рентгеновская компьютерная томография заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства / Л. М. Портной, А. Л. Рослов // *Вестн. рентгенол.* - 1990. - №1. - С. 82-86.
2. Кармазановский, Г. Г. Компьютерная томография поджелудочной железы и органов забрюшинного пространства / Г. Г. Кармазановский, В. Д. Федоров - М.: Паганель, 2000. - 310 с.

3. Сравнительные аспекты диагностики заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны / В. П. Сажин, В.П. Жаболенко, С.С. Маскин и др. // *Хирургия.* - 1997. - №3. - С. 45-48.

4. Ростовцев, М. В. Комплексное применение лучевых методов диагностики при опухолях панкреатодуоденальной зоны / М. В. Ростовцев, О. Б. Рассохова // *Вестн. рентгенол.* - 2002. - №4. - С.34-39.

5. Брюховецкий, Ю. А. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы / Ю. А. Брюховецкий // *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике.* - М.: Видар, 1996. - Т.1. - С.140-184.

6. Власов, П. В. Лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы / П. В. Власов, П. М. Котляров // *Вестн. рентгенол.* - 1995. - №3. - С. 5-13.

7. Возможности магнитно - резонансной томографии в диагностике заболеваний поджелудочной железы / А. Ю. Васильев, В. Г. Никитин, П. С. Карусинов и др. // *Материалы науч.- практ. конф. «Магнитно - резонансная томография в медицинской практике».* - М., 1995. - С.68.

8. Кубышкин, В. А. Рак поджелудочной железы // *Consilium medicum.* - 2003. - №8.

УДК 616.411-08

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО И РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫМИ СТЕНОЗАМИ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Т.К.ТАДЖИБАЕВ, Н.А.КОСПАНОВ, А.Ж.МАТКЕРИМОВ, Т.Н.ДЕМЕУОВ,
А.С.ТЕРГЕУСИЗОВ, А.А.БАУБЕКОВ, М.А.ЖАКУБАЕВ, А.С.ШАМШИЕВ, А.Е.
САДУАКАС, Р.О.МАККАМОВ, Н.Н.ЕРКИНБАЕВ
АО «Национальный Научный Центр Хирургии им. А.Н.Сызганова»
г.Алматы, Республика Казахстан

Аннотация. Инсульт является одной из лидирующих причин смертности и инвалидности. В Казахстане заболеваемость инсультами высокая, составляет 370 случаев на 100 000 населения. Методом механической (случайной) выборки нами были отобраны 60 историй болезни. Были проанализированы возраст пациентов, наличие сердечно-сосудистой патологии, уровень холестерина, данные КТ/МРТ и УЗИ, а так же проведенное лечение.

Ключевые слова: инсульт, каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий, стеноз сонных артерий

Түйіндеме. КАРОТИДТІ АРТЕРИЯЛАРДЫҢ ЭКСТРАКРАНИАЛДЫҚ СТЕНОЗЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЭНДОВАСКУЛЯРЛЫҚ ЕМДЕУ ТӘЖІРИБЕСІ. Т.К.Таджибаев, Н.А.Коспанов, А.Ж.Маткеримов, Т.Н.Демеуов, А.С.Тергеусизов, А.А.Баубеков, М.А.Жакубаев, А.С.Шамшиев, А.Е. Садуақас, Р.О.Маккамов, Н.Н.Еркинбаев. Инсульт - өлім мен мүгедектіктің басты себептерінің бірі. Қазақстанда инсульт жиілігі жоғары, 100 000 адамға шаққанда 370 жағдай. Механикалы әдісімен біз 60 оқиға тарихын таңдадық. Науқастың жасы, жүрек-тамыр аурулары, холестерин деңгейі, КТ/МРТ және ультрадыбысты деректері, сондай-ақ жүргізілген емдеу талданды.

Түйін сөздер: инсульт, каротидті эндартерэктомия, ұйқы артерияларын стенттеу, ұйқы артериясының стенозы

Summary. EXPERIENCE OF SURGICAL AND ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH EXTRACRANIAL STENOSIS OF CAROTID ARTERY. T.K.Tajibayev, N.A.Kospanov, A.Zh.Matkerimov, T.N.Demeuov, A.S.Tergeusizov, A.A.Baubekov, M.A.Jakubayev, A.S.Shamshiev, A.E.Saduakas, R.O.Makkamov, N.N.Erkinbayev. Stroke is one of the leading causes of death and disability. In Kazakhstan, the incidence of stroke is high, at 370 cases per 100,000 population. By the method of mechanical (random) sample, we selected 60 case histories. The patient's age, the presence of cardiovascular disease, cholesterol level, CT/MRI and ultrasound, as well as the treatment carried out were analyzed.

Keywords: stroke, carotid endarterectomy, stenting of carotid arteries, carotid artery stenosis

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является одной из лидирующих причин смертности и инвалидности [1].

По данным ВОЗ, смертность по причине инсульта и других цереброваскулярных заболеваний занимает 2 место после сердечно-сосудистой патологии [2]. Кроме того, цереброваскулярные заболевания являются второй ведущей причиной деменции и лидирующей причиной инвалидности. Показатели смертности от инсульта значительно выше в развивающихся странах [3].

Частота инсульта в различных исследованиях колеблется в широких пределах, по данным ВОЗ в среднем по миру, заболеваемость инсультом составляет около 200 случаев на 100 000 жителей, хотя данные различаются в разных странах [4]. В масштабном обзоре, объединившем эпидемио-

логические исследования различных популяций начиная с 1990 года, заболеваемость варьировала от 130 до 410 случаев на 100 000 населения [5]. В странах Ближнего Востока и в Северной Африке (MiddleEastandNorthAfrica - MENA), инсульт становится серьезной проблемой здравоохранения, и предполагается, что его текущая смертность увеличится вдвое к 2030 году. Заболеваемость инсультом и летальность при этом заболевании широко варьирует в различных исследованиях в этой области [6,7].

В Казахстане заболеваемость инсультами высокая, составляет 370 случаев на 100 000 населения. Достаточно высоки также показатели смертности и инвалидизации. Смертность - 108 случаев на 100 000 населения, что в структуре общей смертности составляет 26 %. Инсульт является

лидирующей причиной инвалидизации, частота которой составляет 104,6 на 100 000 населения [8].

Объект исследования: пациенты с симптомными и асимптомными стенозами сонных артерий.

ЦЕЛЬ

Провести ретроспективный анализ и оценить организацию медицинской помощи больным с экстракраниальными стенозами сонных артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для данной работы явились истории болезни пациентов ангиохирургического отделения АО ННЦХ, получившие хирургическую помощь с экстракраниальными стенозами сонных артерий за 2016-2017 гг. Методом исследования были выбраны информационно-аналитический и

статистический. Методом механической (случайной) выборки нами были отобраны 60 историй болезни. Были проанализированы возраст пациентов, наличие сердечно-сосудистой патологии, уровень холестерина, данные КТ/МРТ и УЗДГ

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным средний возраст исследуемой группы составил 58,3± 4,5 лет, средний срок нахождения в стационаре 10,5 койко-дней. Также наибольшее количество пациентов среди всех прооперированных в 36 (60%) случаях были мужчины, в то время как стенозы сонных артерий среди женщин наблюдалось у 24 (40%) пациенток (таблица 1).

Таблица 1 - Основные показатели исследуемых пациентов

Показатели		N	%
Количество исследуемых		60	
Средний возраст		58,3 ± 4,5 лет	
Среднее количество дней пребывания в стационаре		10,5 к/д	
Пол	Мужской	36	60%
	Женский	24	40%

Примечание: n-количество пациентов в данной категории, % - процентное отношение, к/д – койко-дни

Как презентовано в рисунке 1 пик заболеваемости экстракраниальными стенозами приходится на возраст 60-69 лет, который составил 44%, да-

лее в 50-59 лет 23%, в 49-49 лет 13%, в 70-79 лет 10% в остальных случаях отмечались единичные случаи стеноза сонных артерий.

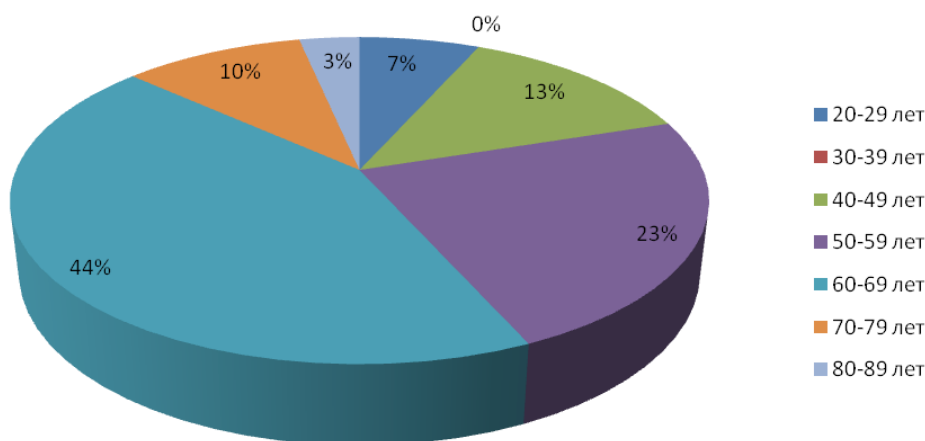


Рисунок 1 - Возрастная категория исследуемых пациентов

В нашем отделении ангиохирургическая помощь оказывается пациентам со всех регионов Казахстана. Анализ места проживания прооперированных пациентов показал, что наибольшее количество операций проведено жителям Алматинской области (33,3%), г.Алматы (20%) и Юж-

но-Казахстанской области (20%). Это может быть связано как с большей обращаемостью жителей данного региона за хирургической помощью в ННЦХ, так и с лучшей выявляемостью стенозов у жителей г. Алматы и Алматинской области.

По результатам анализа структуры заболе-

ваемости по данным госпитализации в ангиохирургическом отделении ННЦХ за 2016-17 года наиболее частыми артериальными патологиями, требующими хирургического лечения, были стенозы артерий нижних конечностей, аорты, аорто-бедренного сегмента и сонных артерий.

Проанализировав наличие коморбидных состояний у пациентов, нами было выявлено, что наибольшее количество пациентов страдали сердечно-сосудистой патологией. Большинство прооперированных пациентов страдали ишемической болезнью сердца (56,6% прооперированных больных) и артериальной гипертензией (АГ) у 80,0% пациентов. При этом в большинстве случаев выявлялась АГ 3 степени выраженности – в 58,3% случаев среди всех АГ, также у 10 (16,6%) пациентов отмечался постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) (таблица 2). У всех этих пациентов был диагностирован стеноз сонных артерий и требовалось хирургическое лечение. Согласно литературным данным, наличие гипертонической болезни и ишемической болезни сердца являются факторами риска развития каротидных стенозов [9]. В связи с высокой степенью корреляции наличия ИБС и каротидных стенозов предлагается проводить обследование сонных артерий всем пациентам с ИБС.

С учетом того, что каротидные стенозы во многих случаях выявляются уже после перенесенного атеротромботического ишемического

инсульта, либо имеет выраженную неврологическую симптоматику, обусловленную хронической ишемией мозга вследствие каротидного стеноза, целесообразно обратить внимание на проведение скрининга пациентам с АГ и ИБС в целях ранней диагностики асимптомных стенозов сонных артерий. В остальных случаях наличие стеноза является бессимптомным, создавая, тем не менее, высокий риск развития инсультов. Кроме того, именно атеротромботические инсульты чаще приводят к выраженному неврологическому дефициту вследствие поражения артерий крупного калибра и, как следствие, к высокой вероятности летальных исходов и инвалидности.

Согласно статистике в 42 (70%) случаях каротидные стенозы можно расценить как асимптомные, у 18 (30%) пациентов – как симптомные стенозы. При этом у значительной доли пациентов наблюдались признаки хронической ишемии и остаточные явления перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. У 1/3 пациентов стеноз был выявлен без наличия неврологической симптоматики. Только у 8 (13,3%) пациентов из 60 отмечался повышенный уровень холестерина. Таким образом, для этих пациентов проведенное нами хирургическое вмешательство на сонных артериях производилось с целью вторичной профилактики повторных острых нарушений мозгового кровообращения.

Таблица 2 - Структура исследуемых пациентов по сопутствующим заболеваниям в анамнезе

Сопутствующий диагноз		N	%
ИБС		34	56,6
ПИКС		10	16,6
ОНМК		6	10
ТИА		4	6,66
ДЭ		4	6,66
СД		14	23,3
АГ	2 степени	14	23,3
	3 степени	35	58,3

Аббревиатура: ИБС, ишемическая болезнь сердца; ПИКС, постинфарктный кардиосклероз; ОНМК, острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА, транзиторная ишемическая атака; ДЭ, дисциркуляторная энцефалопатия; СД, сахарный диабет; АГ, артериальная гипертензия.

Анализ проведенного предоперационного обследования по оценке состояния сонных артерий показал, что у 34 (56,6%) пациентов отмечалось наличие шума на сонных артериях. Учитывая высокий процент подтверждения стеноза при наличии аускультативных признаков, целесообразно проводить аускультацию всем пациентам старше 60 лет, а также пациентам с наличием неврологической мозговой симптоматики и таких заболеваний как ишемическая болезнь сердца и артериаль-

ная гипертензия 3 степени тяжести. Аускультация сонных артерий – простой доступный метод, экономически незатратный, не требующий специального оборудования, поэтому его достаточно легко ввести в протокол предварительного обследования пациентов для выявления у них стенозов сонных артерий.

В половине (50%) случаев пациентам проводилась и ультразвуковая доплерография сонных артерий, и ангиография у 42 (70%). Степень сте-

ноза по данным УЗДГ выявлен стеноз до 50% у 4 (6,6%) пациентов, стеноз в пределах 50-70% отмечалось в 21 (35%) случаях, также стеноз больше 70% у 9 (15%) пациентов. По данным ангиографии стеноз сонной артерии до 50% выявлен в 10 (16,6%) случаях, у 20 (33,3%) пациентов выявлен стеноз на уровне 50-70%, также у 12 (20%) пациентов отмечался стеноз больше 70% (таблица 3).

Мультиспиральная компьютерная томография для оценки состояния головного мозга была проведена у 23,58% пациентов. Хотя для выявления и мониторинга цереброваскулярной патологии целесообразно проводить МСКТ или МРТ головного мозга. При этом зачастую, как показывают результаты международных исследований

выявляются так называемые «спящие» или «немые» инфаркты головного мозга, проявляющиеся рубцово-кистозными остаточными изменениями вещества мозга, при отсутствии неврологической симптоматики и зафиксированного анамнестического случая острого нарушения мозгового кровообращения [10]. На мультиспиральной томографии, которых были проведены оба обследования, в 95% случаев совпала при стенозе 70%. Степень стеноза, выявленная с помощью обоих методик в высокой степени коррелируют друг с другом. Статистическая значимость корреляции степени стеноза, выявленной с помощью УЗДГ и ангиографии – $p < 0,01$ (таблица 3).

Таблица 3 - Степень стеноза сонной артерии

Вид исследования	Степень стеноза					
	< 50 %		%		> 70%	
	n	%	n	%	n	%
УЗДГ	4	6,6	21	35	9	15
Ангиография	10	16,6	20	33,3	12	20
МСКТ с контрастированием	2	3,3	8	13,3	4	6,6

Примечание: n-количество пациентов в данной категории, % - процентное отношение. Аббревиатура: УЗДГ – ультразвуковая доплерография, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

Нами выполнено 44 (73,3%) каротидные эн-дартерэктомии и 16 (21,6%) пациентам имплантирован стент в сонную артерию.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде наблюдалось у 1 (1,66%) пациента, проявилась эпизодом кровотечения из послеоперационной раны, которые были успешно остановлены. В-целом, как и при любом хирургическом вмешательстве, наличие послеоперационного кровотечения при эн-дартерэктомии по данным мировой литературы имеет место быть. Частота таких осложнений по данным разных авторов колеблется от 0 до 4,3 % [9,11-14].

Эффективность каротидной эн-дартерэктомии (КЭА) в предупреждении инсультов у пациентов с атеросклерозом бифуркации сонной артерии достоверно установлена [15,16]. В вопросе решения тактики оперативного лечения пациентов с каротидными стенозами наше отделение опиралось на международныерандомизированныеклинические исследования, как каротидная реваскуляризация с помощью эн-дартерэктомии противстентирования (CREST), Североамериканское исследование по КЭА усимптомных пациентов (NASCET) и Европейское исследование каротиднойхи-

рургии (ESCT), совокупность данных которых включает 8395 пациентов. Нами было отмечено, чтонаибольшее количество прооперированных пациентов – мужчины в возрасте 60-69 лет. Прооперированные пациенты имели сопутствующие патологии как ИБС (56,6%) и АГ (80%). У 34 % из всех пациентов при аускультации выслушивался шум на сонных артериях. В нашем отделении значительной доле пациентов проводилось и УЗДГ, и ангиография, МСКТ с контрастированием, при этом степень стеноза 70% и выше подтверждалась в 95% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проанализированных нами литературных данных, полученных в ходе анализа историй болезни собственных данных, сопоставив их, мы пришли к следующим выводам:

1/3 прооперированных пациентов - с асимптомными стенозами, это пациенты в повышенной группе риска по развитию инсульта и связанных с ним летальностью и инвалидностью, следовательно необходимо повысить степень выявляемостиасимптомных стенозов.

Наличие сердечно-сосудистой (а именно, АГ и ИБС) и церебро-васкулярной неврологической

патологии (инсульт, ТИА в анамнезе и ДЭ) в высокой степени коррелирует с наличием стеноза.

Наличие шума при аускультации сонных артерий в значительной степени коррелирует с выявляемостью стенозов с помощью специальных методов обследования, следовательно, шум на сонных артериях является достоверным клиническим признаком каротидного стеноза, что обосновывает обязательное включение аускультации сонных артерий в общий клинический осмотр пациентов старше 60 лет, а также пациентов с АГ и ИБС.

Всем прооперированным пациентам необходимо проведение тщательного контроля динамики в послеоперационном периоде для профилактики послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всеобщий доступ к здоровью глаз. Глобальный план действий на 2014-2019гг. ВОЗ.
2. Стратегический план АО «Казахский орден «Знак почета» научно-исследовательский институт глазных болезней» на 2016-2020 годы;
3. Алма-атинская декларация. 1978г.
4. Стратегическая программа «Денсаулық 2016-2020».
5. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2003;2:43-53.
6. Azarpazhooh MR, Etemadi MM, Donnan GA, Mokhber N, Majidi MR, Ghayour-Mobarhan M, Ghandehary K, Farzadfard MT, Kiani R, Panahandeh M, Thrift AG: Excessive incidence of stroke in Iran: evidence from the Mashhad Stroke Incidence Study (MSIS), a population-based study of stroke in the Middle East. *Stroke.* 2010, 41: e3-e10. 10.1161/STROKEAHA.109.559708.
7. Tran J, Mirzaei M, Anderson L, Leeder SR: The epidemiology of stroke in the Middle East and North Africa. *J Neurol Sci.* 2010, 295: 38-40. 10.1016/j.jns.2010.05.016.
8. А.С. Жусупова с соавт. Современная стратегия оказания медицинской помощи больным с инсультом. Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана», №1 (30), 2013. С. 32-35.
9. Anderson RJ, Hobson RW II, Padberg FT Jr, Pecoraro JP, DeGroot RD, Jamil Z, Lee BC, Breitbart GB, Franco CD. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a ten-year experience with 120 procedures in a fellowship training program. *Ann VascSurg.* 1991;5:111-115.
10. Wesley S. Moore and others. Guidelines for Carotid Endarterectomy. A Multidisciplinary Consensus Statement From the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Stroke.* 1995; 26: 188-201.
11. Edwards WH, Edwards WH Jr, Jenkins JM, Mulherin JL Jr. Analysis of a decade of carotid reconstructive operations. *J CardiovascSurg (Torino).* 1989;30:424-429.
12. Caracci BF, Zukowski AJ, Hurley JJ, Naunheim KS, Auer AI. Asymptomatic severe carotid stenosis. *J VascSurg.* 1989;9:361-366.
13. Freischlag JA, Hanna D, Moore WS. Improved prognosis for asymptomatic carotid stenosis with prophylactic carotid endarterectomy. *Stroke.* 1992;23:479-482.
14. Kirshner DL, O'Brien MS, Ricotta JJ. Risk factors in a community experience with carotid endarterectomy. *J VascSurg.* 1989;10:178-186.
15. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002. 324:71-86.
16. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet.* 2001;357: 1729-37.

УДК 378.046.4

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЗНАНИЙ ПЕРСОНАЛА КАК ОСНОВНОЕ КЛЮЧЕВОЕ КОНКУРЕНТНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО ОРГАНИЗАЦИИ И ОБЩЕСТВА

С. КАИРГЕЛЬДИНА, Г. ЖУМАЕВА, С. ШОРИНА, Ж. АБИЛОВА,
В. МОЛДАГАЛИЕВА, А. ЖАКУПОВА
АО «Центр медицинских технологий и информационных систем»
г.Астана, Республика Казахстан

Аннотация. В статье приведен анализ анкетирования потребностей в профессиональном развитии персонала и усовершенствовании качества предоставляемых платных услуг при проведении платных семинаров по вопросам исследуемой темы, который позволяет утверждать, что в настоящее время именно профессиональное развитие персонала выступает одним из главных факторов повышения эффективности деятельности и конкурентоспособности организаций. Полученные сотрудниками в ходе обучения знания и навыки, учитывая достаточно высокий общий уровень удовлетворенности семинарами, необходимо рассматривать как основу интеллектуального капитала организации, который является определяющим фактором создания инноваций.

Ключевые слова: профессиональное развитие персонала, конкурентоспособность организаций, профессиональный потенциал, управленческий потенциал, интеллектуальный капитал

Түйіндемe. ҚЫЗМЕТКЕРЛЕР БІЛІМІН КӘСІБИ ДАМУЫҒА ҰЙЫМ МЕН ҚОҒАМНЫҢ НЕГІЗГІ БӘСЕКЕЛЕСТІК АРТЫҚШЫЛЫҒЫ РЕТІНДЕ. С. Қайыргелдина, Г. Жұмаева, С. Шорина, Ж. Әбілова, В. Молдағалиева, А. Жақыпова. Мақалада персоналдың кәсіби дамуына және зерттелетін тақырып мәселелері бойынша ақылы семинарлар өткізу кезінде ұсынылатын ақылы қызметтердің сапасын жетілдіру қажеттіліктеріне сауалнама жүргізу талдауы келтірілген, ол қазіргі уақытта қызметкерлердің кәсіби дамуы ұйымдардың қызметінің тиімділігі мен бәсекеге қабілеттілігін арттырудың басты факторларының бірі болып табылады деп айтуға мүмкіндік береді. Қызметкерлердің оқыту барысында алған білімдері мен дағдыларын, семинарлармен қанағаттанудың жалпы жоғары деңгейін ескере отырып, инновация құрудың айқындалушы факторы болып табылатын ұйымның зияткерлік капиталының негізі ретінде қарастыру қажет.

Түйін сөздер: қызметкерлердің біліктілігін арттыру, ұйымдардың бәсекеге қабілеттілігі, кәсіби әлеует, басқару қабілеті, интеллектуалды капитал

Summary. PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF PERSONNEL KNOWLEDGE AS A BASIC KEY COMPETITIVE ADVANTAGE OF ORGANIZATION AND SOCIETY. S. Kairgeldina, G. Zhumayeva, S. Shorina, Zh. Abilova, V. Moldagalieva, A. Zhakupova. The article provides an analysis of the questionnaire needs for professional development of staff and improvement of the quality of paid services during paid seminars on the subject under study, which suggests that at the present time it is the professional development of staff that is one of the main factors for improving the efficiency of organizations and competitiveness. The knowledge and skills obtained by employees during the training, given the relatively high overall level of satisfaction with the seminars, should be considered as the basis of the intellectual capital of the organization, which is the determining factor in the creation of innovations.

Keywords: professional development of personnel, competitiveness of organizations, professional potential, management capacity, intellectual capital

ВВЕДЕНИЕ

В своем послании народу Казахстана от 10 января 2018 года «Новые возможности развития в условиях четвертой промышленной революции» Глава государства отметил, что нужно ускорить создание собственной передовой системы образования, охватывающей граждан всех возрастов. Ключевым приоритетом обра-

зовательных программ должно стать развитие способности к постоянной адаптации к изменениям и усвоению новых знаний.

На современном этапе развития общества знания – это основной ресурс развития и ключевое конкурентное преимущество отдельной личности, организации и общества в целом.

Ежедневно растет потребность в приобретении новых и совершенствовании имеющихся

знаний, навыков и умений. То, что вчера было уникальным преимуществом, завтра становится базовыми требованиями.

Лидерами на рынке становятся те организации, которые активно внедряют и используют новые передовые технологии, знания, формируют инновационные модели организации процессов, создают качественную систему обучения персонала.

В настоящее время именно профессиональное развитие персонала выступает одним из главных факторов повышения эффективности деятельности и конкурентоспособности организаций, т.е. именно через обучение и развитие персонала происходит повышение производительности труда, рост финансовых показателей, усиление конкурентоспособности на рынке.

Цель - рассмотрение системы профессионального развития персонала в контексте повышения эффективности деятельности и конкурентоспособности организаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье, в методологическом аспекте, использованы современные теории рыночной экономики, развития и регулирования; методы структурно-функционального анализа и системного подхода, группировки, графический и табличный методы, система экономических законов и научных предположений.

В целях обеспечения развития кадрового потенциала сотрудников подведомственных организаций Управления Делами Президента Республики Казахстан посредством организации дополнительного обучения и оценки персонала в январе 2018 года создан и функционирует Учебный центр при АО «Центр медицинских технологий и информационных систем» Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан.

Учебный центр предназначен для развития профессионального и управленческого потенциала сотрудников системы МЦ УДП РК, внедрения инновационных образовательных программ, построения единой системы непрерывного обучения и развития человеческих ресурсов.

Обучение построено на трех уровнях:

1. Базовый уровень. Направлен на развитие личной эффективности Лидерские компетенции эффективного руководителя, тайм-менеджмент, коммуникации, деловой этикет и т.п.

2. Уровень, развивающий управленческие компетенции. Проектный менеджмент, операци-

онный менеджмент, финансовый менеджмент, управление поведением в организациях и т.п.

3. Уровень, развивающий стратегическое видение. Управление изменениями, стратегический менеджмент, корпоративное управление, управление человеческими ресурсами и т.п.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С января 2018 года организованы и проведены семинары для сотрудников подведомственных организаций УДП РК по темам: «Кайдзен: бережливое производство», «Аудит информационной безопасности (ИСО 27001:2015)», «Цифровизация для руководителей», «Риск-менеджмент», «Лидерские компетенции эффективного руководителя», «Искусство речи: техника, риторика, ораторское мастерство», «Формирование кадрового резерва с применением психометрических тестов», «Финансы для нефинансистов», «Лидерские компетенции для первых руководителей», «Трудовое законодательство». В качестве лекторов были приглашены лучшие бизнес-тренера ведущих казахстанских бизнес-школ. Все тренеры имеют достаточный практический опыт бизнес-администрирования.

По итогам проведенных платных семинаров проведено анкетирование слушателей на предмет анализа потребностей в дальнейшем обучении и усовершенствовании качества предоставляемых платных услуг, которое показало общий уровень удовлетворенности семинарами – 98 %. Общее количество обученных по 17 семинарам составило 363 человека.

Так же, в рамках Республиканской бюджетной программы 028 по темам «РНТД – результаты научно-технической деятельности», организованы и проведены семинары по «Биоэтические принципы проведения клинических исследований. Протокол клинического исследования», «Ведение консолидированных научных исследований в клинических учреждениях», «Современные методы микробиологического исследования объектов внешней среды», «Программа управления заболеваниями (ПУЗ)», «Современные методы, средства измерения и гигиеническая оценка физических факторов производственной среды и трудового процесса», «Коммуникативные навыки в работе медицинского работника», «Научные исследования и методы его анализа», «Проведение научных исследований, планирование и учет», «Госпитальный сервис – пациентоориентированный сервис».

Уровень удовлетворенности семинаром по бюджетной программе составил – 96 %. Общее количество обученных сотрудников – 323 человека.

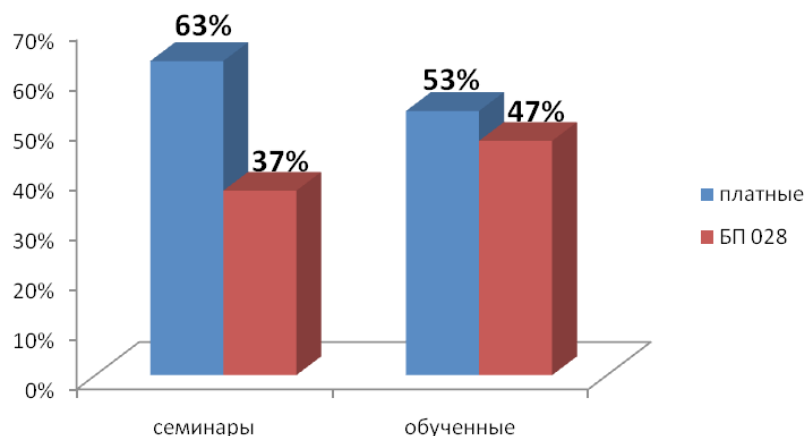


Рисунок 1 – Удельный вес семинаров и обученных за 9 мес.2018 г.

В рамках работы Учебного центра будет построен профиль успешности и эффективности сотрудника системы МЦ УДП РК и выведет нас на новый уровень оказания услуг. Все это позволит повысить и укрепить статус сотрудника и системы МЦ УДП РК.

Задачами Учебного центра определены развитие и формирование высококвалифицированного управленческого потенциала и личной эффективности сотрудников системы МЦ УДП РК.

Благодаря семинарам Учебного центра слушатели узнают, как грамотно организовать работу организации для увеличения его доходности, получают знания, необходимые для формирования и

реализации стратегии, изучают способы повышения экономических показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные сотрудниками в ходе обучения знания и навыки необходимо рассматривать, как основу интеллектуального капитала организации, который является определяющим фактором создания инноваций. Конкурентный потенциал предприятия необходимо понимать, как совокупность реализуемых им ключевых факторов успеха рыночного и ресурсного происхождения (ключевые компетенции).

УДК 616-006.6

АНАЛИЗ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПОДТИПАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Б.СЕМЕНОВА¹, О.С.ТЕРЕШИН¹, Е.Л.КАЗАЧКОВ², А.В.ВАЖЕНИН¹,
С.В.ЯЙЦЕВ², Н.С.ЧЕРНОТАЛОВА¹, О.И.ИСАЕВА¹, Е.Е.ВОРОПАЕВА², Э.А.
КАЗАЧКОВА², Т.Г.АНТОНОВА¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
Россия

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия

Аннотация. Проведен анализ коморбидной патологии у первичных пациенток с инвазивными карциномами молочной железы неспецифического типа, направленных на оперативное лечение с января по декабрь 2013г. Обследовано 307 женщин, в возрасте от 29 до 78 лет. Они были разделены на 6 групп по молекулярно-генетическим подтипам рака молочной железы (РМЖ): 1) люминальный А, 2) люминальный В Her2neu-(отрицательный), 3) люминальный В Her2neu+(положительный), 4) нелюминальный Her2neu+, 5) тройной негативный базальный, 6) тройной негативный небазальный. Самой частой коморбидной патологией оказалась артериальная гипертензия, диагностированная у 236 (77%) пациенток из 307. Наибольшая коморбидная отягощенность имела у пациенток прогностически благоприятной группы люминального типа А, они чаще болели сахарным диабетом 2 типа - в 19,1% наблюдений (в других группах от 0 до 7,1%), а также заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Аллергические реакции зарегистрированы в 7,1% наблюдений для всей выборки, наиболее часто - в группах с прогностически неблагоприятными подтипами РМЖ: нелюминальный Her2neu+ в 11,6 %, обе группы тройного негативного РМЖ – по 15,5%.

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярно-генетические подтипы, сопутствующая патология, лекарственная аллергия, артериальная гипертензия

Түйіндеме. СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ ӘРТҮРЛІ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ КІШІ ТИПТЕРІ БАР ӘЙЕЛДЕРДЕ КОМОРБИДІ АУРУЛАРДЫ ТАЛДАУ. А.Б.Семенова, О.С.Терешин, Е.Л.Казачков, А.В.Важенин, С.В.Яйцев, Н.С.Черноталова, О.И.Исаева, Е.Е.Воропаева, Э.А.Казачкова, Т.Г.Антонова. 2013 жылдың қаңтар айынан желтоқсан айына дейін оперативтік емдеуге жіберілген спецификалық емес түрдегі сүт безінің инвазивті карциномасы бар бастапқы емделушілерде коморбиді патологияға талдау жүргізілді. 29-дан 78 жасқа дейінгі 307 әйел тексерілді. Олар сүт безі обырының молекулярлық-генетикалық кіші түрлері бойынша 6 топқа бөлінді: 1) люминальды А, 2) люминальды В Her2neu-(теріс), 3) люминальды В Her2neu+(оң), 4) люминальды емес Her2neu+, 5) үш теріс базальды, 6) үш теріс базальды емес. 307 пациенттің 236-да (77%) диагнозы қойылған артериялық гипертензия ең жиі коморбиді патологияда болды. Ең көп коморбидті ауырлық А люминальды типті болжамдық қолайлы топтағы емделушілерде байқалды, олар байқаудың 19,1% (басқа топтарда 0-ден 7,1%-ға дейін) қант диабетінің 2 типімен, сондай-ақ жүрек-тамыр жүйесі аурулары жиі ауырды. Барлық іріктеу байқауының 7,1%-да аллергиялық реакциялар тіркелді – РМЖ түрлеріндегі болжамдық қолайлы топтағы емделушілерде – ең жиі: люминальды емес Her2neu+, РМЖ үш теріс топтың екеуі де 15,5%-дан.

Түйін сөздер: сүт безінің обыры, молекуларлық-генетикалық кіші түрлер, ілеспе патология, дәрілік аллергия, артериялық гипертензия

Summary. COMORBIDITY CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH DIFFERENT MOLECULAR-GENETIC SUBTYPES OF BREAST CANCER. A.B.Semenova, O.S.Tereshin, E.L.Kazachkov, A.V.Vazhenin, S.V.Yaitsev, N.S.Chernotalova, O.I.Isaeva, E.E.Voropaeva, E.A.Kazachkova, T.G.Antonova. Comorbidity analysis was performed for primary patients with breast carcinoma of no special type referred for surgery since January till December 2013. Totally 307 women were included in analysis, aged 29 – 78 years. They were divided into 6 groups according to molecular-genetic subtype of cancer: 1) luminal A, 2) luminal B Her2neu-(negative), 3) luminal B Her2neu+(positive), 4) non-luminal Her2neu+, 5) triple negative basal-like 6) triple negative non-basal-like. Arterial hypertension was the most frequent comorbidity, diagnosed in 236 patients (77%) out of 307. Patients in favorable group of luminal A breast cancer had in general the highest comorbidity rate of all groups, with diabetes mellitus type 2 in 19,1%

of observations (in other groups from 0 to 7,1%), and higher rate of cardiovascular pathology. Allergic reactions were registered in 7,1% of all cases and in higher rates for bad prognosis group of non-luminal Her2neu+ cancer (11,6 %) and 15,5% for both groups of triple negative cancer.

Keywords: breast cancer, molecular-genetic subtype of cancer, comorbidity, drug allergy, arterial hypertension

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ), как важнейшая социальная и медицинская проблема современности, является предметом многочисленных научных исследований, большинство из которых имеют конечную цель в создании новых лекарственных препаратов. Расширение вариантов лечения РМЖ требует углубленного внимания к коморбидной патологии пациенток, что важно не только с точки зрения взаимовлияния лекарственных средств, но и для выбора терапии с наименьшим негативным влиянием на качество жизни.

По данным Н.А.Максимовой с соавт. [1], у женщин с РМЖ артериальная гипертензия выявлялась в 40,6 %; заболевания ЖКТ в 28,1%; сахарный диабет II типа в 9,3%; патология щитовидной железы – 9,3%; болезнь (синдром) Иценко-Кушинга – 3,1%; ИБС – 3,1%. Коморбидной патологии не было найдено в 25% наблюдений. При оценке коморбидной патологии в зависимости от подтипа РМЖ Ю.С.Шатовой с соавт. [2] отмечено, что у больных люминальным А подтипом РМЖ чаще отмечались гипергликемия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Для люминального В подтипа статистически значимых специфических факторов риска выявлено не было.

В исследовании «Carolina Breast Cancer Study» [3] у 58% из 176 пациенток с тройным негативным подтипом РМЖ был выявлен метаболический синдром, при этом в дальнейшем повышенная распространенность сахарного диабета 2 типа не была подтверждена.

По данным Р.М.Факовой с соавт. [4], у пациенток с люминальными и не люминальными подтипами РМЖ, при сравнительной оценке репродуктивной и тиреоидной функций, различий между подгруппами обнаружить не удалось. О. Turken с соавт. [5] в группе из 150 пациенток с раком молочной железы в 75 случаях диагностировали узловой зоб, диффузный нетоксический зоб - в 12 случаях. В контрольной группе из 100 женщин без РМЖ узловой зоб найден в 26 случаях, диффузный нетоксический зоб - у 4. Таким образом, патология со стороны щитовидной железы у женщин с РМЖ встречалась почти в 3 раза чаще. Не было выявлено взаимосвязи между заболеваниями щитовидной железы и статусом эстрогеновых рецепторов.

ЦЕЛЬ

Непрерывно расширяющийся спектр лекарственных препаратов, индивидуализация лечения в зависимости от биологических характеристик опухоли и особенностей пациента – делают необходимым углубленное изучение коморбидной отягощенности пациенток с различными молекулярно-генетическим подтипами рака молочной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведена оценка коморбидной патологии у женщин с различными молекулярно-генетическими подтипами рака молочной железы (РМЖ). В исследование включено 307 первичных пациенток с инвазивными карциномами молочной железы неспецифического типа I, IIА, IIВ, IIIА (T1-3N0-1M0) стадий, направленных на оперативное лечение в ГБУЗ «ЧОКЦОИЯМ», как первый этап комбинированного или комплексного лечения, за период с января по декабрь 2013г. Согласно упрощенной классификации молекулярно-генетических подтипов РМЖ [6] они были разделены на 6 групп: 1) люминальный А, 2) люминальный В Her2neu-, 3) люминальный В Her2neu+, 4) нелюминальный Her2neu+, 5) тройной негативный базальный, 6) тройной негативный небазальный.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток колебался в диапазоне от 29 до 78 лет. Количественно по группам они распределились следующим образом: 1 гр. - 56 пациенток, 2 гр. - 52, 3 гр. - 49, 4 гр.- 60, 5 гр. - 45, 6 гр.- 45 пациенток. При изучении коморбидной патологии (по МКБ 10) ряд заболеваний мы наблюдали лишь в единичных случаях. Таковыми оказались: вирусный гепатит А (B15) – у 1 пациентки, лейомиомы тела матки (D15) – у 1, болезнь Паркинсона (G20) – у 1, глаукома (H40) – у 1, хроническая ревматическая болезнь сердца с недостаточностью митрального клапана (I05.1) – у 2, неспецифический язвенный колит (K51) – у 3 пациенток, мочекаменная болезнь (N20) - у 11 пациенток, сморщенная почка (N26) – у 5 пациенток, хронический цистит (N30) – у 1 пациентки. Встречавшиеся с большей частотой заболевания были проанализированы с применением методов статистического анализа, который проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21. Сравнение качественных признаков проводилось с помощью таблиц сопряженности

(хи-квадрат по методу Пирсона). Если ожидаемые значения после составления таблиц сопряженности при сопоставлении качественных признаков не превышали 5, то их сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера попарно. Разница считалась значимой при $p < 0,05$.

Учитывая входящую в стандарт лечения пациенток с карциномами молочной железы всех стадий химиотерапию, важным критерием медико-социального портрета этого контингента больных принято считать наличие аллергических реакций к лекарственным препаратам (Z88). По нашим материалам, выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами

($\chi^2=21,58$; $p=0,001$). Пациентки с аллергическими реакциями наиболее часто регистрировались в группах больных с прогностически неблагоприятными подтипами РМЖ, которые получали наиболее агрессивные виды лечения. Таких женщин в группах Her2neu + люминальный подтип, тройной негативный с базальным фенотипом и без базального фенотипа оказалось по 7 человек. И всего лишь один диагноз лекарственной аллергии выявлен в группе с люминальным А РМЖ. В группах с люминальным типом В, вне зависимости от HER2 статуса, таких пациенток нам не встретилось (таблица 1).

Таблица 1 - Число случаев лекарственных аллергий (Z88) у пациенток с различными молекулярно-генетическими подтипами РМЖ

Группа есть		Z88		Итого
		нет		
1	Люминальный тип А	1	55	56
2	Люминальный тип В Her2neu-	0	52	52
3	Люминальный тип В Her2neu+	0	49	49
4	Her2neu+ тип, нелюминальный	7	53	60
5	Тройной негативный тип базальный	7	38	45
6	Тройной негативный тип небазальный	7	38	45
	Итого	22	285	307

Статистически значимые различия ($\chi^2=11,64$; $p=0,04$) обнаружены при оценке частоты сахарного диабета второго типа (E10-14), который диагностирован у 23 из 307 пациенток (7,5%). В группе с люминальным А РМЖ сахарный диа-

бет второго типа регистрировался значимо чаще (19,1%), чем в группах тройного негативного РМЖ (6,6%). В группе с Her2neu позитивным нелюминальным РМЖ пациенток с этой сопутствующей патологией не выявлено (таблица 2).

Таблица 2 - Число наблюдений сахарного диабета 2 типа (E11), алиментарного ожирения (E65-68), болезней щитовидной железы (E00-07) у пациенток с различными молекулярно-генетическими подтипами РМЖ

Группа есть		E11		E65-68		E00-07		Итого
		нет	есть	нет	есть	нет		
1	Люминальный тип А	9	47	2	54	7	49	56
2	Люминальный тип В Her2neu-	3	49	1	51	2	50	52
3	Люминальный тип В Her2neu+	5	44	4	45	4	45	49
4	Her2neu+ тип, нелюминальный	0	60	2	58	3	57	60
5	Тройной негативный тип базальный	3	42	1	44	4	41	45
6	Тройной негативный тип небазальный	3	42	1	44	4	41	45
	Итого	23	284	11	296	24	283	307

Исследуемые группы оказались сопоставимы ($\chi^2=9,8$; $p=0,08$) по количеству пациенток с алиментарным ожирением (E65-68) (таблица 2),

которое мы обнаружили в 27 наблюдениях. Больше всего пациенток с ожирением мы встретили в группе с карциномами молочной железы люми-

нального типа А (8 пациенток), а также в прогностически неблагоприятной группе с карциномами тройного негативного типа с базальным фенотипом (7 пациенток).

Также межгрупповых различий не найдено ($\chi^2=3,88$; $p=0,57$) по количеству пациенток с болезнями щитовидной железы (Е00-07), которые зарегистрированы нами во всех исследуемых группах пациенток, всего в 24 наблюдениях из 307 (7,6%). Вероятно, это связано с эндемичностью зоны Южного Урала по недостатку йода в почве и воде. Больше всего таких пациенток оказалось в группе инвазивных карцином с люминальным типом А - 7 женщин, а меньше всего в группе люминального типа В HER2 негативного типа -2. (таблица 2).

Статистически значимые различия между группами выявлены по количеству больных с артериальной гипертензией (I10-15) различного генеза ($\chi^2=14,67$; $p=0,012$), ишемической болезнью сердца (I 20-25) ($\chi^2=14,3$; $p=0,014$), мерцательной аритмией, фибрилляцией предсердий, атриовентрикулярной блокадой, аортальной недостаточ-

ностью, сердечной недостаточностью, кардиомиопатиями (I30-32) ($\chi^2=14,45$; $p=0,013$). Как видно из таблицы 3, большинство женщин на момент развития онкологического заболевания страдали артериальной гипертензией – 236 из 307 пациенток, что составило 76,9%. В группе тройного негативного типа без базальной дифференцировки распространенность этой патологии оказалась максимальной - более 93%. Наименьшим процентом страдающих артериальной гипертензией был в группе с люминальным типом В Her2neu негативным - 65,4%. Больше всего пациенток, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), было выявлено в группе РМЖ люминального типа А - 19 пациенток из 56. Реже ИБС встречалась в обеих группах тройного негативного РМЖ. Другие болезни сердца (I30-32) наиболее часто встречались в группе с люминальным В Her2neu + РМЖ (15 пациенток из 49). Меньше всего такой патологии встретилось у женщин с карциномами молочной железы люминального типа А, которые чаще страдали артериальной гипертензией и ИБС (таблица 3).

Таблица 3 - Число пациенток с артериальной гипертензией (I10-15), ишемической болезнью сердца (I20-25), другими болезнями сердца (I30-32) в группах с различными молекулярно-генетическими подтипами РМЖ

Группа		I10-15		I20-25		I30-32		Итого
		нет	есть	нет	есть	нет		
1	Люминальный тип А	43	13	19	37	3	53	56
2	Люминальный тип В Her2neu-	34	18	9	43	6	46	52
3	Люминальный тип В Her2neu+	33	16	8	41	15	34	49
4	Her2neu+ тип, нелюминальный	46	14	9	51	8	52	60
5	Тройной негативный тип базальный	38	7	5	40	8	37	45
6	Тройной негативный тип небазальный	42	3	4	41	6	39	45
	Итого	236	71	54	253	46	261	307

Как видно из таблицы 4, изучаемые группы сопоставимы ($\chi^2=3,65$; $p=0,6$) по количеству пациенток с варикозным расширением вен нижних конечностей (I83). Патология диагностирована у 24 (7,8%) пациенток из 307. Несколько больше

их было в группе с люминальным типом А – 7 пациенток, а меньше всего у женщин с люминальным типом В Her2neu негативным типом – всего 2 (таблица 4).

Таблица 4 - Число случаев варикозного расширения вен нижних конечностей (I80-89) у пациенток с различными молекулярно-генетическими подтипами РМЖ

Группа есть		I83		Итого
		нет		
1	Люминальный тип А	7	49	56
2	Люминальный тип В Her2neu-	2	50	52
3	Люминальный тип В Her2neu+	4	45	49
4	Her2neu+ тип, нелюминальный	3	57	60
5	Тройной негативный тип базальный	4	41	45
6	Тройной негативный тип небазальный	4	41	45
Итого		24	283	307

Обнаружены статистически значимые межгрупповые различия ($\chi^2=18,3$; $p=0,003$) при анализе болезней нижних дыхательных путей (БНДП, J40-47), и не обнаружено значимых различий ($\chi^2=9,46$; $p=0,092$) при болезнях верхних дыхательных путей (БВДП, J00-06). Как видно из таблицы 5, наиболее часто БНДП наблюдались у женщин из группы люминального А РМЖ, а именно в 10 случаях из 56 наблюдений. Вместе с тем, всего у трех женщин этой группы зарегистри-

рованы БВДП в анамнезе. В группе женщин с карциномой молочной железы тройного негативного типа без базального фенотипа БНДП не встретилось вообще, а патологические процессы из группы БВДП были выявлены только в трех случаях. Больше всего пациенток, страдающих БВДП - по 11 пациенток, мы встретили в группе с Her2neu + нелюминальным РМЖ и в группе с люминальным типом В Her2neu негативным (таблица 5).

Таблица 5 - Число болезней верхних (J00-06) и нижних (J40-47) дыхательных путей у женщин с инвазивными карциномами молочной железы неспецифического типа различных молекулярно-генетических подтипов

Группа есть		J00-06		J40-47		Итого
		нет	есть	нет		
1	Люминальный тип А	3	53	10	46	56
2	Люминальный тип В Her2neu-	11	41	2	50	52
3	Люминальный тип В Her2neu+	9	40	1	48	49
4	Her2neu+ тип, нелюминальный	11	49	4	56	60
5	Тройной негативный тип базальный	8	37	2	43	45
6	Тройной негативный тип небазальный	3	42	0	45	45
Итого		45	262	19	288	307

Количество пациенток с болезнями пищевода, желудка и 12-перстной кишки (K20-31) в группах исследования также было статистически сопоставимо ($\chi^2=2,76$; $p=0,74$). Заболевания этой группы встретились у 53 пациенток и были представлены преимущественно различными формами хронического гастрита. Распространенность его в различных группах исследования была примерно одинакова, но немного больше – 12 пациенток – было в группе с карциномами люминального типа А. Статистически значимые раз-

личия ($\chi^2=14,65$; $p=0,012$) выявлены при анализе болезней печени (K 70-77), которые были представлены преимущественно гепатитами вирусного генеза, а также цирротическим поражением. В группе люминального типа А заболевания печени мы наблюдали чаще, чем в прочих группах. Только у двух пациенток, страдающих карциномами молочной железы с люминальным типом В, как Her2neu позитивного, так и Her2neu негативного типа выявлены заболевания печени. У пациенток с карциномами молочной железы тройного

негативного типа заболеваний печени указанных групп не обнаружено. Сравнимые группы сопоставимы ($\chi^2=3,42$; $p=0,64$) по количеству пациенток с болезнями желчного пузыря (K80-87) которые, главным образом, были представлены

хроническим холециститом (калькулезным и некалькулезным), обнаруженным у 93 пациенток, и несколько чаще встречались в группе карцином Her2neu позитивного нелюминального типа, – 20 пациенток (таблица 6).

Таблица 6 - Число случаев патологии пищевода, желудка и 12-перстной кишки (K 20-31), печени (K 70-77), желчного пузыря (K80-87) у пациенток с различными молекулярно-генетическими подтипами РМЖ

Группа есть		K 20-31		K40-77		K 80-87		Итого
		нет	есть	нет	есть	нет		
1	Люминальный тип А	12	44	5	51	13	43	56
2	Люминальный тип В Her2neu-	11	41	1	51	19	33	52
3	Люминальный тип В Her2neu+	6	43	1	48	16	33	49
4	Her2neu+ тип, нелюминальный	8	52	0	60	20	40	60
5	Тройной негативный тип базальный	8	37	0	45	11	34	45
6	Тройной негативный тип небазальный	8	37	0	45	14	31	45
	Итого	53	254	7	300	93	214	307

У 10 человек, зарегистрированы анемии, связанными с питанием (D50-53), статистически значимых различий в сравниваемых группах не

было обнаружено ($\chi^2=5,8$; $p=0,33$). Не встретилось данной патологии в группе люминального типа В Her2neu негативного РМЖ (таблица 7).

Таблица 7 - Число случаев анемии, связанной с питанием (D50-53) у пациенток с различными молекулярно-генетическими подтипами РМЖ

Группа есть		D50-53		Итого
		нет		
1	Люминальный тип А	2	54	56
2	Люминальный тип В Her2newneu-	0	52	52
3	Люминальный тип В Her2newneu+	1	48	49
4	Her2new+ тип, нелюминальный	1	59	60
5	Тройной негативный тип базальный	3	42	45
6	Тройной негативный тип небазальный	3	42	45
	Итого	10	297	307

Исследуемые группы были сопоставимы по количеству пациентов с артрозами ($\chi^2=3,76$; $p=0,59$) (M15-19), а также с остеохондрозом ($\chi^2=3,88$; $p=0,57$) (M40-43). Как видно из таблицы 8, всего заболевания суставов встретились у 10 пациенток во всех исследуемых группах. Артрозы немного чаще встречались у пациенток с люми-

нальным типом А – 4 случая. Так же, как и заболевания суставов, остеохондроз встретился у небольшого количества пациентов – 11 человек, и не во всех группах. Например, в группе пациенток с люминальным типом В, Her2neu позитивным типом таких пациенток не оказалось (таблица 8).

Таблица 8 - Число случаев артроза (M15-19) и остеохондроза (M40-43) у пациенток с различными молекулярно-генетическими подтипами РМЖ

	Группа есть	M15-19		M40-43		Итого
		нет	есть	нет		
1	Люминальный тип А	4	52	3	53	56
2	Люминальный тип В Her2neu-	2	50	3	49	52
3	Люминальный тип В Her2neu+	1	48	0	49	49
4	Her2neu+ тип, нелюминальный	1	59	1	59	60
5	Тройной негативный тип базальный	1	44	2	43	45
6	Тройной негативный тип небазальный	1	44	2	43	45
	Итого	10	297	11	296	307

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самой частой коморбидной патологией у обследованных женщин с инвазивными карциномами молочной железы неспецифического типа оказалась артериальная гипертензия, диагностированная у 236 пациенток из 307 (77%). Наибольшая коморбидная отягощенность пациенток диагностирована в прогностически наиболее благоприятной группе люминального типа А, которые значимо чаще болели сахарным диабетом 2 типа, а также заболеваниями сердечно-сосудистой системы (I20-25, I30-32 по МКБ-10). Пациентки с аллергическими реакциями (в целом 7,1% от 307 пациенток) более часто регистрировались в группах с прогностически неблагоприятными подтипами РМЖ: нелюминальным Her2neu+ в 11,6%, обеих группах тройного негативного РМЖ – по 15,5%. Также статистически значимые различия между группами имелись по болезням нижних дыхательных путей (J40-47) и печени (K70-77).

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимова НА, Спирина ЕА, Харлапанова АВ. Актуальные вопросы подготовки пациентов к химиотерапии при раке молочной железы у жен-

щин. *Академический журнал Западной Сибири.* 2015;11(2):113-114.

2. Шатова ЮС, Ващенко ЛН, Токмаков ВВ, Хугаева АН. Клинико-эпидемиологические аспекты люминального рака молочной железы и возможные пути его профилактики. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2017;(2):63-72.

3. Davis AA, Kaklamani VG. *Metabolic Syndrome and Triple-Negative Breast Cancer: a new paradigm.* *International J. of Breast Cancer.* 2012; 809291 doi: 10.1155/2012/809291

4. Факова РМ, Берштейн ЛМ, Цырлина Е.В. Гормонально-метаболический статус больных с люминальным и нелюминальным вариантами рака молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2014;60(6): 745-49.

5. Turken O, Narln Y, Demlrbas S. *Breast cancer in association with thyroid disorders.* *Breast cancer res.* 2003;5(5):110-113.

6. Prat, A, Cheang MC, Martin M et al. *Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer.* *J. Clin. Oncol.* 2013;31(2):203-09.

УДК

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ФОТОННО-НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ ЧЕЛЯБИНСКОГО ОБЛАСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ОНКОЛОГИИ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Г.Г.БОБКОВА, А.В.ВАЖЕНИН, И.А.ВАЖЕНИН

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
Россия

Аннотация. Проанализированы отдаленные результаты стандартной фотонной лучевой терапии (153 пациента) и сочетанной фотонно-нейтронной терапии (24 пациента) в комбинированных программах лечения. Использование плотноионизирующего излучения в рамках паллиативных комбинированных программ при радиорезистентных опухолей, которым относится метастазы в головной мозг, увеличивает продолжительность и повышает эффективность качества жизни. Выживаемость составила при сочетании фотонно-нейтронной терапии 10-24 месяца во всех программах лечения. В контрольной группе при самостоятельной лучевой терапии 4-6 месяцев, при комбинированном лечении 7-11 месяцев.

Ключевые слова: нейтронная терапия, метастазы в головной мозг, паллиативное лечение

Түйіндемe. ЧЕЛЯБИ ОБЛЫСТЫҚ ОНКОЛОГИЯ ЖӘНЕ ЯДРОЛЫҚ МЕДИЦИНА КЛИНИКАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ ДЕРЕКТЕРІ БОЙЫНША БАС МИЫНЫҢ МЕТАСТАТИКАЛЫҚ ІСІКТЕРІН ПАЛЛИАТИВТІК ЕМДЕУДЕ БІРІКТІРІЛГЕН ФОТОНДЫ-НЕЙТРОНДЫ ТЕРАПИЯНЫ ҚОЛДАНУ МҮМКІНДІГІ. Г.Г.Бобкова, А.В.Важенин, И.А.Важенин. Біріктірілген емдеу бағдарламаларындағы стандартты фотонды сәулелік терапияның (153 пациент) және фотонды-нейтрондық терапияның (24 пациент) алыс нәтижелері талданды. Бас миының метастазалары жататын радиорезистентті қатерлі ісіктер кезінде паллиативті біріктірілген бағдарламалар аясында тығыз иондаушы сәулелерді қолдану өмір сүру өмір сапасын жоғарылатады және ұзақтығын арттырады. Емдеудің барлық бағдарламаларында біріктірілген фотонды-нейтронды терапияны қолдану кезінде тірі қалу 10-24 айды құрады. Бақылау тобында дербес сәулелік терапия кезінде 4-6 ай, аралас емдеу кезінде 7-11 айды құрады.

Түйін сөздер: нейтронды терапия, бас миына метастаза, паллиативті емдеу

Summary. RESULTS OF COMBINED PHOTON-NEUTRON THERAPY IN THE PALLIATIVE TREATMENT OF METASTATIC BRAIN TUMORS ACCORDING TO CHELYABINSK REGION CLINICAL ONCOLOGICAL DISPENSARY. G.G.Bobkova, A.V.Vazhenin, I.A.Vazhenin. Analyzed by long-term results of standard radiation therapy (153 patients) and the combined photon-neutron therapy (24 patients) in the combined treatment programs. Using densely palliative radiation in the combined programs with radioresistant tumors, which include brain metastases, prolongs and improves life quality. Survival rate in the combined photon-neutron therapy 10-24 months in all treatment programs. In the control group with standard radiation therapy 4-6 months, after the combined treatment of 7-11 months.

Keywords: neutron therapy, brain metastases, palliative treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Метастазы в головной мозг составляют 20-30% всех интракраниальных новообразований и не менее 8% от общего числа опухолей и эти цифры продолжают увеличиваться [1,2,3]. Онкологические больные с метастатическим поражением головного мозга представляют собой один из самых тяжелых контингентов лиц в системе онкологической службы [4]. С появлением современных ме-

тодов обследования, роста числа злокачественных опухолевых заболеваний, увеличение продолжительности жизни онкологических больных и, как следствие, повышение вероятности метастазирования стало ясно, что в настоящее время заболеваемость вторичными опухолями ЦНС составляет около 14 на 100 тысяч населения в год, т.е. превосходит заболеваемость первичными опухолями ЦНС в 5-10 раз [5,6]. По данным статистических исследований, проведенных в США и Европе,

прижизненная диагностика метастазов в общей популяции онкологических больных составляет 13-20%, а смертность от вторичного опухолевого поражения ЦНС достигает 70 000 ежегодно [7]. По данным аутопсии от 24 до 45% всех больных раком, имеют интракраниальные метастазы [8]. Нередко на момент осмотра данные пациенты имеют тяжелое общее состояние с угрозой развития смертельных для жизни осложнений, как со стороны организма, так и центральной нервной системы, низкий показатель качества жизни, нередко требуют экстренной госпитализации и незамедлительного лечения. Согласно общестатистическим данным, медиана продолжительности жизни больных, не получающих лечения не превышает 1 месяц, при любом сочетании возможных методов лечения в среднем продолжительность жизни составляет 8-12 месяцев [6,7]. Порог двухлетней выживаемости преодолевают только 8%, а 5-летняя выживаемость около 2% [9,10]. Качество жизни пациентов в течении всего этого периода времени в существенной степени зависит от выбранной тактики лечения.

Лечение больных с метастазами в головном мозге предусматривает междисциплинарный подход с обсуждением плана лечения онкологом, нейрохирургом, химиотерапевтом и радиологом. В настоящее время при лечении таких пациентов широко используются открытые нейрохирургические вмешательства, лучевая терапия, стереотаксическая радиохирургия и химиотерапия.

Причиной неудач лучевого лечения опухолей в ряде случаев является относительная резистентность новообразования к излучениям с низкой линейной передачей энергии, невозможность подведения к опухоли необходимой дозы из-за риска повреждения нормальных окружающих тканей [11,12]. Радикально улучшить геометрические параметры распределения дозы, увеличить повреждающий эффект облучения возможно с помощью использования пучков ядерных частиц [13,14,15]. Почти все такие частицы слабо рассеиваются в тканях перед мишенью, имеют четкий определенный пробег, малое поперечное рассеяние пучка, линейные передачи энергии возрастают по мере проникновения и достигают максимума на определенной глубине, что особенно актуально при лечении метастатических опухолей головного мозга. В настоящее время для лучевой терапии используются протоны, ионы углерода и нейтроны [13].

Принципиальным отличием нейтронной терапии от традиционных видов излучения является наличие радиобиологических преимуществ, по-

зволяющих с успехом использовать ее в тех клинических ситуациях, где фотоны или электроны малоэффективны [14,12]. К основным преимуществам относятся: слабая зависимость действия от насыщения клеток кислородом и фазы клеточного цикла, высокая эффективность повреждающего действия на клеточные мишени (большинство повреждений ДНК двухнитевые).

Нейтронная терапия в мире проведена более чем 30000 больных [13]. Уже доказана высокая эффективность использования нейтронов для лечения больных различными видами сарком, опухолями головы и шеи, молочной железы, легкого, другими новообразованиями [16].

Несмотря на достаточно большой объем проведенных исследований, вопрос о роле и месте дистанционной нейтронной терапии (а также фотонно-нейтронной терапии) в лечении больных с опухолями мозга остается в достаточной степени открытым.

В Уральском центре нейтронной терапии г. Снежинске на генераторе НГ-12И получают высокоэнергетический пучок нейтронов с энергией 10,2МэВ, который обладает высокой проникающей способностью – глубина половинного ослабления дозы нейтронного пучка находится на глубине 9 см [1,10]. Это уникальная особенность нам дала возможность впервые провести такое исследование в РФ.

Цель: улучшение качества жизни и непосредственных результатов лечения больных с метастатическим поражением головного мозга с применением в терапевтических программах пучков быстрых нейтронов $E = 10.2\text{МэВ}$.

Задачи: изучить непосредственные и отдаленные результаты эффективности сочетанной фотонно-нейтронной терапии в лечении метастатических опухолей головного мозга и сравнить полученные результаты с группой пациентов получивших стандартную лучевую терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ выживаемости пациентов с метастатическим поражением головного мозга, которые получили лечение с 1997г. по 2015г. в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере. Все пациенты распределены на 2 группы: группа больных, получивших курс сочетанной фотонно - нейтронной терапии (I) и группа больных, получившие только фотонную терапию (II). Пациенты первой группы получали курс нейтронного облучения с 1999 по 2015гг на базе Уральского центра нейтронной терапии в г.Снежинске. Применялся режим мультифракционирования с РОД 0,3Гр 2 раза

в день с интервалом 4 часа до СОД 2,4Гр (ОБЭ соответствует 14,4 Гр гамма-излучения). Курс фотонной лучевой терапии пациенты в двух группах с 1997 по 2009гг получали на гамма-терапевтических установках «АГАТ – Р», «РОКУС – АМ», «THERATRON – ELLIT 80» и «EQUINOX» в онкологическом диспансере с РОД 2 и 3Гр до СОД 30-60Гр на базе Челябинского областного клинического онкологического диспансера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ Всего в исследование включено 24 пациента, вместе с группой контроля (II) общее количество состави-

ло 177 пациента. 53 пациентам проведен паллиативный курс, 61 пациенту проведен радикальный курс лучевой терапии, комбинированное лечение проведено 26 пациентам, комплексное лечение - 29 пациентам. В 37 случаях лучевое лечение прекращено на дозе 10-30Гр, в связи с ухудшением состояния. Медиана возраста больных в группах была 56 лет, с колебаниями значения в широком диапазоне от 30 до 79 лет (рисунок 1). Отношение мужчин к женщинам в среднем составило 3:1 в двух группах. Значимых различий между группами I и II не отмечено (рисунок 2).

возраст

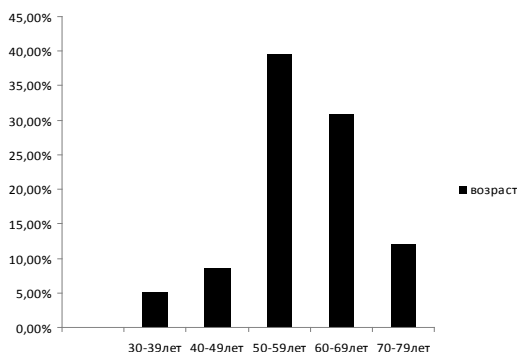


Рисунок 1 – Распределение по возрасту

В I группе метастатическое поражение головного мозга при раке легкого отмечено у 12 пациентов (50%); при раке молочной железы – 10 (41,6%), при раке сигмовидной кишки – 2 (8,3%). Во II группе отмечено при раке легкого 57 пациентов (37,2%); при раке молочной железы

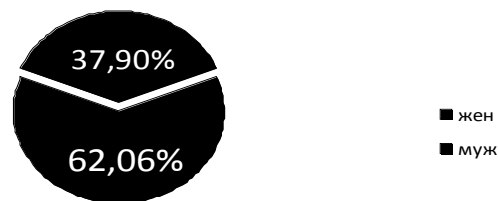


Рисунок 2 – Распределение по полу

– 40 пациентов (26,1%), без первичного очага 33 пациентов (21,5%), при опухолях желудочно-кишечного тракта – 14 пациентов (9,1%), при опухолях мочеполовой системы 8 пациентов (5,2%), при неходжкинской лимфоме 1 пациент (0,6%) (таблица 1).

Таблица 1 - Определение первичного очага

Основная группа	Первичный очаг	Контрольная группа
50%	Легкое	37,2%
41,6%	Молочная железа	26,1%
8,3%	Желудочно-кишечный тракт	9,1%
-	Без выявленного первичного очага	21,5%
-	Мочеполовая система	5,2%
-	Неходжкинская лимфома	0,6%

В зависимости от локализации метастазов в головном мозге пациенты распределились следующим образом:

I группа: левая височная доля - 41,6% (10 пациентов), левая лобно-теменно-височная доля – 25% (6 пациентов), правая височная доля – 16,6% (4 пациентов), левая лобная доля – 8,3% (2 пациентов), ствол головного мозга – 8,3% (2 пациентов).

Соответственно во II группе: левая лобная

доля – 16,3% (25), левая височная доля – 23,5% (36), левая лобно-теменная доля - 11,7% (18), левая лобно-теменно-височная доля – 6,5% (10), правая височная доля - 6,5% (10), правая лобно-теменно-височная доля - 7,1% (11), правая теменная доля - 6,5% (10), ствол головного мозга – 21,5% (33).

Также по возможности была определена глубина залегания метастаза в головной мозг. В основной группе до 5см – 1 пациент, 6 см – 3 пациента, 7 см – 10 пациентов (таблица 2).

Таблица 2 - Глубина залегания метастазов

Анатомическая локализация	Глубина залегания мишени	Количество пациентов
Левая височная доля	7 см	3
Левая лобная доля	6 см	3
Левая лобно-теменная	7 см	4
Левая теменная	6,5 см	3
Правая затылочно-теменная	5 см	2
Правая теменная	7 см	1
Левая затылочно-теменная	5 см	2
Затылочная	7 см	3

В I группе в 80% случаев имелось морфологическое подтверждение первичного очага, в 20% выявлены отдаленные метастазы в головной мозг при невыявленном первичном очаге. Во II группе соответственно 78,5% и

21,5% (рисунок 3). Одиночное поражение в I группе имело место у 15 пациентов (62,5%) и до двух очагов у 9 (37,5%). В контрольной группе одиночное поражение у 39,2%, до двух очагов 13%, больше трех 47,8% (таблица 3).

Таблица 3 - Распределение метастазов по количеству

Количество метастазов в головном мозге	Основная группа	Контрольная группа
Солитарный метастаз	15 пациентов (62,5%)	60 пациентов (39,2%)
До 2-ух метастазов	9 пациентов (37,5%)	20 пациентов (13%)
До 3-ех метастазов	-	73 пациента (47,8%)

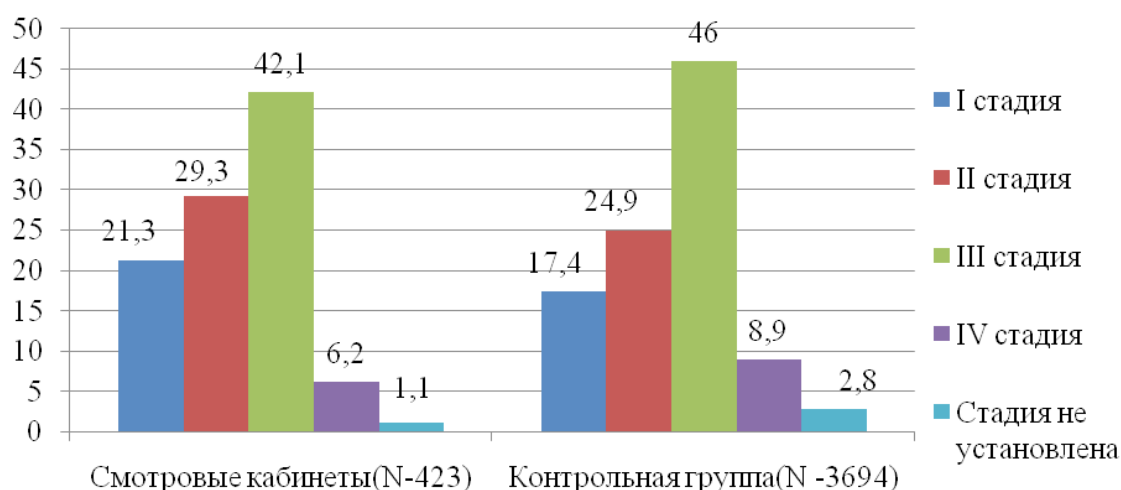


Рисунок 3 - Морфологическое исследование первичного очага

В исследуемой группе отдаленные метастазы в головном мозге выставлены у 13 (41,6%) пациентов. У 11 (45,3%) пациентов в процессе лечения первичного очага отмечено прогрессирование. В группе контроля соответственно у 45 (29,4%). При этом после комплексного лечения у 31 (20,2%), после комбинированного лечения у 23 (43,3%), в процессе лечения первичного очага от-

мечено прогрессирование у 54 (35,3%). В процессе лечения в I и II группе проводилась дегидратационная терапия.

Результат при анализе отдаленных результатов лечения в 2-х группах нами получены следующие данные:

У всех закончивших лечение достигнуто клинически улучшение. Эффект оценивался по ди-

намике неврологических симптомов, по данным КТ или МРТ (рисунок 4). Динамика неврологических симптомов в конце лучевой терапии в I и во II группе: полная регрессия 48 (27%) , частичная 106 (59,8%), стабилизация или прогрессирование наблюдались 23 (12,9%). Выживаемость пациентов при применении СФНТ (I группа) составила 10-24 месяца во всех программах лечения. Эффективность облучения в I группе: полная регрессия

отмечена 3 (12,5%), стабилизация – 12 (50%), прогрессирование - 7 (29,1%), не оценены – 2 (8,3%). Во II группе при самостоятельной лучевой терапии составила 4-6 месяцев, при комбинированном лечении 7-11 месяцев. Причины летальных исходов обусловлены прогрессированием неврологических симптомов, прогрессированием экстракраниальных метастазов и неврологических симптомов.

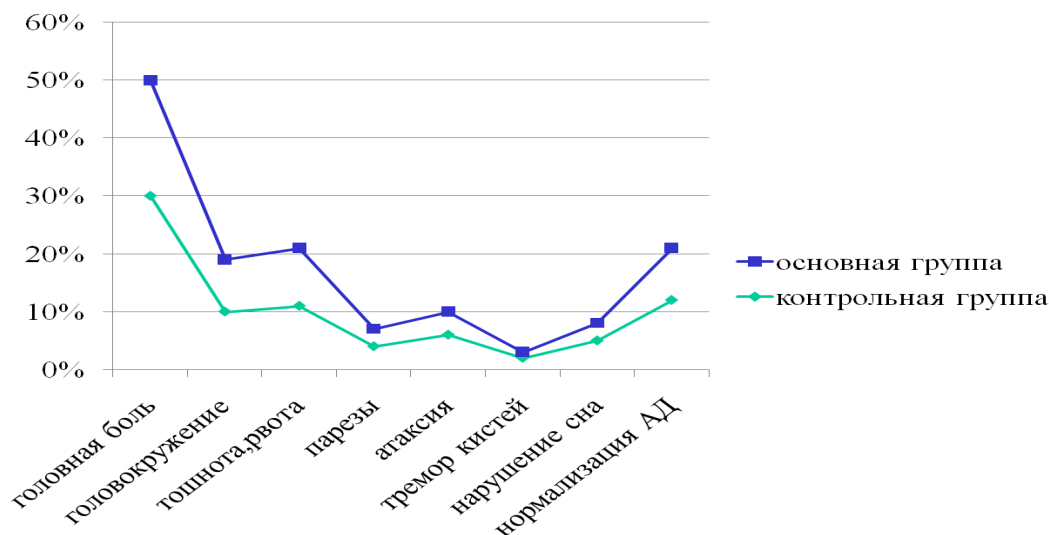


Рисунок 4 - Динамика неврологических симптомов

Учитывая, положительные результаты проведенного исследования мы можем сделать заключение, что применение нейтронной терапии в паллиативных программах лечения при метастазах в головной мозг эффективно и можно использовать в повседневной практике Челябинского окружного клинического онкологического диспансера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Применение стандартной лучевой терапии и СФНТ при метастазах в головной мозг позволяет улучшить качество жизни более чем в 70% случаев заболевания в двух исследуемых группах.

2) Доказано, что применение сочетанной фотонно-нейтронной терапии различных программах лечения метастазов в головной мозг увеличивает продолжительность жизни от 10 – 24 месяцев.

3) Регресс неврологических симптомов на 15% выше в группе, где применялась сочетанная фотонно-нейтронная терапия, чем при стандартной лучевой терапии.

4) Необходима дальнейшая разработка новых схем в паллиативных программах лечения метастазов в головной мозг с применением быстрых нейтронов с E 10,2Мэв.

5) Полученные в процессе исследования положительные результаты могут быть экстраполи-

рованы для лечения метастатического рака других локализаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин М.Б., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Костеников Н.А., Зайцева А.Ю. Комплексная диагностика метастатического поражения головного мозга Медицинская визуализация №3 2004 г.
2. Константинова М.М. Лекарственная терапия солидных опухолей с метастазами в головном мозге Современная онкология том 08/№ 4/2006г.
3. Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES. et al. //Long-term survival with metastatic cancer to the brain//Med Oncol. Nov; 17(4):279-86, 2000г.
4. Сидоренко Ю., Григоров С Айрапетов К., Атмачиди Д., Кавицкий С., Сақун П., Романовский А. Хирургическое лечение олигометастатического поражения головного мозга Материалы IV Съезда нейрохирургов России (Москва 18-22 июня 2006 г.). М., 2006. 217.
5. Карахан В.Б., Семенова Ж.Б., Брюховецкий А.С., Фу Р.Г., Крат В.Б. Метастатические опухоли мозга; заседание №504 2004г.
6. Б.И. Сафаров Метастазы опухолей в головной мозг: Дис. Канд. Мед. Наук. СПб., 2004г.

7. Gavrilovic I., Posner J.//Brain metastasis: epidemiology and pathophysiology//*J Neuro-Oncology* 75:5-14; 2005г.
8. Brem S., Panatier J.G.//An era of rapid advancement: diagnosis and treatment of metastatic brain cancer//*Neurosurgery (Suppl)*; vol. 57 (5) November 2005).
9. Магда Э.П., Литвин В.И., Кандиев Я.З.// *Применение нейтронов в онкологии.* - Томск, 1998. – С.72.
10. Костылев В.А., Наркевич Б.Я. *Медицинская физика* Москва 2008 с 136-137.
11. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С. *Андронная терапия злокачественных новообразований Вместе против рака № 3 2005г.*
12. Мардынский Ю.С. *Нейтроны в дистанционной лучевой терапии злокачественных новообразований / Ю.С.Мардынский, И.А.Гулидов //* *Вопр. онкологии.* - 1993. - Т.39, N4/6. - С.153-161.
13. *Быстрые нейтроны в онкологии / под ред. Л.И.Мусабаевой.* – Томск: Изд-во НТЛ, 2000. - 188 с.
14. Мардынский Ю.С. *Быстрые нейтроны реактора в лечении злокачественных новообразований / Ю.С.Мардынский, И.А.Гулидов, А.С.Сысоев //* *Вопр. онкологии.* - 1997. - Т.43, N5. - С.515-518.
15. Мунасипов З.З. *Организация и методика высокоэнергетической фотонно-нейтронной терапии при лечении некоторых форм злокачественных новообразований: дис. канд. мед. наук / З.З.Мунасипов – М., 2003. – 127 с.*
16. Важенин А.В., Рыкованов Г.Н. *Уральский центр нейтронной терапии: История создания, методология, результаты работы. Москва 2008 с 15-27.*
-

УДК 616.12-008.331

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ИШЕМИЧЕСКОМУ ИНСУЛЬТУ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ КАЗАХСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

А.УДЖОЛДАСБЕКОВА

РГП «Больница Медицинского Центра УДП РК»

г. Астана, Республика Казахстан

Аннотация. У больных артериальной гипертонией казахов изучены влияния генов-кандидатов развития ишемического инсульта. Полиморфизм гена PAI-1 и гена FBG играют важную роль в развитии ишемического инсульта у больных артериальной гипертонией, проживающих в Казахстане.

Ключевые слова: артериальная гипертония, мутантные генотипы, анализ маркеров

Түйіндеме. ҰЛТЫ ҚАЗАҚ ТҰЛҒАЛАРДЫҢ ҚАН ҚЫСЫМЫ АУРУЫНЫҢ ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТКЕ БЕЙІМДІЛІГІНІҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ МАРКЕРЛЕРІ. Ә.Ө.Жолдасбекова. Қазақтардың артериалды гипертониямен ауыратын науқастарда ишемиялық инсульттің дамуына кандидат-гендердің әсері зерттелді. PAI-1 генінің және FBG генінің полиморфизмі Қазақстанда тұратын артериалды гипертониямен ауыратын науқастарда ишемиялық инсульттің дамуында маңызды рөл атқарады.

Түйін сөздер: артериалды гипертония, мутантты генотиптер, маркерлерді талдау

Summary. MOLECULAR GENETIC MARKERS OF PREDISPOSITION TO ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF KAZAKH NATIONALITY. A.U.Dzholdasbekova. At patient's essential hypertrophy of Kazakhs are studied influences of genes-candidates of development of the ischemic stroke. Polymorphism of a gene PAI-1 and gene FBG play the important role in development of the ischemic stroke in patient's essential hypertension living in Kazakhstan.

Keywords: arterial hypertension, mutant genotypes, marker analysis

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение мозгового и коронарного кровообращения является одной из важнейших проблем современной медицины. Среди причин, способствующих развитию данной патологии, наиболее значимым следует отнести возраст, дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет, курение. Анализ эпидемиологических исследований показывает, что повышение уровня ряда факторов свертывания крови, таких как фибриноген, фактор VII свертывания крови, фактора Виллебранда, увеличение агрегационных свойств тромбоцитов, изменения содержания в крови компонентов фибринолитической системы являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда и ишемический инсульт [1,2]. Данные изменения в плазменном и тромбоцитарном звеньях гемостаза генетически детерминируются. Вклад мутационных повреждений генов в развитие артериальных тромбозов к настоящему времени однозначно не определен. Результаты работ, посвященных этому вопросу, носят противоречивый характер и в значительной степени зависят от этнических, половых и возрастных особенностей исследуемых популяций [3,4,5].

ЦЕЛЬ - изучение молекулярно-генетических основ развития предрасположенности к ишемическому инсульту у больных Артериальной гипертонией казахской национальности и выявление взаимодействий между генетическими и фенотипическими факторами риска данного осложнения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 120 лиц, казахской национальности, поступивших в кардиологическое отделение ННМЦ г. Астаны с диагнозом артериальная гипертония 2-3 степени, риск 2-4 степени. Средний возраст больных составил $47,0 \pm 0,7$ лет. В исследование не включались пациенты с клиническими проявлениями ИБС, симптоматические АГ, сахарный диабет, а также с признаками острых или обострение хронических воспалительных или инфекционных заболеваний. В контрольную группу были включены 80 практически здоровых лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, без отягощенной наследственности по вышеуказанному заболеванию, с нормальными показателям Эхо КГ, ЭКГ и нагрузочных проб.

В исследуемых группах был произведен забор крови из локтевой вены в объеме 5-10 мл в стерильные пластиковые пробирки, содержащие 100 мкл 0.5M ЭДТА рН8.0 в качестве антикоагу-

лянта. Собранная таким образом кровь замораживалась и хранилась при -20°C. ДНК выделяли из лейкоцитов крови стандартным фенол-хлороформным методом. При проведении аллель специфической ПЦР для определения гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) синтезированы праймеры, имеющие следующую структуру:

5'-AAGCTTTTACCATGGTAACCCCTGGT-3'

– общий 5' концевой праймер

5'-TGCAGCCAGCCACGTGATTGTCTAG-3'

– общий 3' концевой праймер

Для амплификации необходимого фрагмента гена FGB использовали два праймера: 5'-ATAGAATAGGGTATGAATTTG-3'

5'-GAACCATTTTATCATTTAAGC-3'

Исследование параметров системы гемостаза проводилось в лаборатории генетики с биохимической и иммунологической диагностикой НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК. Измерение показателей плазменного гемостаза (уровень β-фибриногена (β-ФГ), фактора Виллебранда (ФВБ), ингибитора активатора плазминогена – 1 (ИАП-1) проводили на автоматическом анализаторе Behring Coagulation Timer (BCT), с использованием реактивов, калибраторов, стандартных и контрольных материалов фирмы Behring, Германия.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 11.0. Наблюдаемое распределение генотипов проверяли на соответствие равновесия Харди-Вайнберга. Достоверность анализа частотного распределения аллелей и генотипов полиморфизма генов PAI-1, FGB оценивали с помощью критерия χ². Достоверность различий сравниваемых величин оценивали критериями Стьюдента и достоверными считали различия при P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди больных казахов артериальная гипертония I - II степени определялась у 101 (49,5%) пациентов, у 103 (50,5%) – артериальная гипертония III степени. По стратификации риска АГ – 25 (12,5%) пациентов имели риск 2 степени, 72 (35%) больных - риск 3 степени и 107 (52,5%) - риск 4 степени. Наличие в анамнезе перенесенного инсульта у 98 (48%) больных. У всех пациентов определяли гены коагуляционного каскада – ген ингибитора активатора плазминогена –1 (PAI-1) и ген β-фибриногена (FGB). Результаты однофакторного анализа встречаемости генотипов и аллелей гена PAI-1 (4G/4G, 4G/5G, 5G/5G) и гена FGB (GG, GA, AA) отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Однофакторный анализ связи гена PAI-1 и FGB с перенесенным в анамнезе ОНМК

Генотипы гена PAI-1	Нет связи с ОНМК		Есть связь с ОНМК		χ ² , P
	n	%	n	%	
4G/4G	18	52,9%	16	47,1%	χ ² =11,49 P=0,003
4G/5G	34	54,8%	28	45,2%	
5G/5G	0	0	24	100%	
Аллели					χ ² =10,82 P=0,001
4G	70	53,8%	60	46,2%	
5G	34	30,9%	76	69,1%	
Генотипы гена FGB					χ ² =13,99 P=0,001
GG	40	64,5%	22	35,5%	
GA	12	30,5%	28	70%	
AA	0	0	18	100%	χ ² =18,8 P=0,0001
Аллели					
G	92	88,5%	72	52,9%	
A	12	11,5%	64	47,1%	

У пациентов с отсутствием связи с ОНМК чаще встречается генотип 4G/4G, аллель 4G гена PAI-1 и генотип GG, аллель G гена FGB. Мутант-

ные генотипы 5G/5G и AA встречается исключительно у пациентов с перенесенным ОНМК и соответственно мутантные аллели 5G в 2 раза чаще,

а аллель А гена FGB в 4 раза чаще встречается в данной группе, различия статистически значимые ($\chi^2=11,49$, $P=0,003$ и $\chi^2=10,82$; $P=0,001$ соответственно; $\chi^2=13,99$, $P=0,001$ и $\chi^2=18,8$, $P=0,0001$, соответственно).

У больных АГ казахской национальности носительство аллели 5G и генотипа 5G/5G гена PAI-1 и аллели А, генотипа АА гена FGB повышает риск развития ишемического инсульта у больных артериальной гипертензией в данной этнической группе.

При обследовании 104 больных, перенесших ишемический инсульт и 156 лиц контрольной группы шотландцев выявлено, что аллель А полиморфного маркера G (-455) А гена FGB ассоциировался повышенным уровнем фибриногена плазмы крови и развитием инсульта в данной этнической группе [4]. Но у жителей Санкт-Петербур-

бурга данная зависимость среди больных, перенесших ишемический инсульт, не подтвердилась. Однако у пациентов с повторным инфарктом миокарда в молодом возрасте идет накопление частоты встречаемости мутантной аллели А гена FGB [3]. Неоднозначность результатов ассоциативных исследований полиморфизма длин рестрикционных фрагментов гена FGB предположительно может быть объяснена с позиций популяционных различий.

В связи с этим мы провели анализ средних значений показателей ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), фактора Виллибранда (ФВБ) и β -фибриногена (β -ФГ) с различными генотипами (4G/4G, 4G/5G, 5G/5G) гена PAI-1 генотипами - G/G, G/A, A/A гена FBG у больных АГ казахской национальности (таблица 2).

Таблица 2 – Связь генотипов гена PAI-1 и гена FBG с маркерами эндотелиального повреждения у больных АГ

Показатель		ИАП-1, ммоль/л		ФВБ %		β -ФГ, г/л	
4G/4G PAI-1 (1)		4,81±0,54		152,5±7,1		3,20±0,14	
4G/5G PAI-1 (2)		5,55±0,52		141,4±9,3		3,62±0,13	
5G/5G PAI-1 (3)		8,54±0,36		190,3±3,4		4,59±0,26	
G/G ген FBG (1*)		5,63±0,54		131,5±9,1		3,27±0,11	
G/A ген FBG(2*)		5,57±0,52		174,4±8,3		3,48±0,13	
A/A ген FBG(3*)		7,84±0,36		190,3±3,4		5,60±0,14	
P ₁₋₂	P* ₁₋₂	>0,05	>0,05*	>0,05	<0,05*	<0,05	<0,05*
P ₂₋₃	P* ₂₋₃	<0,05	<0,05*	<0,05	>0,05*	<0,05	<0,05*
P ₁₋₃	P* ₁₋₃	<0,05	<0,05*	<0,05	<0,001*	<0,05	<0,05*

Анализ маркеров эндотелиального повреждения у больных АГ, казахов по генотипам в группах - 4G/4G, 4G/5G, 5G/5G гена PAI-1 и генотипов - G/G, G/A, A/A гена FBG (таблица 2) показало, что уровень ИАП-1: наибольший уровень при генотипе 5G/5G - 8,54±0,36 ммоль/л и при A/A - 7,84±0,36 ммоль/л, что достоверно выше, чем при гомозиготном генотипах 4G/4G - 4,81±0,54 ммоль/л, G/G - 5,63±0,54 и гетерозиготном 4G/5G - 5,55±0,52 ммоль/л, G/A- 5,57±0,52 ммоль/л ($P<0,05$). Больные АГ с гомозиготным генотипом 5G/5G, A/A имели наибольшие показатели ФВБ (190,3±3,4 %, 190,3±3,4%), что достоверно выше в сравнении с гетерозиготным (4G/5G, G/A) и гомозиготным по 4G-аллели (4G/4G) и по G-аллели (G/G): ФВБ (141,4±9,3% и 152,5±7,1%, соответственно, $P<0,05$ и 174,4±8,3%, 131,5±9,1%, соответственно,

$P<0,05$). Уровень фибриногена был наибольшим при генотипах 5G/5G гена PAI-1 и A/A гена FBG, что достоверно выше в сравнении с гетерозиготами (4G/5G, G/A) и гомозиготами по 4G-аллели (4G/4G) и по G-аллели (G/G) ($P<0,05$).

Влияние полиморфного маркера 4G(-675)5G гена PAI-1 на уровень ИАП-1 в плазме крови было подтверждено во многих исследованиях [5,6]. Генетическое влияние на активность ИАП-1 плазмы крови чаще обнаруживается у представителей северной и центральной Европы в отличие от жителей южной Европы [7]. В итальянской популяции обнаружена четкая взаимосвязь между повышенным уровнем ИАП-1 плазмы крови и генотипом 4G/4G. Носители этого генотипа в основном были мужского пола, страдали АГ [8].

У носителей генотипа 4G/4G достоверно

выше оказался уровень ИАП-1 и фибриногена плазмы крови, по сравнению с гомозиготами по аллели 5G. Помимо этого, *in vitro* показана повышенная цитокин стимулированная транскрипция гена у носителей аллели 4G по сравнению с носителями аллели 5G [9].

Наши результаты не противоречат литературным данным, а подтверждают их. Нами выявлена взаимосвязь генотипа 5G/5G и аллели 5G гена PAI-1 и генотипа AA, аллели A гена FGB с достоверно повышенным уровнем ИАП-1 и фибриногена плазмы крови у больных АГ казахской национальности. Наши данные совпадают с результатами японских исследователей, где было показано, что аллель 5G ассоциирует с более высокой активностью ИАП-1, в сравнении с аллелью 4G у больных ИБС японской популяции [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установленная взаимосвязь повышенных уровней ИАП-1 и β -фибриногена плазмы крови у носителей мутантной аллелей 5G гена PAI-1 и A гена FGB свидетельствуют о снижении фибринолитической активности крови и повышении риска тромбообразования у больных казахской национальности с артериальной гипертонией.

2. Носительство мутантных аллелей 5G полиморфизма 4G(-675)5G гена PAI-1 и мутантного аллеля A гена FGB являются генетическими маркерами риска развития ишемического инсульта у больных казахов с артериальной гипертонией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Проблемы гематологии. 1996. №3. С.3-15.
2. Харрингтон С., Макги Дж. Молекулярная клиническая диагностика: Методы: Пер. с англ. М.: Мир, 1999.
3. Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. и др. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в Северо-западном регионе

России. // Кардиология.- 2007.- №7.- С.29-34.

4. Lee A.L., Lowe G.D.O., Woodward M. et al. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudicating, coronary heart disease, and family history: the Scottish heart Health Study// Br. Heart J., 1999; V.69, P.338-342.

5. Eriksson P., Kallin B., van't Hooft F.M., Bavenholm P., Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with myocardial infarction//Proc. Natl. Acad. Sci.-1995.- V.92.-P.1851-1855.

6. Gardemann A., Lohre J., Katz N., Tillmanns H., Hehrlein F.W., Haberbosch W. The 4G/5G genotype of the plasminogen activator inhibitor 4G/5G gene polymorphism is associated with coronary atherosclerosis in patients at high risk for this disease// Thromb. Haemost.-1999.-V.82.-P.1121-1126.

7. Bursotta F., Di Castelnuovo A., Amore C. et al. 4G/5G promoter PAI-1 gene polymorphism is associated with plasmatic PAI-1 activity in Italians: a model of gene-environment interaction. Thromb. Haemost.-1998.-V.79.-P.354-358.

8. Anderson JL, Muhlestein JB, Habashi J, Carquist JF, Bair TL, Elmer SP, Davis BP. Lask of association of a common polymorphism of the plasminogen activator inhibitor – 1 gene with coronary artery disease and myocardial infarction.// J Am Coll Cardiol 1999 Nov 15;34(6):1778-83.

9. Dawson S., Hamsten A., Wiman B., Henney A., Humphries S. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity// Arterioscler. Thromb.-1991.- V.11.-P.183-190.

10. Matsubara Y, Murata M, Isshiki I, Watanabe R, Zama T, Watanabe G, Watanabe K, Ikeda Y. Genotype frequency of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism in healthy Japanese males and its relation to PAI-1 levels.// Int J Hematol 1999 Jan; 69(1):43-7.

УДК 618.14-006

ВКЛАД СМОТРОВЫХ КАБИНЕТОВ В УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, ЧЕЛЯБИНСКАЯ ОБЛАСТЬ, 2005-2015ГГ.)

А.Г.БОЧКОВА², А.С.ДОМОЖИРОВА^{1,2}, И.А.АКСЁНОВА^{1,2}

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г.Челябинск, Россия

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Челябинск, Россия

Аннотация. Впервые представлены индикативные показатели работы женских смотровых кабинетов Челябинской области за существенный промежуток времени (2005-2015гг.), а также исчислены показатели наблюдаемой (НВ) и скорректированной выживаемости (СкВ) больных раком шейки матки с учетом стадии заболевания, возраста заболевших, гистологических форм и обстоятельств выявления опухолей по материалам базы данных популяционного ракового регистра (ПРР) Челябинской области.

Ключевые слова: вторичная профилактика, выживаемость, злокачественные новообразования шейки матки, популяционный раковый регистр, смотровые кабинеты

Түйіндеме. ЖАТЫР МОЙНЫ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР СУРУ КӨРСЕТКІШТЕРІН ЖАҚСАРТУДАҒЫ ҚАРАУ КАБИНЕТТЕРІНІҢ ҮЛЕСІ (ПОПУЛЯЦИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ, ЧЕЛЯБИ ОБЛЫСЫ, 2005-2015ЖЖ.). А.Г.Бочкова, А.С.Доможирова, И.А.Аксёнова. Осы жұмыста алғаш рет Челябин облысының әйелдерді қарау кабинеттері жұмысының индикативтік көрсеткіштері ұсынылды (2005-2015жж.), сондай-ақ, Челябин облысының популяциялық рак регистрінің (ПРР) деректер қорының материалдары бойынша ауру сатысын, ауырғандардың жасын, гистологиялық түрлерін және ісіктерді анықтау жағдайларын ескере отырып жатыр мойны обырымен ауыратын науқастардың бақылаудағы (НВ) және түзетілген тірі қалу (СкВ) көрсеткіштері есептелді.

Түйін сөздер: екінші реттік профилактика, тірі қалу, жатыр мойнының қатерлі ісіктері, популяциялық обыр регистрі, қарау кабинеттері

Summary. CONTRIBUTION OF VIEWING CABINETS TO IMPROVE THE INDICATORS OF SURVIVABILITY OF PATIENTS WITH malignant neoplasms of the uterus neck (POPULATION STUDY, CHELYABINSK REGION, 2005-2015 y.). A.G. Bochkova, A.S.Domozhirova, I.A.Aksyonova. In this paper, for the first time, indicative performance indicators of female examination rooms of the Chelyabinsk region for a significant period of time (2005-2015) are presented, and the observed (NB) and adjusted survival rates (SCV) of patients with cervical cancer are calculated taking into account the stage of the disease, the age of the sick, histological forms and circumstances of detecting tumors based on the data of the population cancer registry (PRR) of the Chelyabinsk region.

Keywords: secondary prevention, survival, malignant neoplasms of the cervix, population cancer registry, examination rooms

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня ЗНО являются причиной почти каждой шестой смерти в мире. Ежегодно раком болеет более 14 миллионов человек, и ожидается, что к 2030 г. эта цифра превысит 21 миллион [1]. ВОЗ и международное сообщество сформулировали задачи по сокращению числа подобных преждевременных смертей на 25% к 2025 г. и на треть к 2030 г. [2].

Бесспорным лидером в структуре онкологической заболеваемости у женщин в РФ являются ЗНО органов репродуктивной системы. За пери-

од с 2005 по 2015 гг. прирост абсолютного числа заболевших в РФ злокачественными опухолями женской репродуктивной системы составил 29 881 человек (33%), из них к числу наиболее социально-значимых проблем в различных странах мира и РФ относятся злокачественные новообразования шейки матки. По данным проекта GLOBOCAN в 2012г. в мире было выявлено 527 600 новых случаев ЗНО шейки матки [3,4].

Ежегодно в России регистрируется более 16 тыс. новых случаев злокачественных опухолей шейки матки, прирост абсолютного числа забо-

левших за 10 летний период составил 28%. В возрастной группе 15–39 лет доля рака шейки матки была максимальной (22,3%), в 40–54 года - 10% (второе ранговое место после рака молочной железы). По прогнозам специалистов, к 2020г. рост заболеваемости и распространенности ЗНО ШМ составит 40%, а в экономически развитых странах - 11% [5].

Совершенствование методов лечения больных раком шейки матки за последние 20 лет «стоило» порядка 30-40 млрд. долларов, и разрыв между эффективностью лечения и его стоимостью все больше увеличивается.

Несмотря на то, что профилактические осмотры играют значительную роль в диагностике опухолей шейки матки (выявляется активно 37,4% заболевших в России), за последние 10 лет доля больных, выявленных при их проведении, увеличилась всего на 10%.

В последнее десятилетие ЗНО шейки матки в структуре онкологической заболеваемости у женщин по данным ПРР Челябинской области стабильно занимает 6-е ранговое место (в 2015г. - 5,0%). Ежегодно в Челябинской области раком шейки матки заболевает в среднем более 370 человек, а умирает - 175. За период с 2005г. по 2015г. прирост абсолютного числа заболевших ЗНО шейки матки по Челябинской области оказался равным 28,1% и составил в 2015г. 442 случая (в РФ - 16 710 случаев, прирост показателя на 29,3%). Пик заболеваемости пришелся на возрастную группу женщин 40-44 лет (56,6 на 100 тыс. населения), для сравнения - в 2005г. пик заболеваемости приходился на женщин менопаузального возраста - 50-54 лет (36,5 на 100 тыс. населения), т.е. более чем за 10-летний период времени прослеживается заметное «омоложение» контингента заболевших на 10 лет.

За период 2005-2015гг. в Челябинской области наблюдается рост заболеваемости ЗНО шейки матки в возрастных группах 35-39 лет, 40-44 и 55-59 лет в 1,8 раз, а с 2012г. единичные случаи заболеваемости злокачественными опухолями шейки матки стали регистрироваться у девочек-подростков, что, несомненно, представляет потенциальную угрозу для их трудоспособного и репродуктивного потенциала в будущем.

Смертность от злокачественных опухолей шейки матки в мире составляет порядка 270 тыс. случаев в год, из них более 85% смертей приходится на страны с низким и средним уровнем доходов, к числу которых относится и РФ [2].

По уровню смертности женского населения от злокачественных опухолей шейки матки Челябинская область в 2015г. заняла 24 место из 85 субъектов РФ (стандартизованный показатель

6,46 на 100 тыс. населения).

Важным показателем качества ранней диагностики онкопатологии является доля злокачественных новообразований, выявленных на ранних стадиях от общего числа всех выявленных случаев рака. Удельный вес больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО шейки матки, выявленных в I-II стадиях опухолевого процесса, по Челябинской области с 2005 по 2015гг. не превышает 50% и равняется в среднем 46,1%, тогда как по РФ этот показатель в среднем составляет 60,4%.

Применительно к РФ, где до сегодняшнего времени нет четко организованной программы скрининга рака шейки матки, вакцинация против ВПЧ не входит в национальный календарь прививок, возраст начала и окончания цитологического скрининга, его периодичность четко не оговорены и носят рекомендательный характер, большая роль в предупреждении случаев ЗНО шейки матки отводится не врачам женских консультаций, а работникам первичного звена здравоохранения – сотрудникам смотровых кабинетов.

Созданная в начале 1960-х годов мощная сеть смотровых кабинетов, не раз доказывала свою высокую результативность в активном выявлении злокачественных новообразований, в частности удельный вес активно выявленных случаев ЗНО шейки матки среди всех зарегистрированных больных достигал 40% [6].

Основными задачами смотрового женского кабинета являются проведение профилактического осмотра всех женщин старше 18 лет, обратившихся впервые в течение года в амбулаторно-поликлиническое учреждение в целях выявления хронических, предопухолевых и опухолевых заболеваний на ранних стадиях.

ЦЕЛЬ

Оценить результативность работы женских смотровых кабинетов Челябинской области, в улучшении показателей наблюдаемой и скорректированной выживаемости больных со злокачественными новообразованиями шейки матки за 2005-2015гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлены сведения ПРР Челябинской области за период 2005-2015гг. о 4117 случаях злокачественных новообразований шейки матки, из которых 423 случая (основная группа) были выявлены активно в смотровых кабинетах Челябинской области, а оставшиеся 3694 – при других обстоятельствах, таких как: самообращении граждан, диспансеризации и др. На основе базы данных ПРР Челябинской области впервые осуществлены расчеты показателей

кумулятивной наблюдаемой и скорректированной выживаемости больных со злокачественными новообразованиями шейки матки с учетом возраста, стадии заболевания, гистологической структуры опухоли и обстоятельств выявления.

Расчёты показателей выживаемости проведены по классическим методам анализа данных на популяционном уровне.

Первичные материалы в исследовании были отобраны из отчетов о работе смотровых кабинетов учреждений здравоохранения муниципальных образований Челябинской области и базы данных ПРР Челябинской области за период 2005-2015гг. Учреждения здравоохранения муниципальных образований Челябинской области предоставляют сводные отчеты (ежеквартальная, полугодовая, годовая форма) о работе смотровых кабинетов в ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ на бумажном и электронном носителях в соответствии с Formой отчета о работе СК и показателями оценки работы СК, утвержденными Приказом Министерства здравоохранения Челябинской области от 27.08.2010 №1129 «Об организации работы смотровых кабинетов в учреждениях здравоохранения Челябинской области», являющегося усовершенствованной формой предыдущего приказа №61 «О мерах по совершенствованию работы смотровых кабинетов» от 16.02.2005г.

В первую группу (основная) вошли 423 боль-

ных, диагноз злокачественного новообразования которых был активно выявлен в СК Челябинской области, вторая группа (контрольная) – 3694 больных, диагноз злокачественного новообразования которых был выявлен при других обстоятельствах, а именно – при прохождении диспансеризации взрослого населения, при самостоятельном обращении к врачу, врачами женских консультаций, в эту же группу вошли все неизвестные случаи обстоятельств выявления онкопатологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ежегодно в женских кабинетах осматривается около 450 тыс. женщин, при этом удельный вес лиц женского пола, осмотренных в смотровых кабинетах области от числа, впервые обратившихся в поликлинику в 2010-2014 гг., в среднем составляет 60,5% и лишь в 2015г. отмечен прирост данного показателя на 12%, т.е. 72%.

В основной группе превалировало число больных с локализованным опухолевым процессом - общее число больных с I-II стадией заболевания составило 50,6% против 42,3% в группе контроля, что является вполне закономерным и ожидаемым явлением, т.к. 3069 человек (83%) из 3694 больных контрольной группы обратились на прием к специалисту самостоятельно с уже имеющимися на момент осмотра жалобами, что в большинстве случаев указывает на местно распространенный характер заболевания (рис.1).

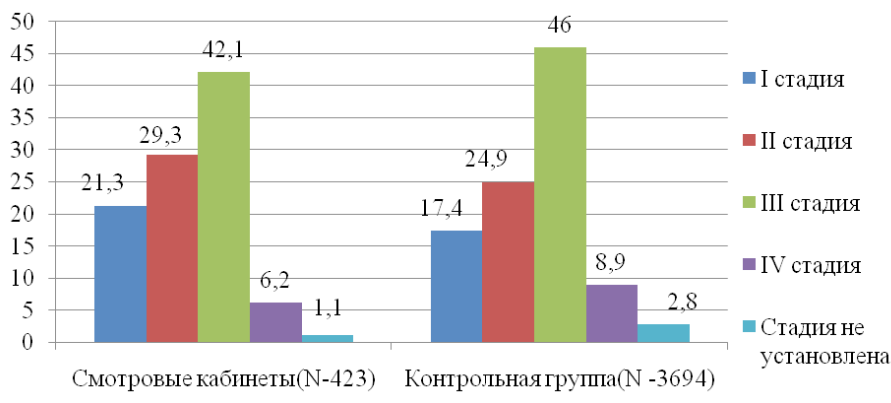


Рисунок 1 - Распределение больных ЗНО шейки матки с учетом стадии заболевания в основной и контрольной группах (%)

Вместе с тем, при статистическом анализе данных по возрастным периодам в 2-х исследуемых группах достоверных различий не найдено ($p < 0,05$), что подтверждает их однородность по данному прогностическому фактору. Рейтинговые места распределения больных с учетом возраста

в обеих группах были идентичными, наибольший удельный вес заболевших пришелся на возрастную группу женщин 40-59 лет (49,9% и 47,8% соответственно), т.е. лиц пре- и менопаузального возраста (рис.2).

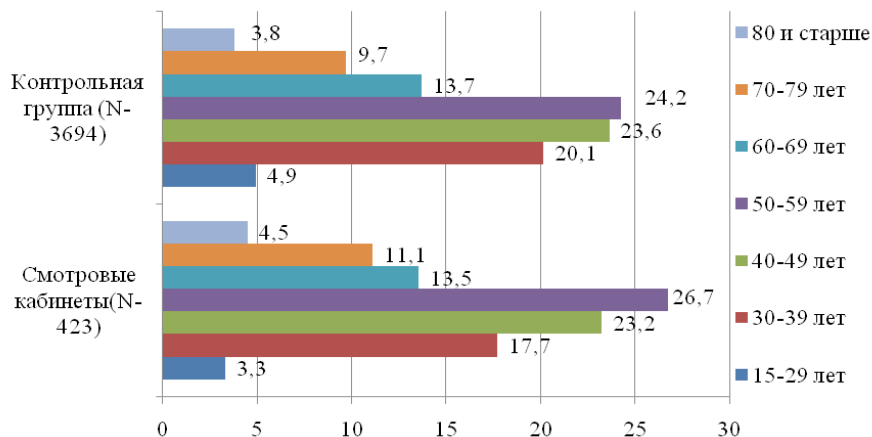


Рисунок 2 - Распределение больных ЗНО шейки матки с учетом возраста в основной и контрольной группах (%)

Прогностическим важным фактором в оценке выживаемости онкологических больных является морфологический тип опухоли. При статистическом анализе в обеих группах по гистологическим типам опухолей достоверных различий выявлено не было ($p < 0,05$). На 1-ом месте была группа плоскоклеточных злокачественных новообразований (83,7 и 81,5%), на втором месте - аденокарциномы (10,6 и 8,8%), далее следовали ЗНО без гистологической верификации (4,3 и 8,5%) и железисто-плоскоклеточные раки (1,4 и 1,2%) (рис.3).

Важнейшим качественным критерием оценки эффективности противораковых мероприятий

является показатель выживаемости онкологических больных, который отражает адекватность стадирования всех случаев ЗНО [7]. Снижение показателей выживаемости с увеличением стадии злокачественного процесса вполне очевидно и закономерно. В ходе нашего исследования удалось показать преимущество в показателях 5-летней выживаемости для больных со 2 и 3 стадиями заболевания, выявленных активно в СК по сравнению с контрольной группой - 78,2% и 45,1% против 70,6% и 39,9% соответственно. В отношении 1,4 стадий достоверных различий в показателях выживаемости выявлено не было (рис.4,5).

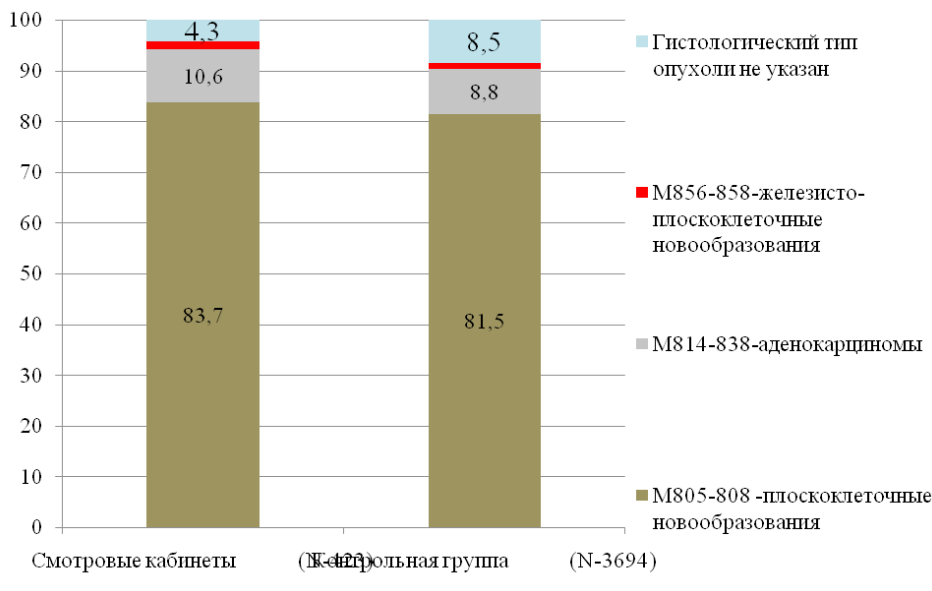


Рисунок 3 - Распределение по гистологическим типам опухолей в основной и контрольной группах (%)

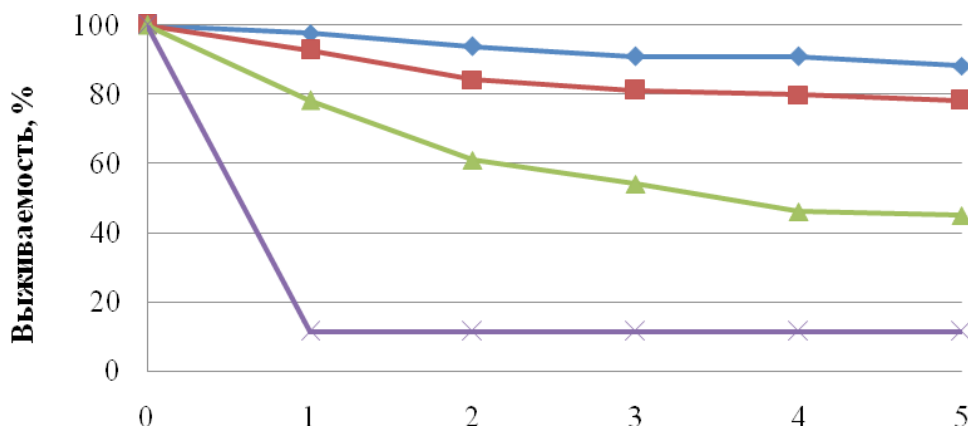


Рисунок 4 - Кумулятивная скорректированная выживаемость больных ЗНО шейки матки, выявленных активно в смотровых кабинетах Челябинской области, в зависимости от стадии заболевания (2005-2015 гг.)

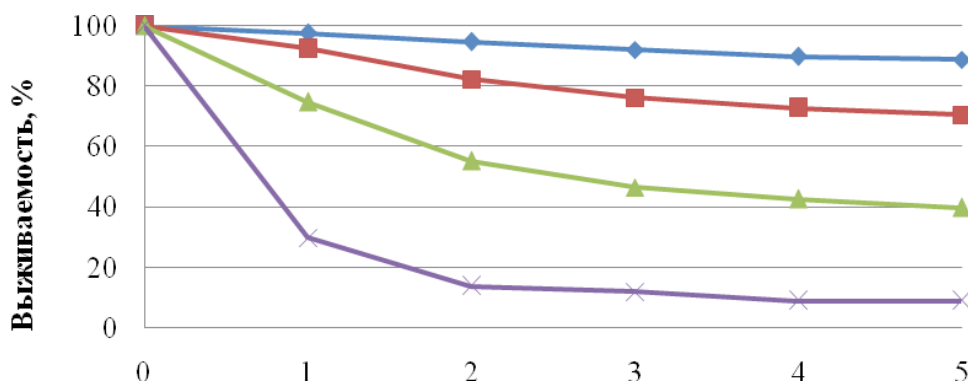


Рисунок 5 - Кумулятивная скорректированная выживаемость больных ЗНО шейки матки в зависимости от стадии заболевания в контрольной группе (2005-2015 гг.)

В таблицах 1,2 представлена динамика показателей кумулятивной наблюдаемой и скорректированной выживаемости больных ЗНО шейки матки, выявленных активно в смотровых кабинетах Челябинской области и в группе контроля за два периода наблюдения - 2005-2008гг. и 2009-2012гг.

Сравнение полученных данных в 2-х исследуемых группах демонстрирует положительную динамику роста показателей 1,3,5-летней кумулятивной скорректированной выживаемости больных основной группы во втором периоде наблюдения (2009-2012гг.) по сравнению с группой контроля (82,3%, 66,6%, 61,3% против 77,1%, 57,3%, 52,5% соответственно), что в очередной

раз доказывает низкую эффективность и не результативность оппортунистического скрининга в ранней диагностике ЗНО шейки матки.

В табл. 3 и 4 представлены показатели выживаемости больных с учетом возраста. Четко прослеживается снижение показателей наблюдаемой и скорректированной выживаемости с увеличением возраста в обеих группах: в возрастной группе женщин 15-29 лет (контрольная группа) пятилетняя скорректированная выживаемость составила 73%, что достоверно ниже, чем в смотровых кабинетах (85,2%) ($p < 0,05$), тогда как для лиц старше 60 лет в контрольной группе более 50% женщин не переживают 5-летний период наблюдения (табл.3,4).

Таблица 1 - Динамика показателей кумулятивной наблюдаемой (НВ) и скорректированной (СкВ) выживаемости больных ЗНО шейки матки в основной группе и группе контроля (2005-2008 гг.), (%)

Период наблюдения в годах	Основная группа (n-423)		Контрольная группа (n-3694)	
	НВ	СкВ	НВ	СкВ
1	76,2	82,6	78,2	79,3
3	54,3	60,2	59,6	61,1
5	51,5	58,5	53,9	55,9

Таблица 2 - Динамика показателей кумулятивной наблюдаемой (НВ) и скорректированной (СкВ) выживаемости больных ЗНО шейки матки в основной группе и группе контроля (2009-2012гг.), (%)

Период наблюдения в годах	Основная группа (n-423)		Контрольная группа (n-3694)	
	НВ	СкВ	НВ	СкВ
1	80,3	82,3	76,2	77,1
3	64,3	66,6	56,1	57,3
5	57,6	61,3	50,5	52,5

Таблица 3 - Пятилетняя наблюдаемая (НВ) и скорректированная (СкВ) выживаемость больных ЗНО шейки матки в Челябинской области с учетом возраста в группе контроля (2005-2015 гг.)

Показатель	Возрастные группы						
	15-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 +
Абсолютное число больных	182	741	871	894	507	357	142
Наблюдаемая выживаемость, %	72,0	58	56,2	53,5	46,3	35,5	12,0
Скорректированная выживаемость, %	73,0	60,0	58,0	54,5	47,0	38,0	15,0

Таблица 4 - Пятилетняя наблюдаемая (НВ) и скорректированная (СкВ) выживаемость больных ЗНО шейки матки, выявленных активно в смотровых кабинетах Челябинской области, с учетом возраста (2005-2015 гг.)

Показатель	Возрастные группы						
	15-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 +
Абсолютное число больных	14	75	98	113	57	47	19
Наблюдаемая выживаемость, %	83,1	71,5	64,3	54,3	51,9	48,0	0
Скорректированная выживаемость, %	85,2	73,0	65,5	55,0	53,0	50,5	0

Анализ морфологически подтвержденных случаев ЗНО шейки матки показал, что гистологическая структура опухолей в основной и контрольной группах в большинстве случаев представлена плоскоклеточными новообразованиями

(M8050/3-8080/3) - 83,7 и 81,5% случаев соответственно, где показатели 5-летней выживаемости оказались достоверно выше ($p < 0,05$), нежели в группе аденокарцином и железисто-плоскоклеточных раков (для основной группы – 60,7%, 54%

и 25% соответственно) (рис.6,7,8).

Такая тенденция связана с тем, что аденокарциномы и железисто-плоскоклеточный раки «ускользают» от профилактических мероприятий лучше, чем опухоли плоскоклеточного строения, так как поражение в большинстве случаев располагается в цервикальном канале и на преинвазивной стадии протекает бессимптомно, а значит выявляемость их на начальных стадиях относительна, невелика – около 20% [8-11].

Кроме того, аденокарциномы шейки матки характеризуются повышенным риском метастатического поражения яичников по сравнению с плоскоклеточным раком, что значительно ухудшает прогноз заболевания. Вопрос о том, является ли гистотип ЗНО шейки матки самостоятельным прогностическим фактором общей и безрецидивной выживаемости, в настоящее время остается открытым.

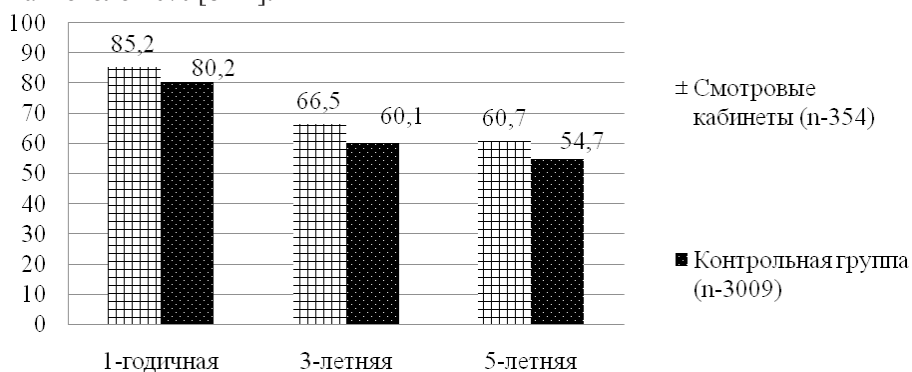


Рисунок 6 - Кумулятивная скорректированная выживаемость больных ЗНО шейки матки (2005-2015 гг.) с морфологическими типами опухолей, относящихся к группе плоскоклеточных злокачественных новообразований (8050/3-8080/3) (%)

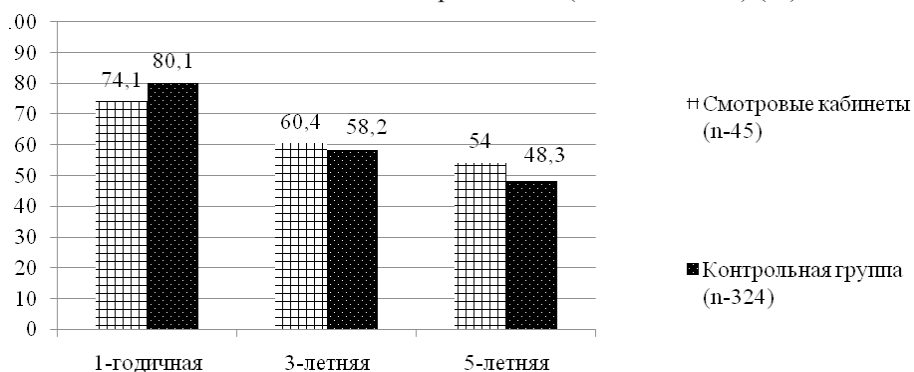


Рисунок 7 - Кумулятивная скорректированная выживаемость больных раком шейки матки (2005-2015 гг.) с морфологическими типами опухолей, относящихся к группе аденокарцином (8140/3-8380/3) (%)

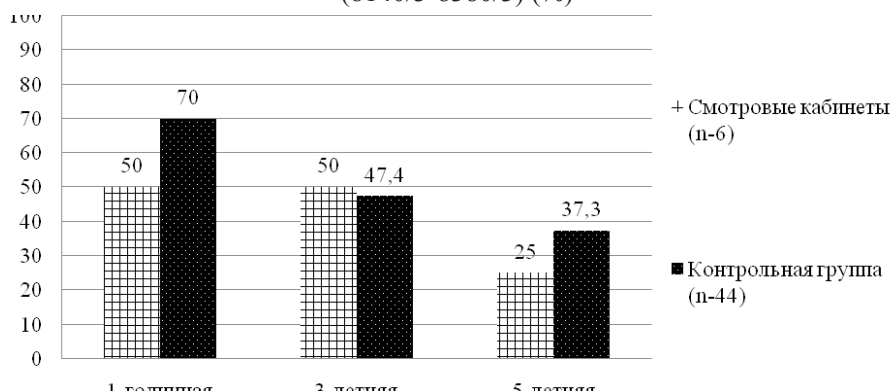


Рисунок 8 - Кумулятивная скорректированная выживаемость больных ЗНО шейки матки (2005-2015 гг.) с морфологическими типами опухолей, относящихся к группе железисто-плоскоклеточных злокачественных новообразований (8560/3-8580/3) (%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из наиболее эффективных и результативных профилактических моделей в раннем выявлении ЗНО на территории Челябинской области является работы смотровых кабинетов, основной задачей которой является выявление онкологических заболеваний визуальных локализаций на ранних стадиях.

За время своей работы женские смотровые кабинеты показали свою высокую результативность, а именно: активная выявляемость злокачественных опухолей шейки матки, как одной из лидирующих визуальных локализаций женских половых органов, выросла на 5,6%, достигнув в 2015г. показателя 18,1% от числа впервые выявленных случаев злокачественных новообразований шейки матки. Стадийная структура выявленных случаев опухолей шейки матки (I-II стадии) в СК Челябинской области превышает таковую, характерную для остальной популяции в целом -50,6% против 42,3%.

Проведенный анализ базы данных Популяционного ракового регистра Челябинской области за 10-летний период позволил установить положительную динамику в улучшении показателей 5-летней наблюдаемой и скорректированной выживаемости больных со злокачественными новообразованиями шейки матки во всех возрастных группах, выявленных активно в смотровых кабинетах Челябинской области по сравнению с группой контроля: 78,2% и 45,1% против 70,6% и 39,9% соответственно.

Разработка программ по улучшению посещаемости смотровых кабинетов области в будущем позволит повысить показатели выявляемости ЗНО на более ранних стадиях, а значит и минимизировать затраты на дальнейшее лечение и реабилитацию таких пациенток, а самое главное улучшить показатели выживаемости для этой группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and

Mortality Worldwide: IARC CancerBase №. 11.- Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.[Electronic resource]. Mode of access: <http://globocan.iarc.fr.2013> (20.01.2018).

2. WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women [Electronic resource]. Mode of access: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html (11.02.2018).

3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017.

4. База данных совместного интерактивного проекта ВОЗ И МАИР GLOBOCAN 2012 [Электронный ресурс]. -Режим доступа: http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx. -Дата доступа: 11.02.2018.

5. Сушинская Т.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г. Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России // Онкогигиена и экология. 2015. №3. С. 40-43.

6. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014. С. 14.

7. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных / Под ред. Ю.А. Щербука. СПб., 2011. Вып. 2, ч. I. 329 с.

8. Антипов В.А., Новикова О.В., Балахонцева О.С. Органосохраняющее лечение начальных форм инвазивной аденокарциномы шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 5-11.

9. Саргсян С.А., Кузнецов В.В., Шабанов М.А. и др. Аденокарцинома шейки матки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17. №3. С. 43-48.

10. Очерки лучевой терапии рака шейки матки / под ред. Г.М. Жаринова, А.В. Важенина. Челябинск, 2002.

11. Umezawa T., Umemori M., Horiguchi A. et al. Cytological variations and typical diagnostic features of endocervical adenocarcinoma in situ: a retrospective study of 74 cases // Cytojournal. 2015. №12. P. 8.

УДК 616.441

ПЭТ - АССОЦИИРОВАННАЯ ИНЦИДЕНТОЛОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В.ГАРЕВ, А.О.ГУЗЬ, Н.Г.АФАНАСЬЕВА,
М.И.СОКОЛОВА, А.С.ЗАХАРОВ

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г. Челябинск, Россия

Аннотация. В данной статье приведены результаты анализа собственного опыта полученных данных совмещенной ПЭТ-КТ в распространенности инцидентолом щитовидной железы среди пациентов ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

Ключевые слова: ретроспективный анализ, инцидентол щитовидной железы, гендерный состав

Түйіндеме. ПЭТ - ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ИНЦИДЕНТОЛОМЫ. А.В.Гарев, А.О.Гузь, Н.Г.Афанасьева, М.И.Соколова, А.С.Захаров. Бұл мақалада ядролық медицина мен онкологияның Челябині облыстық клиникалық орталығы пациенттерінің арасында қалқанша безінің инцидентолының таралуында біріктірілген ПЭТ-КТ алынған деректерді талдау нәтижелері келтірілген.

Түйін сөздер: ретроспективалық талдау, қалқанша безінің инцидентолы, гендерлік құрам

Summary. PET - ASSOCIATED BY THE INCIDENTOM OF THE THYROID GLAND. A.V.Garev, A.O.Guz, N.G.Afanaseva, M.I.Sokolova, A.S.Zakharov. This article presents the results of the analysis of our own experience of the obtained data of combined PET-CT in the incidence of thyroid gland incidentole among patients of the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine.

Keywords: retrospective analysis, thyroid incidental, gender composition

ВВЕДЕНИЕ

Разработка и внедрение в клиническую практику современных методов лучевой диагностики стали значительным шагом в развитии современной онкологии.

Одним из таких высокоэффективных методов исследования ядерной медицины как радионуклидная визуализация совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), позволили не только значительно повысить уровень выявления новообразований, проведения их дифференциальной, топической диагностики, но и одновременно оценить их биологическую активность [1].

Однако, высокие преимущества данного метода закономерно привели к значительному росту информации, полученной при обследовании пациентов, что в свою очередь, потребовало от врачей-клиницистов ее верной интерпретации и использования на практике [2].

При сканировании тела все чаще стали выявляться так называемые «случайные находки» - случайно выявленные новообразования, ставшие дилеммой как для пациента, так и для врача. Стали возникать вопросы и определенные трудности в тактике ведения и лечения подобной категории пациентов.

Таким образом, в клинической практике было введено понятие PAIN [3] – ПЭТ-ассоциированная инцидентоломная неоплазия (инцидентолома –

«intsident»- происшествие, недоразумение, «ома» - опухоль), изучению которой посвящен ряд зарубежных работ.

Так, в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Stevev Katzi Ashoh Shaha [3], был проведен ретроспективный анализ результатов ПЭТ-КТ исследований 11500 пациентов. Количество выявленных инцидентолом щитовидной железы составило 377 (2,9%) от общего числа. Согласно полученным данным, менее 1% пациентов были подвергнуты тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). При этом у 42% из них по данным пункции или по результатам послеоперационной биопсии было выявлено ЗНО щитовидной железы.

Кроме того, авторы провели мета – анализ 6 крупных исследований (Cohen, Kang, Chen, Ishimori, Aze, Boggsrud) [4], в которые были включены 28717 пациентов, из них у 562 пациентов (2%) были выявлены инцидентоломы в щитовидной железе. 148 пациентам проведена верификация, и только у 32 % из них выявлено ЗНО щитовидной железы.

Авторы утверждают, что повысить уровень диагностики рака щитовидной железы необходимо через жесткие критерии отбора данной категории пациентов к дополнительным методам исследования. Необходимо учитывать диагноз и стадию заболевания, по поводу которой была назначена и проведена ПЭТ-КТ, так как прогноз выживаемости и эффективность лечения рака щи-

товидной железы при диссеминированном основном процессе в случае метастатического заболевания намного ниже, в отличие от локализованного процесса в щитовидной железе.

Soelbergatalle [5], в 2002 году опубликовали результаты мета-анализа куда были включены результаты 22 исследований, включавших в себя 174 398 пациентов. У 1994 (1,14%) было выявлено очаговое накопление радиофармпрепарата (РФП), из них - 1051 пациент подвергнут хирургическому лечению. ЗНО щитовидной железы было выявлено у 366, что составило 34,8%. Диффузное повышение метаболической активности в щитовидной железе согласно данным ПЭТ-КТ отмечалось у 999 пациентов (0,57%), и только у 7 (4,1%) из 168 прооперированных пациентов был выявлен злокачественный процесс. Таким образом, авторы делают вывод о том, что у пациентов с очаговым накоплением РФП вероятность наличия рака щитовидной железы выше, чем при диффузном накоплении. Данное исследование подтверждает необходимость и ценность проведения ТАБ у пациентов с очаговым накоплением РФП.

В департаменте ядерной медицины на базе университетского медицинского центра в Словении, SanSamsekatal [6] с 2010г. по 2011г. проведен ретроспективный анализ результатов ПЭТ-КТ исследований 5911 пациентов. Авторы изучали связь SUV с гистологическим типом инцидентолом щитовидной железы. В 3,8% (230) случаях было выявлено очаговое накопление РФП. Из 100 прооперированных пациентов у 15 было выявлено ЗНО щитовидной железы. При корреляционном анализе между уровнем SUV и гистологическим типом опухоли достоверной связи выявлено не было. В заключении авторы подчеркивают, что SUVmax не может быть использован для оценки злокачественности процесса, но должен быть взят во внимание с другими данными, в частности клиническими.

Аналогичные результаты были получены в исследовании Soon Yuhl Namotall [7], при анализе данных ПЭТ-КТ 689 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. У 159 из них было выявлено очаговое накопление РФП. При этом уровень SUVmax не был связан с наличием ЗНО щитовидной железы. Авторы обращают внимание на тот факт, что ПЭТ-ассоциированные инцидентоломы до начала лечения плоскоклеточного рака головы и шеи должны быть учтены и дообследованы.

Во всех исследованиях авторами отмечено, что при очаговом накоплении РФП вероятность выявления ЗНО щитовидной железы несколько выше, чем при диффузном.

При этом уровень SUVmax нельзя однозначно считать критерием злокачественности, он дол-

жен быть учтен вместе с диагностическими и клиническими данными.

Таким образом, интерпретация результатов ПЭТ-КТ исследований при инцидентоломных неоплазиях в щитовидной железе имеет важное клиническое значение по отношению к тактике ведения, лечения пациентов и остается актуальной научной проблемой.

Целью нашей работы стал анализ собственного опыта полученных данных совмещенной ПЭТ-КТ в распространенности инцидентолом щитовидной железы среди пациентов ЧОКЦО и ЯМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен ретроспективный анализ результатов 10 000 протоколов совмещенной ПЭТ-КТ, проведенной в условиях ПЭТ-центра Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины за период с 2010 по 2016 гг. Согласно полученным данным, количество инцидентолом щитовидной железы от общего числа исследований составило 210 - 2,1%.

Изучая данные цитологического заключения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) и гистологического исследования операционного материала, в 36 случаях из 210 (17%) мы столкнулись со злокачественными новообразованиями щитовидной железы. Следует отметить, что из данного числа пациентов с ПЭТ-ассоциированными неоплазиями - 22-м на догоспитальном этапе была проведена ТАБ. Верификация процесса в виде «комплекса раковых клеток» согласно цитологическому заключению получена у 16 (73%), по поводу чего в условиях онкологического отделения опухолей головы и шеи ЧОКОД было выполнено 11 тиреоидэктомий, 5 гемитиреоидэктомий (у остальных пациентов не проведена операция ввиду нерезектабельности процесса, отказа от операции, по решению консилиума – отказ в хирургическом лечении в результате декомпенсации сопутствующей патологии).

Анализ гистологических вариантов инцидентолом щитовидной железы по результатам исследования независимо от характера накопления показал преимущественное преобладание папиллярной карциномы – 50%.

Частота встречаемости фолликулярных карцином была одинакова – по 23% от общего числа. Фолликулярная аденома выявлена в 19%. В 3% случаях столкнулись с медуллярным раком, в 5% недифференцированным раком щитовидной железы. В единичных случаях, согласно данным гистологического материала, в качестве инцидентолом щитовидной железы выступала лимфома и коллоидный зоб.

Учитывая, что пациенты, включенные в наше исследование, имели метакронное заболевание, была изучена корреляционная связь между частотой встречаемости инцидентом в щитовидной железе и природой первичного заболевания пациентов.

Оказалось, частота встречаемости инцидентом значительно выше у пациентов, получивших комплексное или комбинированное лечение

по поводу рака молочной железы – 44%, на втором месте – пациенты, пролеченные по поводу раку легкого 31% и в единичных случаях пациенты с неходжскинской лимфомой, раком ротоглотки, шейки матки и яичников. Это, в свою очередь, может свидетельствовать о гормональной связи данных видов неоплазий (рис.1).

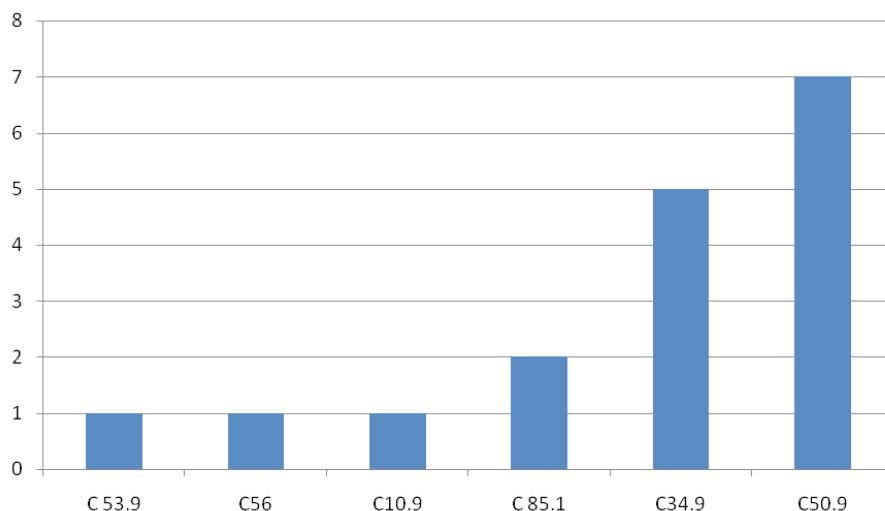


Рисунок 1 - Гормональная связь видов неоплазий

Гендерный состав исследуемой группы пациентов показал преобладание лиц женского пола – 10 (62,5%) против 6, соответственно.

Частота встречаемости очагового повышения метаболической активности согласно данным ПЭТ-КТ оказалась выше - 28 пациентов, что соответствует 78% от общего числа, тогда как диффузное повышение уровня накопления встречалось значительно реже - в 8 случаях.

Медиана показателей SUV в совокупности - и при очаговом и диффузном накоплении при подтвержденном раке (операционный материал) щитовидной железы составила 5,7. Тогда как при доброкачественном процессе, в случае отсутствия цитологической верификации рака при диффузном и очаговом накоплении РФП на ПЭТ-КТ, медиана SUV оказалась равна 4,9. Медиана SUV в случае рака щитовидной железы при очаговом накоплении изолированно составила 5,6; при диффузном – 5,7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что уровень метаболической активности не является достоверным критерием злокачественности процесса в щитовидной железе, должен рассматриваться в комплексе с клиническими, и прочими диагностическими данными. При этом следует отметить, что вероятность наличия рака щитовид-

ной железы выше при очаговом накоплении РФП, нежели при диффузном. Помимо этого, упоминая о высокой частоте встречаемости инцидентом щитовидной железы у пациентов с метакронным заболеванием, имеющим в большинстве случаев гормональную природу, со стороны врачей - клиницистов должно быть более высокое внимание и онкологическая настороженность по отношению к показателям метаболической активности железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Случайные узелковые находки в легких, обнаруживаемые при компьютерной томографии. Б.Н.Мусаев, Н.Е.Новиков, Д.К.Винницкая, Е.В. Дьякова. Клиника ЛИСОД, Киев. Ukrainian Journal of Radiology. 2015. Vol. XXIII. PUB. 2, С. 140-142.*
2. *Positron emission tomography thyroid incidentaloma: Is it different in Indian subcontinent? Vaish R, Venkatesh R1, Chaukar DA, Deshmukh AD, Purandare NC1, D'cruz AK Departments of Surgical Oncology and 1 Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Tata Memorial Hospital, Mumbai, Maharashtra, India. Indian Journal of Cancer. January-March 2016.*
3. *PET-Associated Incidental Neoplasms of the Thyroid Steven C Katz, MD, Ashok.*
4. *J Am CollSurgShaha. PublishedbyElsevierInc. by the American College of Surgeons. August 2008. C.259-264.*

5. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001;130:941–946.

6. Kang KW, Kim SK, Kang HS, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose

positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 4100–4104.

7. Chen Y-K, Ding H-J, Chen K-T, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F. *Vol. 207, No. 2, August 2008.*

УДК 616.33-006.6-089

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ОПУХОЛЯХ

К.С.ЗУЙКОВ, А.В.ВАЖЕНИН, К.И.КУЛАЕВ, И.М.ЮСУПОВ

ГБУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины», г. Челябинск, Россия

Аннотация. В статье даны результаты исследования по оценке эффективности эндоскопических операций нейроэндокринных опухолей органов желудочно-кишечного тракта как радикального метода лечения.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, радикальные методы лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, субмукозальная эндодиссекция в подслизистом слое

Түйіндемe. НЕЙРОЭНДОКРИНДІ ЖОҒАРЫ ДИФФЕРЕНЦИЯЛАНҒАН ІСІКТЕР КЕЗІНДЕГІ ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ ОПЕРАЦИЯЛАР. К.С.Зуйков, А.В.Важенин, К.И.Кулаев, И.М.Юсупов. Мақалада емдеудің радикалды әдісі ретінде асқазан-ішек жолдарының нейроэндокринді ісіктерінің эндоскопиялық операцияларының тиімділігін бағалау бойынша зерттеу нәтижелері берілген.

Түйін сөздер: нейроэндокринді қатерлі ісік, асқазан-ішек жолдарының нейроэндокринді қатерлі ісігін емдеудің радикалды әдістері, сілекей қабатындағы диссекциямен мукозэктомия, шырышты қабаттағы субмукозальді эндодиссекция

Summary. ENDOSCOPIC OPERATIONS IN NEUROENDOCRINE HIGH-DIFFERENTIATED TUMORS. K.S Zuykov, A.V.Vazhenin, K.I.Kulaev, I.M.Yusupov. The article presents the results of a study assessing the effectiveness of endoscopic operations of neuroendocrine tumors of the organs of the gastrointestinal tract as a radical method of treatment.

Keywords: neuroendocrine tumor, radical methods of treatment of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, mucosectomy with dissection in the submucosal layer, submucosal endodissection in the submucosal layer

ВВЕДЕНИЕ За последние годы в мире значительно возрос интерес к нейроэндокринным опухолям (НЭО) различных локализаций, что в значительной мере обусловлено ростом заболеваемости, активным внедрением методов медицинской статистики, совершенствованием методов диагностики, в том числе и морфологической, с подтверждением их нейроэндокринной природы, что в свою очередь привело к появлению новых методов лечения. В последние десятилетия в мире отмечается рост заболеваемости НЭО [1]. Так, база данных SEER (the Surveillance Epidemiology and End Results Data base) США свидетельствует о 5-кратном увеличении заболеваемости НЭО за последние 30 лет с 1973–2005 гг., при этом уве-

личение заболеваемости НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составило на 500–720% [2]. В настоящее время большая часть (66%) НЭО развивается в органах пищеварительной системы из различных типов нейроэндокринных клеток, образующих диффузную эндокринную систему (ДЭС) ЖКТ. На современном этапе развития эндоскопии, с широким внедрением в повседневную практику обследования пациентов высокотехнологичных эндоскопических методик исследований (ZOOM, NBI, AFI, FACE и пр.) в сочетании с высоким качеством получаемого изображения (Full HD), наблюдается активное выявление НЭО органов желудочно-кишечного тракта, в том числе и неактивных её форм, протекающих без развития

карциноидного синдрома. Развитие современной эндоскопической техники и широкое применение методик эндоскопических вмешательств позволили использовать метод эндоскопических резекций, как один из вариантов радикального лечения резектабельных форм НЭО ЖКТ. Ориентируясь на классификации ВОЗ (2010) и рекомендации Европейского общества по изучению НЭО (ENETS) (2016), алгоритм выбора лечения НЭО ЖКТ зависит от типа и распространенности опухоли, а именно от размера и локализации опухоли, её функционального статуса, наличия

регионарных и отдаленных метастазов, а также от наличия осложнений опухолевого процесса [3]. Для более полного понимания возможности применения эндоскопических операций необходимо рассмотреть ряд классификаций НЭО. Исходя из описания гистологической классификации ВОЗ (2010) (табл.1) в группы G1-G2 входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ, отличающиеся низким злокачественным потенциалом, характеризующиеся небольшими размерами, ограничением по глубине инвазии в стенку органа и редким регионарным и отдаленным метастазированием [3].

Таблица 1 - Гистологическая классификации ВОЗ для НЭО ЖКТ и поджелудочной железы

1. НЭО G1 (синонимы: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль, «карциноид»)	Опухоль отличается низким злокачественным потенциалом, состоит главным образом из анастомозирующих трабекулярных и железистых структур. Клетки опухоли относительно правильной формы, атипия отсутствует либо выражена умеренно. Эта категория новообразований ограничена слизистой оболочкой или подслизистым слоем и имеет размеры менее 1 см. Ангиоинвазия отсутствует. Индекс пролиферации Ki-67 (cloneMIB-1) в опухолевых клетках менее 2%
2. НЭО G2 (синоним: высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома)	Состоит из эпителиальных клеток с умеренной атипией, формирующих солидные или трабекулярные структуры. Часто имеется глубокая инвазия стенки желудка и обнаруживаются метастазы в регионарных лимфатических узлах. Размеры опухоли обычно более 1 см. Нередко наблюдается периневральная и ангиоинвазия. Индекс пролиферации Ki-67 3–20%
3. НЭО G3 (синоним: низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома)	К этой категории относятся эпителиальные опухоли с высоким злокачественным потенциалом, состоящие из малого и среднего размера клеток с умеренной атипией. Опухолевые клетки формируют солидные или нерегулярные структуры. Опухоль, как правило, больших размеров с глубокой инвазией. В ней часто развиваются некрозы вплоть до перфорации стенки органа, выражены периневральная инвазия, ангиоинвазия, регионарное и отдаленное метастазирование. Индекс пролиферации Ki-67 более 20%, часто определяется положительный белок p53
4. САНЭК – смешанная адено-нейроэндокринная карцинома (синоним: смешанная эндо-экзокринная карцинома)	Редкие биморфологические опухоли, состоящие из значительного количества экзокринных клеток в сочетании с нейроэндокринным компонентом, составляющим не менее 30%. Биологическое поведение опухоли зависит от агрессивности экзокринного компонента

Кроме того, при НЭО желудка общепринятой является патогенетическая классификация, предложенная G.Rindi, согласно которой высокодифференцированные новообразования подразделяются на три основных типа [4]:

I тип (ассоциированный с атрофическим гастритом) – гастрин-зависимый:

- наиболее часто встречающийся вариант в 70–80% случаев всех НЭО желудка;
- характерен мультицентричный характер роста опухоли с преимущественным поражением тела желудка;
- не сопровождается специфической клинической симптоматикой;
- метастазирование наблюдается крайне редко (при достижении опухолью размеров свыше 1 см – не более чем в 2–5% случаев).

В мировой литературе не описано ни одного летального исхода при этом варианте заболевания.

II тип (гастринома, синдром Золлингера–Эллисона) – менин-зависимый, гастрин-связанный. Являются спорадическими опухолями, часто рецидивирующие доброкачественные изъязвления в желудке и луковице двенадцатиперстной кишки, часто наблюдается мультицентричный характер роста опухоли, метастазирует в 10–30% случаев. Летальные исходы, обусловленные опухолевым процессом, составляют менее 10%.

III тип – спорадический, гастрин-независимый (от 14 до 25% случаев): значительно большая агрессивность в сравнении с НЭО I и II типов, характерно наличие единичного очага поражения, в 70% случаев размерами более 1 см, имеет быстрый локальный рост и высокий метастатический потенциалом.

Смертность больных НЭО желудка III типа составляет около 25%.

Таким образом, возможность применения эндоскопических операций обуславливают небольшие размеры опухоли, глубина инвазии опухоли в стенку органа до подслизистого слоя, низкий риск наличия регионарных и отдаленных метастазов, т.е. для проведения радикального эндоскопического лечения НЭО ЖКТ необходимо отбирать пациентов, имеющих G 1-2 или I (при локализации в желудке) типы НЭО.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России (пересмотр 2017г.), при НЭО ЖКТ, ограниченных пределами слизистого или подслизистого слоя стенки органа, возможно проведения нижеописанных эндоскопических манипуляций.

При НЭО желудка I и II типа (с гипергастринемией):

- Эндоскопические операции при глубине инвазии в пределах слизистой оболочки (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, петлевая электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция).

- При множественных очагах НЭО желудка, G1 тип, возможно эндоскопическое удаление при количестве более 5 очагов.

- При милиарных (точечных) очагах НЭО адекватным методом лечения может быть биопсия с последующей электрокоагуляцией.

НЭО двенадцатиперстной кишки:

Эндоскопические резекции при глубине инвазии в пределах подслизистого слоя (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция).

НЭО ободочной кишки:

Эндоскопические операции при глубине инвазии в пределах слизистой оболочки (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, петлевая электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция).

НЭО прямой кишки:

Эндоскопические операции при глубине инвазии в пределах слизистой оболочки (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, петлевая электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция).

Целью исследования является оценка эффективности эндоскопических операций нейроэндокринных опухолей органов желудочно-кишечного тракта как радикального метода лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ В период с 2009 по 2017 год на базе эндоскопического отделения ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» прооперировано 49 пациентов с НЭО ЖКТ, из них 33 женщины и 16 мужчин в возрасте от 29 до 78 лет, средний возраст составил 55+3 года. По локали-

зации у 37 человек (75,5%) опухолевый процесс локализовался в желудке, у 4 человек (8%) в луковице двенадцатиперстной кишки и у 8 человек (16,5%) в ректосигмоидном отделе и в прямой кишке. Во всех случаях, согласно гистологическому заключению, НЭО ЖКТ соответствовала G-1 типу. Мультицентричный характер роста опухоли (на момент первичного обращения) наблюдался у 17 человек (34,7%), из них 13 женщин и 4 мужчин. На амбулаторном этапе дообследования пациента для оценки местной и отдаленной распространенности опухолевого процесса выполнялись следующие методы исследований:

- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.

- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ, кальция, глюкозы.

- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов.

- R-графия органов грудной клетки.

- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием.

- Биохимические маркеры: хромогранин А, серотонин.

- Эндоскопические методы исследований с проведением эндосонографии.

Особо следует отметить, что планирование эндоскопических операций, её объема, было бы невозможно без применения эндоскопического ультразвукового исследования (EUS) позволяющего определить глубину инвазии НЭО в стенку органа.

Показаниями к планированию эндоскопической операции являлись размеры новообразования до 2,0 см в диаметре, распространение (по данным EUS) инфильтрации до подслизистого слоя стенки органа без признаков лимфатической и сосудистой инвазии и отсутствие данных за наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Выбор метода операции зависит от размеров опухоли и глубины инвазии в стенку органа, а именно:

Мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое (EMR-endoscopic mucosal resection) при НЭО слизистого слоя стенки органа до 1,0 см в диаметре без инвазии в собственную мышечную пластинку слизистой.

Субмукозальная эндодиссекция в подслизистом слое (ESD- endoscopic submucosal resection) при НЭО слизистого слоя с инвазией в собственную мышечную пластинку и/или в поверхностные участки подслизистого слоя (sm1-sm2) стенки органа до 2,0 см в диаметре без сосудистой инвазии или же при НЭО слизистого слоя стенки органа более 1,0 см в диаметре.

При мультицентричном характере роста опухоли в ходе выполнения одного этапа эндоскопической операции удалялось не более 5 очагов.

Использование нами таких эндоскопических методик, как петлевая электрорезекция, механическая эксцизия НЭО биопсийными щипцами с последующей электро-(аргоноплазменной) коагуляцией, аргоноплазменная коагуляция и фотодинамическая терапия не приветствовались, так как они идут в разрез с основными онкологическими принципами радикальности эндоскопических операций, а именно иссечение НЭО в пределах здоровых тканей, отсутствие роста опухоли по краям и дну резекции, нет вовлечения в опухолевый процесс сосудов. В случае выполнения петлевой электрорезекции и при проведении механической эксцизии биопсийными щипцами имеется высокая вероятность фрагментации макропрепарата с отсутствием возможности гистологического исследования его краев. В случае же метода аргоноплазменной коагуляции и фотодинамической терапии оценить радикальность проведенной операции невозможно в принципе ввиду отсутствия возможности выполнить гистологическое исследование макропрепарата.

В послеоперационном периоде пациентам рекомендовался постельный режим, назначалась диета (первые сутки №0, со вторых суток №1 на протяжении, в среднем, до 4-6 недель в зависимости от объема операции и количества удаленных очагов опухоли), противоязвенная терапия ингибиторами протонной помпы, противовоспалительная и антибактериальная терапия. Выписка пациента производилась при получении готовности гистологического заключения. Далее пациент выписывался под динамическое наблюдение онколога по месту жительства по следующему алгоритму:

1-й год наблюдения – осмотр онколога раз в 3 месяца (ЭГДС или РРС каждые 3 мес. при мультицентричном характере роста НЭО или через 1 мес. при планировании следующего этапа эндоскопической операции, 1 раз в 6 месяцев при единичном очаге НЭО).

2-й год – осмотр онколога (ЭГДС или колоноскопия 1 раз в 6 месяцев).

3–5 годы – осмотр онколога 1 раз в 6 месяцев (ЭГДС или колоноскопия 1 раз в год).

После 5 лет – осмотр онколога 1 раз в год (ЭГДС или колоноскопия 1 раз в год).

При мультицентричном характере роста НЭО, когда не удалось удалить все очаги в ходе эндоскопической операции (т.е. количество очагов превышало 5), последующий этап эндоскопического удаления производился через 1,5-2 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Суммарно выполнено 154 эндоскопических операций в объеме 41 субмукозальной эндодис-

секции в подслизистом слое и 113 мукозэктомий с диссекцией в подслизистом слое. Большое количество операций в сравнении с количеством пролеченных пациентов связано с мультицентричным характером роста НЭО, потребовавшим проведения нескольких этапов эндоскопических операций. На момент первичного обращения мультицентричный характер роста опухоли выставлен у 17 человек. В результате у 13 из них (76%) все очаги (от 2 до 5) удалены в течении одной госпитализации (операции), у 3 пациентов (18%) в связи с большим количеством очагов НЭО потребовалось проведение 2 этапов эндоскопического удаления (интервал 1-2 месяца) и у 1 пациента (6%) потребовалось проведение 3-х этапов эндоскопического удаления (интервал 1-2 месяца). При динамическом наблюдении в течении 1 года в группе пациентов после удаления всех визуализируемых очагов при проведении контрольного эндоскопического исследования мультицентричный характер роста НЭО высокой степени дифференцировки (G1) выявлен у 7 человек, из них 4 женщины и 2 мужчин. Всем пациентам выполнены повторные эндоскопические операции (по одной). Необходимо отметить, что во всех случаях мультицентричного роста опухоли, как на момент первичного обращения, так и в ходе динамического наблюдения, опухолевый процесс локализовался только в желудке. Осложнения в ходе проведения операций возникли у 4 пациентов (8,1%). У двух пациентов (50% случаев) произошла перфорация стенки желудка, при этом в одном случае дефект стенки закрыт методом наложения эндоклипс, а во втором случае, ввиду того, что просвет органа полностью спался, произведено ушивание дефекта стенки желудка из минилапоротомного доступа. В остальных двух случаях (50%) произошло 2 эпизода кровотечения из ложа удаленной опухоли желудка, в обоих случаях кровотечение остановлено эндоскопически при помощи диатермокоагуляции или методом наложения эндоклипс. Таким образом, при возникновении интраоперационных осложнений все они в 100% случаев были выявлены и ликвидированы в ходе проведения операции. Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Общая продолжительность операций напрямую зависела от пораженного органа, локализации НЭО, их размера и количества, а также от выбранного метода эндоскопической операции. В среднем при выполнении EMR время операции составляло 45 мин.+7,6 мин. При объеме операции в виде ESD продолжительность операции составила 62 мин.+17,3 мин. Выписка пациентов из стационара производилась на 5-е сутки после проведения операции. По данным гистологического заключения эвакуированных макропрепаратов у всех пациентов НЭО желудка и двенад-

цатиперстной кишки, 41 пациент (83,6%), в 100% случаев выявлен типичный карциноид высокой степени дифференцировки (G 1). Из 8 пациентов (16,4%) с НЭО прямой кишки и ректосигмоидного изгиба у 6 (75 %) верифицирован типичный карциноид высокой степени дифференцировки (G 1), у оставшихся 2-х (25%) выявлен атипичный карциноид умеренно дифференцированной степени дифференцировки (G 2) с ростом в подслизистом слое стенки органа. По данным гистологических заключений рост по дну резекции выявлен у 5 пациентов - 4 пациента с НЭО желудка (все пациентам проведена EMR, G 1 тип) и 1 пациент с НЭО прямой кишки (проведена ESD, G 2 тип). Рост по краю резекции выявлен у 5 пациентов, во всех случаях это пациенты с НЭО желудка (все пациентам проведена EMR, G 1 тип). При динамическом наблюдении за данной группой пациентов в течении 2-х лет с регулярным проведением эндоскопических исследований в условиях ГБУЗ

«ЧОКЦОиЯМ» с биопсией зон проведенной операции данных за продолженный рост опухоли как визуально, так и по данным гистологических исследований биоптатов не выявлено. Необходимо добавить, что в течение первого динамического наблюдения дополнительно еще у 3 пациентов при контрольной ЭГДС выявлен мультицентричный рост НЭО в виде единичных очагов не более 0,2 см в диаметре, которые были полностью удалены при взятии биопсии (при повторных контролях новых НЭО не выявлено). У 1 пациента при динамическом наблюдении в течении 2-х лет на фоне множественной гиперплазии слизистой желудка выявлялись единичные новые очаги НЭО (полностью удалялись при биопсии), в последующие 2 года новых эпизодов НЭО не выявлено.

В группе пролеченных нами пациентов у 3 их них с НЭО желудка выполнены хирургические операции (табл.2).

Таблица 2 - Хирургическое лечение в группе пациентов с НЭО желудка

Пациент, №	Кол-во проведенных эндоскопических операций	Причина	Объем хирургической операции
1	2	Выявлен очаг низкодифференцированной НЭО (G 3)	Гастрэктомия
2	1	Мультицентричный рост НЭО (по желанию пациента)	Гастрэктомия
3	2	Выявлен очаг перстневидноклеточного рака	Гастрэктомия

При этом у 2-х их них в ходе динамического наблюдения при проведении контрольных ЭГДС выявлен очаг низкодифференцированной НЭО (G 3) и перстневидноклеточный рак антрального отдела желудка. В одном случае пациент с мультицентричным ростом НЭО желудка (более 5 очагов) после первого этапа эндоскопического удаления пожелала выполнить гастрэктомию. В настоящее время на базе ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ» наблюдается 24 пациента после проведения эндоскопического удаления НЭО ЖКТ, 15 пациентов наблюдаются по месту жительства, судьба 5 неизвестна. Оставшиеся 5 пациентов погибли по поводу соматических заболеваний.

Таким образом, в группе динамического наблюдения у 11 (22,4%) пациентов в течении первых двух лет выявлены новые очаги НЭО, причем только желудка. Дополнительно еще у 2-х пациентов (4%) выявлены злокачественные новообразования желудка, потребовавшие проведения хирургического лечения. При динамическом наблюдении за пациентами с нерадикально проведенной эндоскопической операцией, по данным гистологического заключения, у всех 10 пациен-

тов (20,5%) данных за продолженный рост НЭО зон проведенной операции не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Эндоскопические операции являются эффективной лечебной методикой, позволившей в 77,5% случаев (38 пациентов) выполнить радикальное лечение НЭО ЖКТ.

2. Эндоскопические операции обладают низким количеством осложнений (8%), все осложнения устранены интраоперационно.

3. Регулярное динамическое наблюдение эндоскопическим обследованием является обязательным, позволив в 22,4% случаев выявить новые очаги НЭО с последующим планированием и проведением им эндоскопического лечения, а в 4% случаев - выявить злокачественные новообразования желудка, потребовавшие проведения хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Modlin I.M., Champaneria M.C., Chan A.K. et al. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102, N 7. – P. 1464–1473.

2. Washington M.K., Tang L.H., Berlin J. et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the stomach // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2010. – Vol. 134, N.2. – P. 187–191.

3. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Treise

N.D. (Eds) / WHO classification of tumours of the digestive system. – Lyon: IARC Press, 2010.

4. Rindi G., Klöppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // Virchows Arch. – 2006. – Vol. 449. – P. 395–401

УДК 616.62-006.6-08

МЕТОД ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

А.А.ПЕРЕТРУХИН, П.А.КАРНАУХ, Х.Я.ГЮЛОВ, М.А.ЗОЛОТЫХ,
А.В.ВАЖЕНИН, С.В.ЯЙЦЕВ

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г. Челябинск, Россия

Аннотация. В статье проанализированы результаты лечения больных с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИ РМП) с промежуточным и высоким риском рецидивирования и прогрессирования, получивших лечение комбинированным методом- трансуретральной резекцией мочевого пузыря (ТУР) и фотодинамической терапией (ФДТ).

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, фотодинамическая терапия, результаты лечения

Түйіндеме. ҚҰЫҚТЫҢ БҰЛШЫҚ ЕТТІ ЕМЕС-ИНВАЗИВТІ ОНЫҢ ЕМДЕУДЕГІ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯ ӘДІСІ. А.А.Перетрухин, П.А.Карнаух, Х.Я.Гюлов, М.А.Золотых, А.В.Важенин, С.В.Яйцев. Мақалада қуық трансуретральды резекциясымен және фотодинамикалық терапиямен аралас әдіспен ем алған, қайталану және үдеудің аралық және жоғары қаупі бар қуық безінің бұлшық етті емес-инвазивті обырымен ауыратын науқастарды емдеу нәтижелері талданды.

Түйін сөздер: бұлшық етті емес-инвазивті қуық обыры, фотодинамикалық терапия, емдеу нәтижелері

Summary. PHOTODYNAMIC THERAPY METHOD IN THE TREATMENT OF NON-MUSCLE AND INVASIVE URINARY BUBBLE CANCER. A.A.Peretrukhin, P.A.Karnaukh, H.Ya.Gyulov, M.A.Zolotykh, A.V.Vazhenin, S.V.Yaytsev. The article analyzes the results of treatment of patients with non-muscular-invasive bladder cancer (NMI RMP) with intermediate and high risk of recurrence and progression, treated with the combined method of transurethral resection of the bladder (TUR) and photodynamic therapy (PDT).

Keywords: non-muscle-invasive bladder cancer, photodynamic therapy, treatment outcomes

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место среди всех злокачественных новообразований в мире. В Российской Федерации этот показатель составляет 11,23 на 100 тыс. населения (данные за 2016 г.). В 70 % случаях впервые выявленный РМП является неинвазивным, в 30 % – инвазивным. Мужчины болеют в 2,5–6 раз чаще женщин. Среди мужчин заболеваемость регистрируется на уровне 11,3 на 100 тыс., среди женщин – 1,6 на 100 тыс. населения.

Средний возраст больных составляет 67 лет [1].

Распределение первичных больных с РМП по стадиям заболевания в 2017г – 1 стадия- 48,15%,

2 стадия- 25,19 %, 3 стадия- 13,58%, 4 стадия - 11,36% [2].

Принципиальным моментом для выбора метода лечения является наличие или отсутствие мышечной инвазии опухоли. В настоящее время ТУР-мочевого пузыря с однократным адьювантным внутривезикулярным введением химиопрепарата является полноценным выбором на стадии T_a, T₁ у больных низкого риска прогрессирования и рецидивирования (шкала EORTC).

Основным методом лечения НМИ-РМП промежуточного и высокого риска является комбинация хирургической операции с последующей адьювантной внутривезикулярной терапией.

Группы риска формируются из ряда факторов (количество опухолей, размер опухоли, предшествующие рецидивы, категория T, наличие сопутствующего CIS, дифференцировка опухоли). (EORTC and Medical Research Council 2006г.)

У больных с опухолями TaT1 с промежуточным и высоким риском развития рецидива и прогрессирования после однократного немедленного введения химиопрепаратов следует продолжить лечение введением вакцины БЦЖ в течение не менее 1 года или последующими инстилляциями химиопрепаратов.

Если проводится химиотерапия (ХТ), рекомендуется использовать препараты с оптимальным рН и поддерживать их концентрацию во время инстилляции путем уменьшения приема жидкости. Оптимальный режим и длительность ХТ остаются не ясными, но ее следует проводить в течение не более 12 месяцев.

Пациентам с опухолями TaT1 с высоким риском прогрессирования показано проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии в течение не менее 1 года.

Пациентам с раком *in situ* (CIS), локализованной в мочевом пузыре, показано проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии в течение не менее 1 года.

Пациентам с CIS в эпителиальной выстилке простатической части мочеиспускательного канала можно назначать ТУР предстательной железы с последующими внутрипузырными инстилляциями БЦЖ.

Немедленная радикальная цистэктомия может быть предложена больным с высоким риском прогрессирования опухоли.

При неэффективности БЦЖ-терапии пациентам показана цистэктомия (GuidelinesEAU 2016г.) [3-6].

В совокупных данных 21 исследования с участием 3404 пациентов установлено, что безрецидивная выживаемость после одной ТУР (без адъювантной терапии) - 51% [7].

В мета-анализе 7 рандомизированных исследований (1476 пациентов с медианой наблюдения 3,4 года) однократное непосредственное введение химиопрепаратов после ТУР повышает безрецидивную выживаемость на 12 % (с 51,6 до 63,3%). Эффект был подтвержден как для одиночных, так и для множественных опухолей [8].

Результаты анализа безрецидивной выживаемости после ТУР мочевого пузыря и ВПХТ в сравнительном исследовании, включившем более 2500 больных, продемонстрировали снижение риска развития рецидива заболевания на 15 % в течение первых двух лет наблюдения по сравнению

с одной ТУР, т.е. Безрецидивная выживаемость в среднем 66% при ВПХТ [9].

В настоящее время ФДТНМИ-РМП не нашла своего места в Guidelines EAU. Что не относится к фотодинамической диагностики (ФДД). При подозрении на CIS, в анамнезе низкодифференцированный рак следует выполнить флюоресцент-направленную биопсию.

В лечении НМИ-РМП ФДТ выступает в адъювантном режиме, после ТУР опухоли. На сегодняшний день ФДТ злокачественных опухолей рассматривается как трехкомпонентный метод, включающий фотосенсибилизатор, свет и кислород.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность лечения больных НМИ-РМП, получивших лечение комбинированным методом - ТУР и ФДТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В онкологическом отделении урологическом ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ» с 2012г.№ по настоящее время используется комбинация ТУР-мочевого пузыря и ФДТ в лечении больных сНМИ-РМП.

ФДТ при НМИ-РМП имеет свои преимущества: минимально инвазивный, локальный метод, обладающий селективностью – избирательное разрушение опухолевых клеток, не повреждая здоровые, относительно незатратная методика.

Данным методом пролечено 406 пациентов. Проведен анализ историй болезни 273 пациентов. Среди них 90,8% (248) – мужчины, 9,2% (25) – женщины. Средний возраст – 60 (± 7) лет.

Распределение больных на прогностические группы: - низкий риск 3% (n=7), - средний риск 92% (n=252), - высокий риск 5% (n=14).

Диагноз у всех пациентов верифицирован морфологически – в 100% НМИ переходного-клеточный рак.

Критерии включения в лечение: НМИ-РМП (Ta, T1N0M0)-первичные больные (после ТУР и однократного введения митомицина); больные с рецидивами, перенесшие разные виды внутрипузырной терапии и хирургического лечения (ТУР и митомицин, БЦЖ-терапия).

Критерии исключения: мышечно-инвазивный РМП (T2a-в, T3NxMx); больные, имеющие отягощенный соматический статус; тяжелые аллергические реакции; иммунодефицитные состояния, кахексия, метастазирование опухоли.

Наша методика ФДТ при НМИ-РМП заключается в следующем: за 2-4 часа до операции вводится внутривенно фотосенсибилизатор фотолон или радахлорин, из расчета 2,5-3 мг\кг или 1 мг\кг соответственно. После выполнения ТУР опухоли мочевого пузыря, по рабочему каналу цистоскопа в просвет мочевого пузыря вводится фиброоптическое волокно с цилиндрическим диффузором.

Мочевой пузырь наполняется до объема 250мл. Проводится облучение слизистой мочевого пузыря с помощью диодного лазера- с выходной мощностью 1,8 Вт, длиной волны 662 нм и плотностью световой энергией 150-200 Дж/см². Экспозиция 26 мин. Процедура выполняется однократно интраоперационно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка результатов лечения производится по общепринятым стандартам через 3, 6,12, 18, 24 месяцев. С целью оценки побочных дизурических явлений используется шкала IPSS. В обязательную программу обследования входит общеклиническое исследование, ОАК, б\х крови, УЗИ моче-

вого пузыря, брюшной полости, рентгенография грудной клетки, цистоскопия. Интраоперационные осложнения ТУР- 10 кровотечения, 4 – перфорация мочевого пузыря. Ранний послеоперационный период - у 32,1%, дизурия. Осложнения: у 4-х больных – сморщивание мочевого пузыря при наблюдении 3 года, 2 – некроз стенки.

Онкоспецифическая выживаемость. Медианы нет, т.к. выживаемость выше 50%. На 1 год 95,9 ± 1,3%, на 3 года 80 ± 3,4%, на 5 лет 75,5 ± 5,4 (рисунок 1). Безрецидивная выживаемость. Медиана 39 месяцев. На 1 год 95,8 ± 1,3%, на 3 года 50,9 ± 4,5%, на 5 лет 15,5 ± 7,6 (рисунок 2).

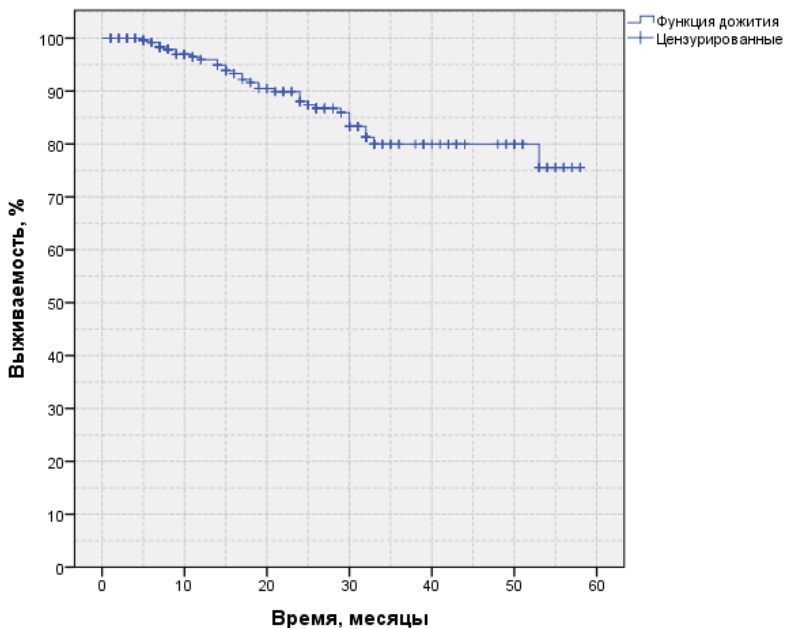


Рисунок 1 - Онкоспецифическая выживаемость

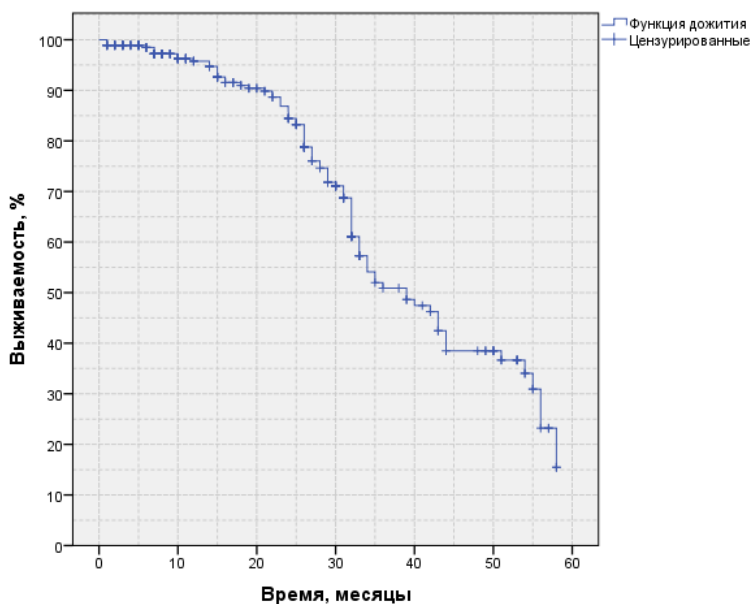


Рисунок 2 - Безрецидивная выживаемость

Обсуждая полученные результаты, хотелось бы обратить внимание на то, что в течение первого года после проведения ТУР + ФДТ рецидив заболевания возникает всего у 4,2% больных. Это не хуже, чем у других исследователей: Каган О.Ф., Хейфиц В.Х (2012 г.) - 19,5%. Uchibayashi T. с соавторами установил наличие рецидива опухоли через 2 года у 50% пациентов. По нашим данным рецидив заболевания у каждого второго наблюдается через 3 года с момента операции. И все - же, пятилетний срок без рецидива заболевания переживают всего 15,5% пациентов. Признать такой результат лечения удовлетворительным сложно. Полученный в течение первого года противоопухолевый эффект не удерживается и к пятому году резко снижается. Такое течение заболевания кроется в особенностях биологии РМП: большая склонность к местному рецидивированию. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности проведения повторных курсов ФДТ для пролонгирования противорецидивного эффекта. Мы имеем небольшой опыт проведения повторных ФДТ, не достаточный для статистически достоверных выводов.

Показатели онкоспецифической выживаемости характеризуют не столько метод ФДТ, сколько возможности лечебного учреждения в квалифицированном наблюдении за больными РМП и возможностью проведения им многокомпонентной терапии, включающей современное медикаментозное лечение, лучевую терапию, хирургические методы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно подвести итог, что ФДТ является эффективным методом лечения РМП без мышечной инвазии. Особенно хорошо удерживается противоопухолевый эффект в течение первого года. Необходимо продолжение изучения эффективности повторных ТУР+ФДТ при наблюдении три и более лет. Это может существенно улучшить результаты лечения. Наш опыт показывает, что ТУР с ФДТ может использоваться как основной метод лечения, а не как последующая опция при неэффективности внутривезикулярных инстилляций митомицина и БЦЖ-терапии. Наиболее экономичный вариант ФДТ – с использованием фотолонга.

Дальнейшее изучение возможностей фотоди-

намической терапии, с нашей точки зрения, должно быть направлено на

- изучение эффективности повторных циклов ФДТ,
- поиск технических возможностей повышения проникающей способности лазерного излучения в тканях,
- поиск фотосенсибилизатора с оптимальной медико-экономической эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М. 2018. С.4-10.
2. Статистический сборник «эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в челябинской области в 2017 году» - А.В. Важенин, А.С. Доможирова, И.А. Аксенова
3. Карнаух П.А. Эффективность внутривезикулярной иммунотерапии в комбинированном лечении больных поверхностным раком мочевого пузыря / А.А. Перетрухин, П.А. Карнаух // Медицинская наука и образование Урала.-2012.-№2.-С.104-105
4. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. «Guidelines on bladder cancer». *Europ. Urol.* 2009. Vol. 41. No2.P. 105–112.
5. Странадко Е. Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии: Обзор. *Лазер мед* 2002(4):4–8.
6. Странадко Е. Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии. III Всероссийский симпозиум «Фотодинамическая терапия»: Сб. М., 1999; с.
7. Lamm D.L. // *Urol. Clin. North Amer.* – 1992. – N 19. – V. 573–580.
8. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171:2186–90.
9. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of EORTC, and MRC randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. *J Urol* 1996; 156(6):1934–40.

УДК 616.24-007.23

EGFR - ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РАК ЛЕГКОГО В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИВ.В.ПЕТКАУ, М.А.ГОЛОТЮК, М.В.ЯКОВЛЕВА,
М.В.ТОКАРЕВА, М.Г.ГОРДИЕВГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»,
г. Екатеринбург, Россия

Аннотация. В статье представлены данные о гистологических вариантах рака легкого, частоте встречаемости типичных драйверных и редких мутаций в гене EGFR у больных раком легкого в Свердловской области. Удельный вес аденокарцином – 23%. Делеция в 19 экзоне или замена L858R в 21 экзоне выявлены в 21% аденокарцином. С 2014 по 2016 г. лечение ингибитором тирозинкиназ Gefitinibом получили 107 пациентов: 29 – в первой линии, 48 – во второй, 30 – в третьей. Лучшие непосредственные и отдаленные результаты получены в первой группе, где медиана времени до прогрессирования составила 11,2 месяца, а медиана общей выживаемости – 28,2 месяца. У 3 из 9 пациентов после прогрессирования выявлена мутация T790M.

Ключевые слова: рак легкого, аденокарцинома легкого, EGFR, ингибиторы тирозинкиназ, gefitinib

Түйіндеме. EGFR-СВЕРДЛОВ ОБЛЫСЫНДАҒЫ ОҢӨКПЕ ОБЫРЫ. В.В.Петкау, М.А.Голотюк, М.В.Яковлева, М.В.Токарева, М.Г.Гордиев. Мақалада өкпе обырының гистологиялық нұсқалары, Свердловск облысындағы өкпе обырымен ауыратын науқастарда EGFR генінде типтік драйверлік және сирек мутациялардың кездесуінің жиілігі туралы деректер берілген. Аденокарциномның үлес салмағы – 23%. Аденокарциномның 21%-да 19 экзондағы делеция немесе L858R ауысуы анықталды. 2014 жылдан 2016 жылға дейін тирозинкиназ Gefitinib ингибиторымен 107 пациент ем алды: 29 – бастапқы линияда, 48 – екінші линияда, 30 – үшінші линияда. Ең жақсы тікелей және алыс нәтижелер бірінші топта алынды, онда прогресске дейінгі уақыт медианы 11,2 ай, ал жалпы өмір сүру медианы – 28,2 ай құрады. 9 пациенттің 3-уінде T790m мутациясы анықталды.

Түйін сөздер: өкпе обыры, өпенің аденокарциномасы, EGFR, тирозинкиназ, gefitinib ингибиторлары

Summary. EGFR - POSITIVE LUNG CANCER IN THE SVERDLOVSK REGION. V.V.Petkau, M.A.Golotyuk, M.V.Yakovleva, M.V.Tokareva, M.G.Gordiev. The article presents data on histological variants of lung cancer, the incidence of typical driver and rare mutations in the EGFR gene in patients with lung cancer in the Sverdlovsk region. The proportion of adenocarcinoma is 23%. Deletion in exon 19 or replacement of L858R in exon 21 was detected in 21% adenocarcinoma. From 2014 to 2016, 107 patients received treatment with tyrosine kinase inhibitor Gefitinib: 29 in the first line, 48 in the second, 30 in the third. The best immediate and long-term results were obtained in the first group, where the median time to progression was 11.2 months and the median overall survival was 28.2 months. In 3 of 9 patients after progression, a T790M mutation was detected.

Keywords: lung cancer, lung adenocarcinoma, EGFR, tyrosine kinase inhibitors, gefitinib

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) остается самым распространенным злокачественным новообразованием в мире. Ежегодно регистрируется более 1,8 миллиона новых случаев и 1,6 миллиона смертей от РЛ [1]. Несмотря на сохраняющееся неудовлетворительное соотношение заболеваемости и смертности [1,2], некоторые выделенные на сегодня генетические типы РЛ удается длительно контролировать и позволяет рассматривать их как хроническое заболевание [3].

Первой мутацией, которая нашла применение в клинической практике, стала мутация в гене EGFR [4]. Данная драйверная мутация чаще встре-

чается в аденокарциномах, у некурящих пациентов, у женщин. Также отмечены географические особенности распространенности EGFR мутации: чаще в Азиатско-Тихоокеанском регионе, реже в Европе и Канаде [5]. По данным самого крупного российского исследования частота данной мутации у больных РЛ в Российской Федерации: 20,2% в аденокарциномах, 6,7% в крупноклеточном раке, 4,2% в плоскоклеточном раке [6]. Однако чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ обуславливают только типичные мутации: делеция в 19 экзоне и замена L858R в 21 экзоне [7].

В международных многоцентровых рандомизированных исследованиях было показано пре-

имущество ИТК первого поколения (Гефитиниб и Эрлотиниб) и ИТК второго поколения (Афатиниб) над химиотерапией, как в отношении непосредственной эффективности, так и в отношении времени до прогрессирования и переносимости [8-10]. Пероральные препараты позволили лечить данных пациентов амбулаторно, а спектр побочных эффектов, отличающихся от стандартной химиотерапии, стал мягче и более управляемым. Однако формирование приобретенной резистентности опухоли к ИТК первого и второго поколения ограничивает эффективность и позволяет осуществлять контроль за заболеванием в течение 9,2-13,7 месяцев [8-10].

Основным механизмом устойчивости (до 60% всех случаев) является мутация в гене Т790М, обусловленная заменой треонина на метионин в положении 790, в результате чего более громоздкая метиониновая цепь создает препятствие на участке связывания АТФ и препятствует связыванию препарата с рецептором [11,12]. Разработанный для преодоления данного вида резистентности препарат, ИТК третьего поколения, Осимертиниб позволил достичь во второй линии лечения медианы времени до прогрессирования (МВП) от 8,5 до 12,3 месяцев [13,14].

В реальной клинической практике результаты лечения не всегда совпадают с данными клинических исследований, что обусловлено вариативностью пациентов, не всегда полным соответствием критериям включения в протоколы, доступностью технологий и препаратов, приверженностью лечению.

ЦЕЛЬ

Представить собственный опыт повседневной практики лечения больных РЛ в Свердловской области: выявление пациентов с мутацией EGFR, лечебная тактика и результаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе мы определили распределение РЛ по гистологии, проанализировав данные гистологического исследования всех пациентов с

установленным в 2016 г. диагнозом злокачественное новообразование легкого и обратившихся в поликлинику СООД.

Вторым этапом определена частота выявления мутации в гене EGFR. Начиная с 2014 г. в СООД всем пациентам с немелкоклеточным неплоскоклеточным РЛ данный анализ выполнялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на приборе Rotor-GeneQ5 plex из гистологического материала (после биопсии или операции). При невозможности получить гистологический материал анализ на EGFR выполнялся из цитологического материала на базе Республиканского клинического онкологического диспансера (г.Казань). Там же в рамках программы Российского общества клинической онкологии «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации» определялась мутация Т790М по плазме у пациентов с резистентностью к ИТК.

На третьем этапе ретроспективно изучены амбулаторные карты и истории болезни пациентов с генерализованным РЛ с мутацией в гене EGFR, которые получали лечение препаратом Гефитиниб СООД с 2014 по 2016 годы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2016 г. в Свердловской области зарегистрировано 1558 новых случаев РЛ, при этом в поликлинику СООД обратились 958 больных с данным диагнозом. Морфологическая верификация была у 900 пациентов. Аденокарцинома подтверждена у 209 (23%). Распределение РЛ по гистологическим вариантам представлено на рисунке 1.

За 3 года с 2014 по 2016 ПЦР выполнена 477 больным с аденокарциномой легкого. Типичные драйверные мутации EGFR выявлены у 102 пациентов (21%). Остальные мутации встретились крайне редко: по 2 случая Т790М и G719Х, по 1 случаю L861Q, L861Q+G719Х, L858R+Т790М, S768I (рис. 2).

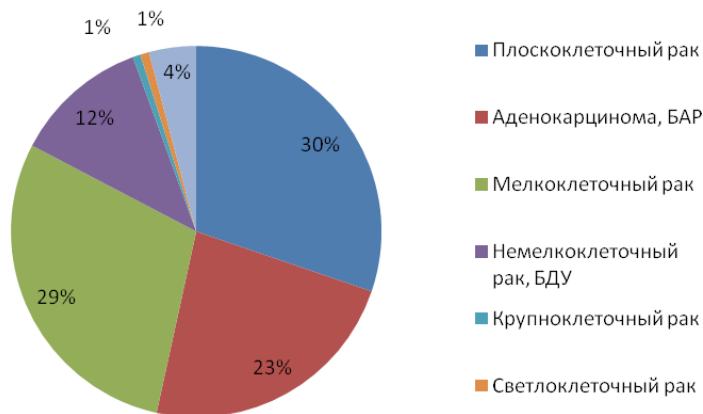


Рисунок 1 - Гистологические варианты рака легкого, Свердловская область, 2016

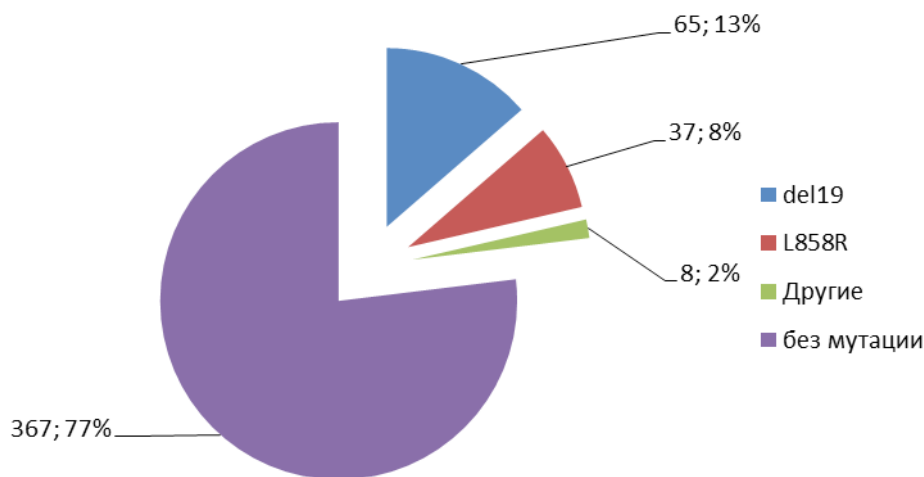


Рисунок 2 - Частота мутации EGFR в аденокарциномах легкого, Свердловская область, 2014-2016 гг.

При этом у курильщиков даже в аденокарциномах частота мутации значительно ниже – 14,9%. Помимо указанных результатов, полученных по гистологическому материалу, у 47 больных ПЦР подвергся цитологический материал. У 12 из 47, т.е. в 25,5%, были выявлены делеция в 19 экзоне или замена L858R в 21 экзоне. Полученные данные о частоте встречаемости мутаций полностью соотносятся с общероссийскими.

В 2014-2016гг. наиболее доступным из группы ИТК был и остается Gefitinib, который входит в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), которым обеспечиваются федеральные льготники за счет средств федерального бюджета. С 2016 г. стал доступен Эрлотиниб, а с 2017 – Афатиниб,

которые также вошли в перечень ЖНВЛП.

Лечение Gefitinibом получили 107 пациентов с местно-распространенным неоперабельным РЛ, исходно метастатическим или генерализованным после ранее проведенного радикального лечения РЛ. Начать лечение ИТК в первой линии из-за ограниченности ресурсов удалось только у 29 пациентов. Во второй линии Gefitinib принимали 48 больных, в третьей – 30. Средний возраст пациентов составил 61 год (от 31 до 81 года). Мужчины – 43 (40,2%), женщины – 64 (59,8%). Большинство больных были в ECOG статусе 0-1. Меньшая часть пациентов имела стаж курения – 29 человек (27,1%). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика пациентов, получавших ИТК

ИТК	Количество пациентов	Пол	Возраст, лет	Курение	ECOG 2
1-линия	29	М – 10 Ж – 19	65 (31-81)	5	1
2-линия	48	М – 20 Ж – 28	61 (40-79)	13	2
3-линия	30	М – 13 Ж – 17	58 (31-76)	11	1

Результаты лечения зависели от того, в какой линии применялись ИТК. Самым частым вариантом ответа была стабилизация. Если терапия сразу начиналась с Gefitiniba, то полный регресс опухоли был зарегистрирован у 3 из 29 пациентов (10,3%), а частичный ответ – у 8 (27,6%). Так же лучшие показатели медианы времени до прогрес-

сирования (МВП) и медианы общей выживаемости (МОВ) были в группе, где ИТК применялись в первой линии. Так МВП составила 11,2 месяца, а МОВ – 28,2 месяца. Аналогичные показатели при терапии Gefitinibом в третьей линии были 7,1 и 22,8 месяца соответственно (таблица 2).

Таблица 2 - Результаты лечения ИТК

ИТК	Количество пациентов	Полный ответ	Частичный ответ	МВП, мес.	МОВ, мес.
1-линия	29	3 (10,3%)	8 (27,6%)	11,2	28,2
2-линия	48	1 (2,1%)	2 (4,2%)	9,1	24,3
3-линия	30	1 (3,3%)	1 (3,3%)	7,1	22,8

Переносимость лечения ИТК была удовлетворительная. Побочные эффекты не зависели от последовательности применения противоопухолевой терапии. Самыми частыми нежелательными явлениями приема Гефитиниба были кожные реакции (19,6%), утомляемость (12,1%), диарея (2,8%). По одному разу встретились конъюнктивит и повышение уровня печеночных ферментов в крови. Прекращение лечения у подавляющего большинства больных было связано с прогрессированием заболевания и лишь у 2 с непереносимостью терапии. Кроме этого один случай отказа от лечения ИТК был связан с повторными ишемическими инсультами, а другой – с развитием деменции.

Пациентам, у которых прогрессирование заболевания на фоне ИТК произошло в 2017 году, выполнялся анализ на мутацию Т790М по плазме крови. Из 9 больных мутация выявлена у 3 (33,3%) при ожидаемых по литературным данным 50-60%. Только 1 пациент начал и продолжает терапию препаратом Осимертиниб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность и удовлетворительная переносимость лечения Гефитинибом в реальной практике коррелируют с данными клинических исследований. Применение ИТК у больных РЛ с мутацией в гене EGFR позволило контролировать заболевание в течение 7-11 месяцев и добиться общей выживаемости более 2 лет при сохранении качества жизни и без привязки пациента к стационарному лечению. Наиболее эффективным является применение ИТК в первой линии паллиативного лечения больных РЛ, однако польза от назначения ИТК сохраняется и в последующих линиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Forman D, Bray F, Brewster DH et al. Cancer incidence in five continents. Volume X. International Agency for Research on Cancer. Sci. Publ. № 164. Lyon, France, 2014. – 1365 p.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
3. Hirsh V. Turning EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer into a chronic disease: optimal sequential therapy with EGFR tyrosine

kinase inhibitors. *TherAdv Med Oncol* 2018;10:1–12.

4. Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J ClinOncol* 2005;23(11):2556–2568.

5. Anita Midha, Simon Dearden, Rose McCormack. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J CancerRes* 2015;5(9):2892–2911.

6. Imyanitov EN, Demidova IA, Gordiev MG et al. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. *MolDiagnTher*. 2016 Aug;20(4):401–6.

7. Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol*. 2012 Mar;25(3):347–69.

8. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–957.

9. Yang JC, Hirsh V, Schuler M et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J ClinOncol* 2013;31(27):3342–50.

10. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *LancetOncol* 2011;12(8):735–42.

11. Yu HA, Arcila ME, Rekhman N et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR mutant Lung Cancers. *ClinCancerRes* 2013;19(8):2240–2247.

12. Camidge D.R., Pao W., Sequist L.V. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev ClinOncol* 2014;11:473–481.

13. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *LancetOncol*. 2016;17(12):1643–1652.

14. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376(7):629–640.

УДК 616-006.6

НАШ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ С ОДНОМОМЕНТНЫМ РЕКОНСТРУКТИВНЫМ КОМПОНЕНТОМ

М.Р.ХУСАИНОВ, М.Л.КИЛУНОВА

ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер,
г. Екатеринбург, Россия

Аннотация. В статье представлены результаты проспективного исследования данных за 2010-2018 гг., об использовании реконструктивно-пластического компонента при комбинированных операциях по поводу злокачественных опухолей глотки, полости рта, верхней челюсти, нижней челюсти, нижней губы.

Key words: локальные лоскуты с магистральным типом кровообращения, дистанционные лоскуты с магистральным типом кровообращения, свободные ревааскуляризованные лоскуты, рак дна полости рта, рак языка, рак ротоглотки

Түйіндеме. БІЗДІҢ БАС ПЕН МОЙЫННЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫ БІР КЕЗЕҢДІК РЕКОНСТРУКТИВТІ КОМПОНЕНТ ПЕН ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУ ТӘЖІРІБЕМІЗ. М.Р.Хусаинов, М.Л.Килунова. Мақалада жұтқыншақ, ауыз қуысы, жоғарғы жақ, төменгі жақ, төменгі ерін қатерлі ісіктері бойынша аралас операциялар кезінде реконструктивті-пластикалық компонентті пайдалану туралы 2010-2018жж. деректерге жүргізілген проспективалық зерттеу нәтижелері берілген.

Түйін сөздер: қан айналымының магистральды түрі бар жергілікті кесінділер, қан айналымының магистральды түрі бар қашықтықтан кесінділер, бос ревааскуляриланған кесінділер, ауыз қуысы түбінің обыры, тіл обыры, ауыз жұтқыншақ обыры

Summary. OUR EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANCIES OF THE HEAD AND NECK WITH SIMULTANEOUS RECONSTRUCTIVE COMPONENT. M. R. Khusainov, M.L.Kilunova. The article presents the results of a prospective study of data for 2010-2018, on the use of the reconstructive plastic component in combined operations for malignant tumors of the pharynx, oral cavity, upper jaw, lower jaw, lower lip.

Keywords: local flaps with magistral type of blood circulation, distant flaps with magistral type of blood circulation, free revascularized flaps, cancer of floor of mouth, cancer of tongue, oropharyngeal cancer

ВВЕДЕНИЕ

Рак слизистой оболочки полости рта и ротогортаноглотки характеризуется агрессивным течением. Имеет высокий потенциал радиорезистентности. Быстро приобретает устойчивость к стандартным схемам химиотерапии. Хирургический метод лечения является ведущим, позволяющим улучшить выживаемость при данной локализации. Набор вариантов хирургических вмешательств, применяемых в полости рта, наиболее многообразен в сравнении с другими анатомическими зонами. Радикальное удаление опухоли слизистой оболочки полости рта и ротогортаноглотки является одним из самых сложных методов в хирургическом лечении опухолей головы и шеи, т.к. сопровождается образованием обширных дефектов, и требует реконструкции дефекта.

В последние годы появилось большое количество публикаций об особенностях комбинированных резекций, а также методах одномомент-

ной реконструкции дефектов при раке головы и шеи различных локализаций. При этом используется одномоментная пластика дефекта с применением локальных лоскутов с магистральным типом кровообращения, дистанционных лоскутов с магистральным типом кровообращения, свободных ревааскуляризованных лоскутов [1].

Из локальных лоскутов с магистральным типом кровообращения наиболее эффективными являются инфрахиоидный (The infrahyoid musculocutaneous flap - ИМСФ) и субментальный (The submental island flap - SMIF) [2-13]. Последние широко применяются для реконструкции слизистой щеки, дна полости рта, языка, н/губы, мягких тканей, является альтернативой по отношению к свободным ревааскуляризованным лоскутам при небольших дефектах оро-максиллярной области [2].

Из дистанционных лоскутов с магистральным типом кровообращения широкое применение

ние получил пекторальный лоскут на питающей ножке (The pectoralis myocutaneous flap - PMCF). PMCF широко используются при больших дефектах в аксиллярных, грудных и челюстно-лицевых областях [14].

Наибольшую популярность из свободных ре-васкуляризированных лоскутов приобрел лучевой лоскут (The radial forearm free flap - RFFF). Лоскут является универсальным (полость рта, глотка, дефекты мягких тканей челюстно-лицевой области) [15,16].

Несмотря на значительный объем хирургического вмешательства, непосредственные и ближайшие результаты лечения больных раком головы и шеи оказались хорошими, а отдаленные – значительно лучше самостоятельной лучевой и химиолучевой терапии [2-6,14-16].

ЦЕЛЬ

Оценка непосредственных и ближайших результатов лечения больных раком головы и шеи при проведении операций со сквозными дефектами и одномоментной пластикой дефектов различными видами кожно-мышечных лоскутов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – случай-контроль. В исследование включено 165 больных злокачественными опухолями дна полости рта, языка, ротоглотки, гортаноглотки, верхней челюсти, нижней челюсти, нижней губы.

Критериями отбора больных были гистологическое подтверждение диагноза, I-IV стадия заболевания злокачественными опухолями слизистой оболочки дна полости рта, языка, ротоглотки, гортаноглотки, верхней челюсти, нижней

челюсти, нижней губы или рецидив злокачественных опухолей слизистой оболочки дна полости рта, языка, ротоглотки, гортаноглотки, верхней челюсти, нижней челюсти, нижней губы после неэффективной лучевой или химиолучевой терапии. Определение стадии процесса включало в себя клинический осмотр, непрямую ларингоскопию, ультразвуковое исследование шейных лимфоузлов. При необходимости уточнения распространенности опухолевого процесса проводилась рентгенография костей лицевого скелета, КТ органов полости рта, глотки, придаточных пазух носа, органов шеи. При наличии метастазов в шейном лимфатическом коллекторе, проводилось цитологическое подтверждение диагноза. Радикализм произведенной операции подтверждался гистологическим исследованием краев удаленных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объем операции определялся распространенностью опухолевого процесса: комбинированная резекция дна полости рта и языка с резекцией альвеолярного отростка; комбинированная резекция корня языка, дна полости рта, боковой стенки ротоглотки; комбинированная резекция дна полости рта и языка; сегментарная или половинная резекция нижней челюсти; комбинированная резекция ротогортаноглотки; комбинированная резекция верхней челюсти с экзентерацией орбиты, комбинированные сквозные резекции нижней губы, угла рта, щеки, подбородочной области. Объем хирургического вмешательства представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Виды комбинированных операций по поводу рака орофарингомаксиллярной зоны

Операция	Количество	%
Комбинированная резекция дна полости рта, языка с резекцией альвеолярного отростка	108	65,5
Резекция корня языка, задних отделов полости рта, боковой стенки ротоглотки	21	12,7
Резекция дна полости рта и языка с сегментарной или половинной резекцией нижней челюсти	13	7,9
Резекция ротогортаноглотки, гортани	8	4,8
Комбинированная резекция верхней челюсти	5	3,1
Комбинированная ларингэктомия с циркулярной резекцией глотки	2	1,2
Комбинированная резекция нижней губы, угла рта, щеки, подбородочной области	8	4,8
Всего	165	100%

Все операции носили характер комбинированных, с резекцией нескольких анатомических структур, и удаление опухолей завершалось образованием сквозных дефектов полости рта, ротоглотки, гортаноглотки и шеи. У одного больного,

после комбинированной резекции верхней челюсти с экзентерацией орбиты, операция завершилась образованием обширного дефекта мягких тканей лица, что требовало реконструкции дефекта.

Первично-хирургическое лечение получил

100 больных с I-IV стадиями заболевания (60,6%). Они составили большую часть больных, у которых основное заболевание клинически расценивалось как резектабельное. Впоследствии, часть этих больных получила послеоперационную лучевую или химиолучевую терапию в зависимости от группы риска. Больные, которым было проведено комбинированное лечение с предоперационной лучевой терапией, составили меньшую часть больных - 17,0% (28 больных). Хирургическое

лечение эта группа больных получила в сроки не позднее, чем через 4 недели, после окончания облучения. Пациенты после неэффективной лучевой или химиолучевой терапии составили 22,4% (37 больных), и хирургическое вмешательство являлось методом спасения (salvage surgery). Как правило, эти больные были с II-IV стадиями заболевания. Распределение больных в зависимости от метода лечения и от стадии процесса представлено в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 - Методы лечения больных со злокачественными опухолями орофарингомаксиллярной области

Первично-хирургическое лечение		Комбинированное лечение		Хирургическое лечение после неэффективной химио-лучевой терапии	
Количество	%	Количество	%	Количество	%
100	60,6	28	17	37	22,4

Таблица 3 - Распределение пациентов по стадиям заболевания

Стадия заболевания	Абсолютное количество	%
I	16	9,7
II	49	29,7
III	39	23,6
IV	61	37

Практически всем больным одновременно выполнялась операция на шейном лимфатическом коллекторе (селективная шейная лимфодиссекция, модифицированная шейная лимфодиссекция, радикальная шейная лимфодиссекция) в зависи-

мости от наличия или отсутствия метастазов в шейных лимфоузлах. Характеристика больных в зависимости от вида шейной лимфодиссекции при комбинированных операциях представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Объем лимфодиссекции при расширенных комбинированных операциях по поводу рака орофарингомаксиллярной зоны

Объем лимфодиссекции	Абсолютное число	%
Селективная	60	36
Модифицированная	47	28
Радикальная	14	8
Двусторонняя	9	5
Всего	127	77%

У 127 больных (77%) выполнены одномоментные операции на лимфопутях шеи. Селективная или модифицированная шейная лимфодиссекция проведены 107 больным (64%), т.к. при дообследовании шейного лимфоколлектора, данных за метастазы в шейных лимфоузлах выявлено не было. Радикальная шейная лимфодиссекция выполнена 14 больным (8%), у которых были выявлены и подтверждены цитологически метастазы в шейных лимфоузлах перед хирургическим лечением. Двусторонняя шейная лимфодиссекция проведена 9 больным (5%), у которых были выявлены клинически и подтверждены цитологически

метастазы в шейных лимфоузлах с 2-х сторон перед хирургическим лечением.

В подавляющем большинстве случаев при злокачественных новообразованиях орофарингомаксиллярной зоны был выявлен плоскоклеточный рак - у 150 больных (91%). При этом, высокодифференцированный рак встречался наиболее часто (64%). Другие виды злокачественных новообразований при раке головы и шеи встречались в единичных случаях. Гистологические варианты злокачественных опухолей орофарингомаксиллярной области и варианты плоскоклеточного рака отражены в таблице 5 и 6.

Таблица 5 - Гистологические варианты злокачественных опухолей орофарингомаксиллярной зоны

Вид злокачественной опухоли	Абсолютное количество	%
Плоскоклеточный	150	91
Аденокистозный	7	4
Остеогенная саркома	3	2
Мягкотканая саркома	4	2
Цистаденокарцинома	1	1
Всего	165	100

Таблица 6 - Гистологические варианты опухолей при плоскоклеточном раке орофарингомаксиллярной зоны

Плоскоклеточный рак	Абсолютное количество	%
Высокодифференцированный	96	64
Умереннодифференцированный	42	28
Низкодифференцированный	12	8
Всего	150	100

После удаления первичной злокачественной опухоли и операции на шейном лимфоколлекторе, больным одномоментно выполнялась реконструкция сквозного дефекта. Характеристика больных в зависимости от вида кожно-мышечного лоскута, примененного при реконструкции дефекта, приведена в таблице 7.

Локальные лоскуты с магистральным типом кровообращения были применены у 123 больных (74,6%). При этом были использованы носогубный, инфрахиоидный, субментальный лоскуты. Реконструкция дефекта с использованием дистанционных лоскутов с магистральным типом крово-

обращения (пекторальный лоскут на питающей ножке) была проведена у 20 больных (10,3%). Свободные реваскуляризированные лоскуты при реконструкции дефекта были использованы у 25 больных (15,1%). При этом в 21 случае (12,7%) был использован лучевой лоскут и в 4-х случаях VRAM-лоскут (2,4%). При этом, VRAM-лоскут оказался единственно возможным при реконструкции большого дефекта, образовавшегося после комбинированной резекции верхней челюсти с экзентерацией орбиты и мягких тканей лица слева.

Таблица 7 - Характеристика больных в зависимости от вида лоскута, примененного для реконструкции дефекта

Лоскуты	Наименование лоскута	Всего	
		абс.	%
Тип лоскута	Наименование лоскута		
Локальные лоскуты с магистральным типом кровообращения	Носогубный (лицевая артерия и вена)	7	4,3
	Инфрахиоидный (верхний щитовидный пучок)	20	12,1
	Субментальный (субментальный пучок)	96	58,2
Дистанционные лоскуты с магистральным типом кровообращения	Пекторальный лоскут на питающей ножке (торако-акромиальный пучок)	17	10,3
Свободные реваскуляризированные лоскуты	Лоскут с передней брюшной стенки на прямой мышце живота (VRAM)	4	2,4
	Лучевой лоскут (RFFF, Chinese flap)	21	12,7
Всего		165	100%

Послеоперационные осложнения возникли у 17-ти больных (10,3%): некроз дермы у 7 больных (4,2%) и некроз лоскута у 10 больных (6,1%). При некрозе дермы мягкотканый компонент лоскута остался жизнеспособным. В течение месяца, наблюдалась реэпителизация с полным сохранением целостности полости рта. Не наблюдалось образование свищей. У всех больных сохранена

речевая и разделительная функция. При некрозе лоскута, сохранялась целостность полости рта с образованием свищей у 2-х больных, которые закрылись самостоятельно в отсроченном периоде. У 2-х больных, в процессе рубцовой деформации мягких тканей дна полости рта, нарушилась речевая и разделительная функция. В отсроченном периоде этим больным выполнена повторная опе-

рация с иссечением рубцовых тканей и пластикой дефекта с использованием различных лоскутов с положительным результатом.

Послеоперационная летальность составила 1,8%. 2 пациента умерли от острой послеоперационной сердечно-сосудистой недостаточности. 1 больной умер от печеночной недостаточности.

За период исследования в изучаемой группе умерло 97 больных (58,8%). У 67 умерших больных (69,1%) был первично-распространенный опухолевый процесс (III-IV стадия заболевания или рецидив заболевания после неэффективной химио-лучевой терапии). Первогодичная смертность составила 20,6% (34 больных). В настоящий момент общая безрецидивная выживаемость составила 41,2% (68 пациентов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование, как и предшествующие клинические исследования (1-9), доказывают эффективность одномоментной пластики дефекта с применением локальных лоскутов с магистральным типом кровообращения, дистанционных лоскутов с магистральным типом кровообращения, свободных ревааскуляризованных лоскутов.

Использование расширенного переднего доступа к полости рта, боковой фаринготомии, а так же сочетание передних доступов и боковой фаринготомии, владение методикой одномоментной реконструкции обширных дефектов полости рта и ротоглотки, и понимание физиологического механизма формирования разделительной функции, позволяют проводить радикальное хирургическое лечение распространенного рака орофарингеальной зоны.

Освоение комбинированных резекций и методов одномоментной реконструкции обширных дефектов полости рта и глотки, позволяют проводить радикальные операции после неэффективной лучевой и химиолучевой терапии (salvage surgery).

Современные возможности реконструктивно-восстановительной хирургии слизистой оболочки полости рта и глотки позволяют отдавать предпочтение первично-хирургическому методу при лечении больных раком головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев С.А. *Пластическая хирургия в онкологии. «Челябинская государственная медицинская академия».* - 2002г. - 162с.
2. Deganello A., Masciocco V., Dolivet G., Leemans C.R., Spriano. *Infracarotid fasciocutaneous flap as an alternative to free radial forearm flap in head and neck reconstruction; Head Neck.* - 2007 - Mar:29(3):285-91.
3. Magrin J., Kowalski L.P., Santo G.E., Waksman G., DiPaula R.A. *Infracarotid fasciocutaneous*

flap in head and neck reconstruction. Head Neck. - 1993 - Nov-Dec:15(6):522-5.

4. Rojananin S., Suphaphongs N., Ballantyne A.J. *The infracarotid fasciocutaneous flap in head and neck reconstruction. American Journal of Surgery.* - 1991 - Oct:162(4):400-3.

5. Jiang B., Fang M., Jiang S.Q., Xu Y.L., Han L. *The application of submental island flap in head and neck surgery. Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* - 2000 - Dec:9(4):194-6.

6. Faltaous A.A., Yetman R.J. *The submental artery flap; an anatomic study. Plastic and Reconstructive Surgery.* - 1996 - Jan:97(1):56-60.

7. Urjeet A. Patel, MD; Stephen W. Bayles, MD; Richard E. Hayden, MD. *The Submental Flap: A Modified Technique for Resident Training. The Laryngoscope.* - 2007 - Jan:117.

8. Martin D, Pascal JF, Baudet J, et al. *The submental island flap: a new donor site. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap. Plast. Reconstr. Surg.* - 1993 - 92:867-873.

9. Merten SL, Jiang RP, Caminer D. *The submental artery island flap for head and neck reconstruction. A N Z J Surg.* - 2002 - 72:121-124.

10. Vural E, Suen JY. *The submental island flap in head and neck reconstruction. Head Neck.* - 2000 - 22:572-578.

11. Bhaya MH, Har-El G. *Resident training in head and neck flap reconstruction in U.S. academic otolaryngology programmes. J. Laryngol. Otol.* - 2001-115:119-121.

12. Kim JT, Kim SK, Koshima I, Moriguchi T. *An anatomic study and clinical applications of the reversed submental perforator-based island flap. Plast. Reconstr. Surg.* - 2002 - 109:2204-2210.

13. Whetzel TP, Mathes SJ. *Arterial anatomy of the face: an analysis of the vascular territories and perforating cutaneous vessels. Plast. Reconstr. Surg.* - 1992 - 89:591-605.

14. Mouthuy B., Schoofs M., Calteux N., Remacle M., Hamoir M., Van den Eeckhout J., De Coninck A. *Myocutaneous flaps of the pectoralis major. Anatomy, technic and clinical applications. Acta chirurgica Belgica.* - 1984 - Sep-Oct:84(5):283-92.

15. Evans G.R., Schusterman M.A., Kroll S.S., Miller M.G., Reece G.P., Robb G.L., Ainslie N. *The radial forearm free flap for head and neck reconstruction: review. American Journal of Surgery.* - 1994 - Nov:168(5):446-50.

16. Jamamoto Y., Furukawa H., Sugihara T., Fukuda., Furuta Y., Ryu T. J. *Radial forearm free-flap reconstruction following radiotherapy and total laryngectomy. J. Reconstr. Microsurg.* - 1999 - Jan:15(1):15-8.

УДК 616.24-006

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЛЕГКИХ – ЛИДЕР В СТРУКТУРЕ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ

И.А.АКСЕНОВА^{1,2}, А.С.ДОМОЖИРОВА^{1,2}, Т.С.НОВИКОВА¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г.Челябинск, Россия

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Челябинск, Россия

Аннотация. В статье приведены результаты анализа заболеваемости ЗНО легких, бронхов и показатели выживаемости населения Челябинской области.

Ключевые слова: онкология, заболеваемость органов дыхания, продолжительность жизни

Түйіндемe. ӨКПЕНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРІ – ЧЕЛЯБИ ОБЛЫСЫ ХАЛҚЫНЫҢ ӨЛІМ-ЖІТІМ ҚҰРЫЛЫМЫНДАҒЫ КӨШБАСШЫ. ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ТІРІ ҚАЛУ КӨРСЕТКІШТЕРІН БАҒАЛАУ. И.А.Аксенова, А.С.Доможирова, Т.С.Новикова. Мақалада Челябин облысы халқының өкпе, бронхының қатерлі ісіктері аурушандығының талдауының нәтижелері және тірі қалу көрсеткіштері келтірілген.

Түйін сөздер: онкология, тыныс алу органдарының аурулары, өмір сүру ұзақтығы

Summary. MALIGNANT TUMORS OF LUNG - THE LEADER IN THE STRUCTURE OF MORTALITY OF THE POPULATION IN THE CHELYABINSK REGION. ESTIMATION OF PATIENT SURVIVAL INDICATORS. I.A.Aksenova, A.S.Domozhirova, T.S.Novikova. The article presents the results of an analysis of the incidence of malignant neoplasms of the lungs, bronchi and survival rates of the population of the Chelyabinsk region.

Keywords: oncology, respiratory diseases, life expectancy

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО), входящие в группу неинфекционных заболеваний, в мировом масштабе признаны фактором, мешающим развитию человеческого потенциала планеты.

ЗНО легких несут значительный социальный и экономический урон для многих стран мира. По данным проекта Globocan в 2012 году в мире было зарегистрировано 1,241 млн. случаев заболеваний ЗНО легких или 16,8% от всех случаев ЗНО [1,2].

В Челябинской области ЗНО легких в общей структуре заболеваемости в 2015 году занимают лидирующую позицию (11,8%), затем следуют ЗНО толстого кишечника (12,2%), кожи (11,6%), молочной железы (11%), предстательной железы (7,39%). В структуре смертности 1/5 часть принадлежит ЗНО легких. Следует отметить, что в структуре заболеваемости и смертности от ЗНО мужского населения области данная патология занимает первое место. Заболеваемость мужского населения выше показателя заболеваемости женского населения в 6 раз [3].

Увеличение продолжительности жизни онкологических пациентов является приоритетной

задачей для системы здравоохранения всех стран мира [4,5]. Показатели выживаемости онкологических пациентов имеют высокую практическую значимость. Анализ данных показателей позволяет сформировать объективную оценку эффективности работы онкологической службы территории в целом (от мероприятий по профилактике рака до лечения, реабилитации, паллиативной помощи). Только анализ показателей выживаемости является объективной оценкой работы онкологической службы и основой для корректного определения вектора для ее дальнейшего развития [6].

В основе расчета показателей выживаемости на популяционном уровне, безусловно, должна быть полноценно сформированная база данных онкологических пациентов – популяционный раковый регистр. Должен быть обеспечен правильный, полноценный учет всех случаев ЗНО, случаи смерти сверяться со сведениями патологоанатомического бюро и бюро судебно-медицинской экспертизы.

Основа достоверности оценки работы онкологической службы – корректно сформированные свидетельства о смерти с правильно указанной

первоначальной причиной смерти с использованием МКБ-Х, а также обязательной морфологической верификацией диагноза (в ряде случаев после смерти) [7,8].

На длительность периода времени от даты установления диагноза до момента смерти пациента влияют множество факторов: локализация процесса, морфологический тип опухоли, стадия, пол, возраст, сопутствующая патология, проведенное лечение и пр.

ЦЕЛЬ

Изучить результаты анализа заболеваемости ЗНО легких, бронхов, определить показатели выживаемости, установить различия по гендерному признаку населения Челябинской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования явилось население Челябинской области с установленным диагнозом ЗНО бронхов, легкого (код МКБ –Х С34) в период 2005-2012 гг. На все указанные случаи были заполнены формы № 090/У «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования», которые в последующем были внесены в базу данных популяционного ракового регистра (разработчик ООО «Новел-СПб») Челябинской области на базе организационно-методического отдела ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Сведения о каждом пациенте включали пол, возраст, сведения о диагнозе, стадии, морфологическом типе опухоли

(при наличии), даты явок на диспансерное наблюдение, дату и причину смерти (при наличии).

Из указанных данных с целью проведения расчетов сформирован файл в формате txt (деперсонифицированный). Для расчета показателей выживаемости использована лицензированная компьютерная программа «Расчет показателей выживаемости» ООО «Новел-СПб», созданная под методическим консультированием ФГБУ НИИ Онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России (г.Санкт-Петербург).

При оценке выживаемости ключевым моментом исчисления явилась дата установления диагноза. Проводились расчеты скорректированной выживаемости, т.е. учитывавшие факты смерти только от ЗНО. Показатели кумулятивной скорректированной выживаемости отражают накопительный итог переживших указанные периоды из числа первоначальной группы.

Все полученные результаты систематизированы и наглядно отражены в виде диаграмм и таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных показателей выживаемости пациентов с ЗНО легких были установлены различия по гендерному признаку.

В результате проведенного анализа кумулятивной скорректированной выживаемости очевидна значительная разница при анализе мужской (рис.1) и женской (рис.2) популяции с ЗНО бронхов, легких (С34) отдельно по стадиям.

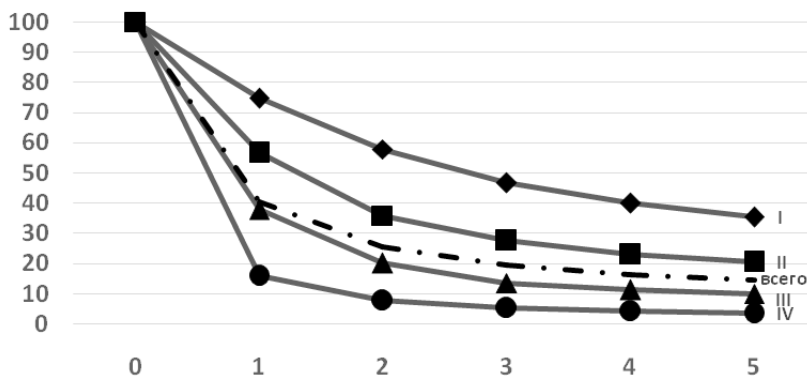


Рисунок 1 - Кумулятивная скорректированная выживаемость больных злокачественными новообразованиями легких, бронхов (С34) в Челябинской области в 2008-2012 гг. по стадиям (мужчины)

Так, в группе мужчин (n=10251) годовичная выживаемость составила всего 40,4%, в то время как среди женщин (n=1626) таковая зафиксирована на уровне 53,3%. Три года после установления диагноза прожила лишь пятая часть первоначальной группы мужчин – 19,3%, у женщин

аналогичный показатель составил 34,4%.

Пятилетняя выживаемость мужчин составила 14,4%, женщин – 27,4%. В данном расчете пол, возраст, разница в гистологическом типе опухоли, наличие сопутствующей патологии не были учтены.

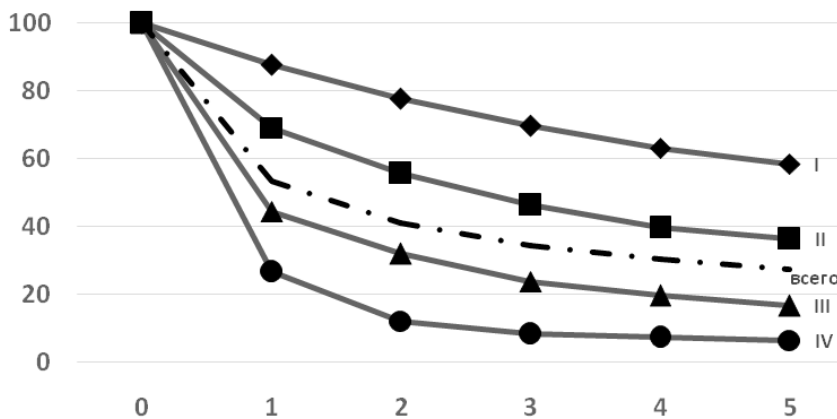


Рисунок 2 - Кумулятивная скорректированная выживаемость больных злокачественными новообразованиями легких, бронхов (С34) в Челябинской области в 2008-2012 гг. (женщины)

Большой интерес в исследовании был обращен на разнородность гистологических типов ЗНО легких, бронхов. Была прослежена динамика изменения удельного веса разных групп гистологических типов. В соответствии с МКБ-О все морфологически верифицированные случаи были разделены на 4 группы: 805-808 Плоскоклеточные новообразования, 814-838 Аденокарцино-

мы, выделена группа мелкоклеточных раков (коды М8041/3-8045/3) и все остальные случаи были объединены в группу прочих.

Для большей наглядности были расширены временные промежутки и прослежена динамика изменения удельного веса разных групп гистологических типов опухолей с 2005 по 2015 год (рис.3).

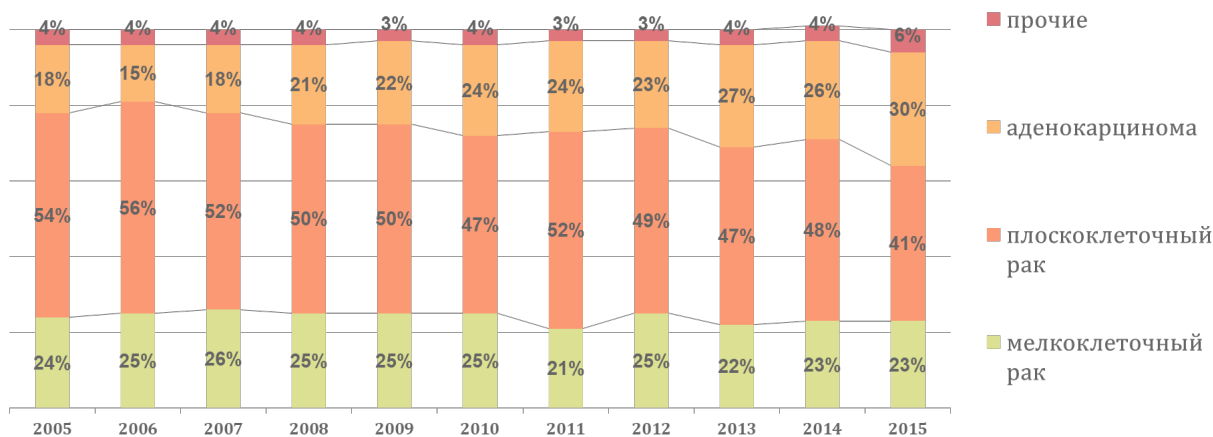


Рисунок 3 - Изменение гистологической структуры злокачественных новообразований легких, бронхов (С34) в Челябинской области за период 2005-2015 гг.

За указанный промежуток времени зарегистрировано снижение удельного веса гистологической группы плоскоклеточных новообразований с 54% до 41% и увеличение доли аденокарцином с 18% до 30%. Удельный вес мелкоклеточных раков остался практически на прежнем уровне, также, как и группа прочих (за исключением 2015 года, когда показатель увеличился с 4% до 6%).

В группах плоскоклеточных новообразований, аденокарцином и мелкоклеточных была проанализирована 1-, 3- и 5-летняя кумулятивная скорректированная выживаемость пациентов с ЗНО легких, бронхов отдельно среди мужского и женского населения.

Самые высокие уровни выживаемости пациентов были получены в группе аденокарцином (рис.4).

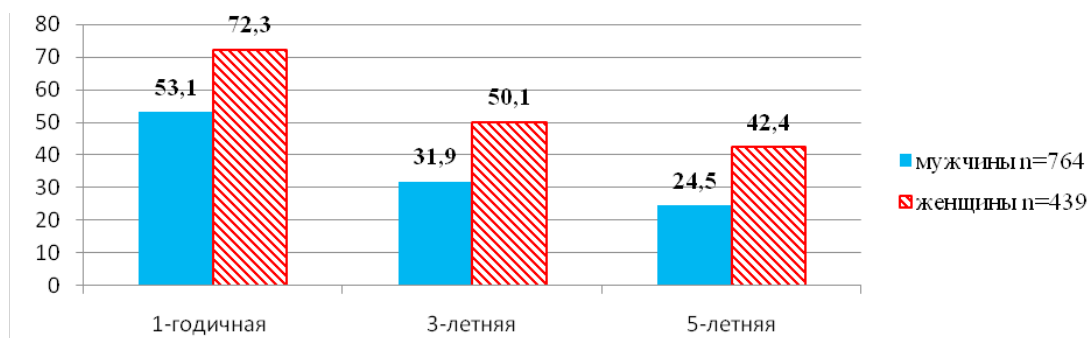


Рисунок 4 - Кумулятивная скорректированная выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями легких, бронхов С34 с морфологическими типами опухоли, относящихся к группе МКБ-О 814-838 Аденокарциномы, по полу в %

Среди женского населения одногодичная выживаемость достигла 72,3%, а 5 лет пережили 42,4% женщин. У мужчин 1-летняя выживаемость составила чуть более 50%, а 3- и 5-летняя выживаемость составили 31,9% и 24,5% соответственно. Обращает на себя внимание более низкий уровень (ниже на 16-18%) выживаемости мужского населения с ЗНО легких, бронхов во всех исследуе-

мых периодах, чем у женщин. Возможно, в данной группе этот факт имеет связь с назначением химиотерапевтических препаратов с учетом факта табакокурения.

Более низкие показатели заболеваемости зарегистрированы в группе плоскоклеточных новообразований (рис.5).

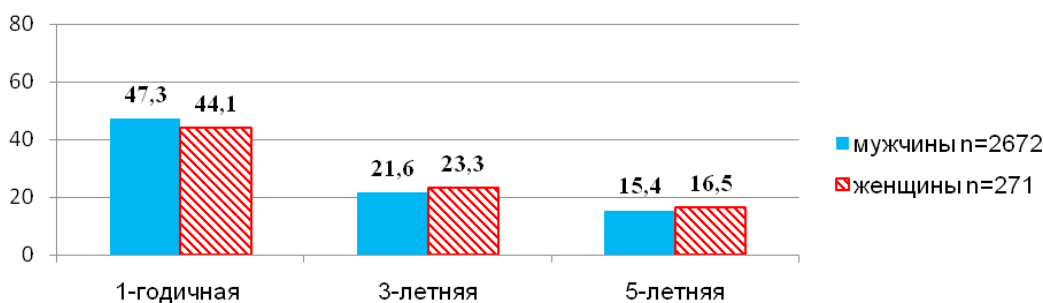


Рисунок 5 - Кумулятивная скорректированная выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями легких, бронхов С34 с морфологическими типами опухоли, относящихся к группе МКБ-О 805-808 Плоскоклеточные новообразования, по полу в %

В группе плоскоклеточных новообразований в отличие от группы аденокарцином различий показателей выживаемости в зависимости от пола не прослеживается. В течение первого года после установления диагноза умирает более половины пациентов, как у мужчин, так и у женщин (скорректированная выживаемость 47,3% и 44,1% соответственно). По истечению трех лет скоррек-

тированная выживаемость составляет около 21% и 23,3% соответственно у мужчин и женщин, и 5-летняя выживаемость у мужчин указанной группы составляет 15,4%, у женщин – 16,5%.

Самые низкие показатели выживаемости регистрируются в группе мелкоклеточных раков (рис.6).

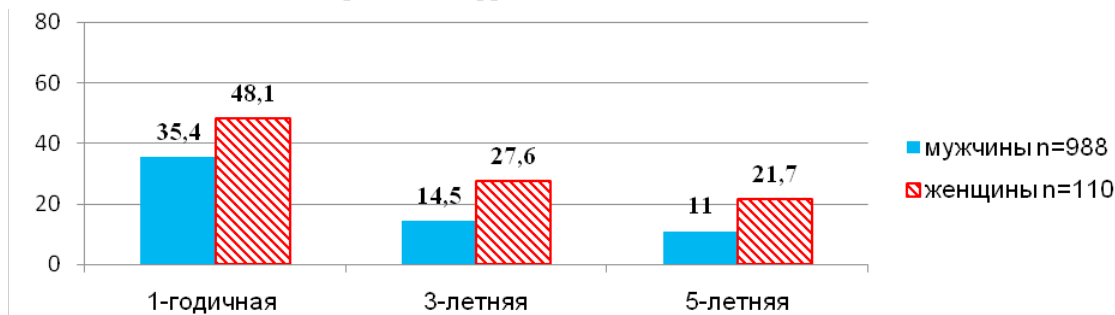


Рисунок 6 - Кумулятивная скорректированная выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями легких, бронхов С34 с морфологическими типами опухоли, относящихся к мелкоклеточным ракам (M8041/3-8045/3), по полу в %

В группе мелкоклеточных раков вновь прослеживаются различия уровней выживаемости мужского и женского населения во всех анализируемых периодах. Среди женского населения с ЗНО легких, бронхов (С34) с гистологическим типом опухоли (М8041/3-8045/3) показатели выживаемости близки и в некоторых периодах даже превышают таковые в группе плоскоклеточных новообразований.

Среди мужского населения с ЗНО легких, бронхов (С34) показатели выживаемости самые низкие именно в группе мелкоклеточных раков. Однолетняя выживаемость составляет всего 35,4%, затем прослеживается резкое снижение 3- и 5-летней выживаемости до 14,5% и 11% соответственно.

Еще один вопрос, который также имел большой интерес в настоящем исследовании, заключался в сравнении группы пациентов с морфологически верифицированным диагнозом ЗНО легких, бронхов (С34) с группой пациентов с диагнозом, установленным по результатам лабора-

торно-инструментальных методов исследования.

Причины отсутствия морфологической верификации диагноза различны: локализация опухоли труднодоступная для взятия биопсии, разнообразная сопутствующая патология, отказ пациента от данной манипуляции и пр.

Решение вопроса о возможности проведения морфологической верификации диагноза ЗНО легкого, бронхов является актуальной проблемой, учитывая указанные трудности. Но, верификация диагноза имеет важное значение для определения дальнейшей тактики лечения.

Также, имеет большое значение правомочность установления диагноза ЗНО, потому как известны случаи не подтверждения диагноза ЗНО при аутопсии.

В группе морфологически верифицированных пациентов с ЗНО легких, бронхов (n=9634) были проанализированы показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости как по стадиям в отдельности, так и в целом (табл.1).

Таблица 1 - Анализ кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов с морфологически верифицированным диагнозом злокачественного новообразования легких, бронхов (С34) по стадиям и в целом, в %

Период выживаемости	Стадии				Всего (n=5754)
	I (n=1097)	II (n=1114)	III (n=1870)	IV (n=1583)	
1-годичная	83,1	60,8	42,7	23,1	46,5
3-летняя	60,2	30,9	15,2	6,3	23,2
5-летняя	47,9	22,3	11,1	4,1	17,5

Очевидно, что при I стадии заболевания показатели выживаемости достаточно высокие, одногодичная выживаемость достигает 83,1%, трехлетняя выживаемость составила 60,2%, а уровень 5-летней выживаемости чуть ниже 50%. Обращает на себя внимание тот факт, что количество случаев III и IV стадии значительно больше, чем при I и II стадиях. В силу этого показатели выживаемости в общей группе морфологически верифицированных ЗНО легких, бронхов невысокие и даже показатель одногодичной выживаемости не достигает 50%. Пятилетняя выживаемость во всей указанной группе составила всего 17,5%.

Это указывает на актуальность развития и внедрения методик по ранней диагностике ЗНО легких, бронхов. Именно увеличение доли I-II стадий в стадийной структуре предопределяет увеличение выживаемости данной категории пациентов, снижение смертности от ЗНО на территории.

Наряду с морфологически верифицированной категорией пациентов был проведен анализ группы пациентов, не имеющих при жизни верифицированного диагноза ЗНО легких, бронхов (табл.2).

Таблица 2 - Анализ кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов с морфологически неверифицированным диагнозом злокачественного новообразования легких, бронхов (С34) по стадиям и в целом, в %

Период выживаемости в годах	Стадия				Всего N=6960
	I N=1232	II N=1331	III N=1722	IV N=2094	
1	74,7	57,0	35,6	15,6	39,4
3	46,6	30,3	15,2	6,0	20,6
5	35,4	24,3	10,4	4,5	15,6

При сравнении группы морфологически неверифицированных пациентов с ЗНО легких, бронхов с группой с установленным морфологическим типом опухоли обращает на себя внимание в первую очередь более низкие показатели скорректированной выживаемости пациентов с I стадией заболевания во всех исследуемых периодах, а также одногодичная выживаемость во всех стадиях.

Более низкие уровни показателей могут свидетельствовать о некорректном установлении стадии заболевания, вероятно в I стадию были включены пациенты с более распространенным процессом. Также, интересно, что в группе морфологически не верифицированных пациентов около 8% пациентов с неустановленной стадией заболевания. В целом показатели 1-, 3- и 5-летней скорректированной выживаемости в группе с морфологически верифицированным диагнозом выше, чем без верификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На территории Челябинской области заболеваемость ЗНО легких, бронхов является значительной проблемой для системы здравоохранения ввиду большого количества потерянных жизней.

Показатели выживаемости мужского населения с данным заболеванием ниже, чем у женщин на 14-15%. Показатели выживаемости пациентов снижаются с увеличением стадии, поэтому крайне актуальным является совершенствование мероприятий по ранней диагностике ЗНО легких, бронхов, что позволит сохранить большее количество человеческих жизней.

За период 2002-2015 гг. имеется тенденция к увеличению удельного веса аденокарцином и снижению доли плоскоклеточных новообразований. Выживаемость пациентов с аденокарциномами легких, бронхов значительно выше, чем с плоскоклеточными или мелкоклеточными раками.

Пациенты с морфологических верифицированным диагнозом имеют более высокие показате

тели выживаемости, чем пациенты без морфологического подтверждения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Доступно по: <http://globocan.iarc.fr>
2. Bernard W. Stewart, Christopher P. Wild. World Cancer Report 2014. WHO press, Lyon, 2014
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им.П.А.Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
4. Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013-2020 гг. 2014. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/5/9789244506233_rus.pdf
5. Атлас по онкологии. Джемал А., Винеис П., Брей Ф., Торре Л., Форман Д.(редакция). Издание второе. Атланта, штат Джорджия: Американское онкологическое общество; 2014. Доступно по: <http://canceratlas.cancer.org/assets/uploads/2015/05/Cancer-Atlas-Russian-Compressed.pdf>
6. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. – СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2006. – 440 с.
7. Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings. Bray F, Znaor A, Cueva P. IARC Tech. Publ. No 43, Lyon, 2014.
8. Мерабишвили В.М.. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II. – СПб.: «Издательско-полиграфическая компания «Коста», 2011. – 248 с.

УДК 616.62-006

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Д.Г.ВОРОШИН¹, В.Э.ХОРОНЕНКО², А.В.ВАЖЕНИН¹, П.А.КАРНАУХ¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Россия

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия

Аннотация. В статье приведены данные проведенного исследования в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», где с 2000г. по 2017г. были выполнены операции в объеме радикальная цистэктомия с ортотопической цистопластикой по поводу злокачественных новообразований мочевого пузыря II-III ст. 287 пациентам.

Ключевые слова: пожилой возраст, периоперационное сопровождение, рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, fast-tracksurgery, ERAS-протокол

Түйіндеме. ҚУЫҚТЫҢ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ПАТОЛОГИЯСЫНАН ЗАРДАП ШЕГЕТІН ҚАРТ ЖӘНЕ ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ НАУҚАСТАРДЫ ПЕРИОПЕРАЦИЯЛЫҚ СҮЙЕМЕЛДЕУ. Д.Г.Ворошин¹, В.Э.Хороненко², А.В.Важенин¹, П.А.Карнаух¹. Мақалада «Челябі облыстық онкология және ядролық медицина клиникалық орталығы» ГБУЗ жүргізілген зерттеу деректері келтірілген, онда 2000 жылдан бастап 2017 жылға дейін қуықтың II-III катерлі ісіктері бойынша ортотопиялық цистопластикамен радикалды цистэктомия көлемінде операциялар жасалды.

Түйін сөздер: егде жас, периоперациялық сүйемелдеу, қуық обыры, радикалды цистэктомия, fast-tracksurgery, ERAS-хаттама

Summary. PERIOPERATIVE SUPPORT OF PATIENTS OF THE ELDERLY AND SENILE AGE SUFFERING ONCOLOGICAL PATHOLOGY OF URIN BUBBLE. D.G.Voroshin, V.E.Horonenko, A.V.Vazhenin, P.A.Karnaukh. The article presents the data of the study conducted in the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, where from 2000 to 2017 were performed operations in the amount of radical cystectomy with orthotopiccystoplasty for bladder tumors II-III. 287 patients.

Keywords: advanced age, perioperative follow-up, bladder cancer, radical cystectomy, fast-tracksurgery, ERAS protocol

ВВЕДЕНИЕ

В разные периоды истории общества и в разных культурах начало старости определялось следующим образом: Пифагор - 60 лет, китайские ученые - 70 лет, английские физиологи XX века - с выше 50 лет, немецкий физиолог М.Рубнер - 50 лет старость, 70 лет - почтенная старость. В последние десятилетия предлагались различные варианты возрастной классификации для позднего периода жизни человека. В отечественной науке следующая схема возрастной периодизации: пожилой возраст 60-74 года мужчины, 55-74 года женщины, старческий возраст 75-90 лет мужчины и женщины, долгожители - 90 лет и старше мужчины и женщины. ВОЗ дает определение возрастные группам и категориям: 18-44 лет – молодость, 44-60 лет – средний возраст, 60-75 лет – пожилой возраст, 75-90 лет – старческий возраст, 90+ лет –

долгожитель. По предположению экспертов ВОЗ число людей старше 60 лет к 2050г. увеличится вдвое [1]. В России, как и странах Европы и США отмечается «постарение» населения. По данным Росстата Российской Федерации, за прошедшее десятилетие доля пожилых людей в населении Российской Федерации увеличилось с 20,5% в 2006 году до 24,6% в 2016г. Тот факт, что пожилые люди чаще страдают соматическими заболеваниями, не требует доказательств, а это в свою очередь может приводить к большему числу осложнений и увеличению смертности. Кардиальные осложнения могут составить до 42% от всех (при внесердечных хирургических вмешательствах) и напрямую зависят не только от объема операции, но от состояния больного [2]. Ежегодно от инфекционных заболеваний (далее НИЗ) умирает 40 миллионов человек, что составляет 70% всех

случаев смерти в мире. Эти заболевания часто связывают с пожилыми возрастными группами, из 40 миллионов только 17 (43%) миллионов человек в возрасте до 70 лет. В структуре смертности от НИЗ наибольшая доля приходится на сердечно-сосудистые заболевания, от которых каждый год умирает 17,7 миллионов человек, далее следуют раковые заболевания (8,8 млн. случаев), затем респираторные заболевания (3,9 млн. случаев) и диабет (1,6 млн. случаев), что составило 81% [3]. Вместе с увеличением числа пожилых людей наблюдается рост заболеваемости онкологической патологией. В 2016 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 599 348 случаев злокачественных новообразований (далее ЗНО), из них 273 585 у мужчин и 325 763 у женщин. Прирост

данного показателя по сравнению с 2015 г. составил 1,7%. Максимальный уровень совокупной онкологической заболеваемости в популяции РФ отмечается в возрастной группе 75-79 лет (1619,3 на 100 000 населения). Средний возраст заболевших в 2016 году составил 64,2 года (оба пола), для мужчин - 64,6 лет, для женщин - 64 года [4].

Среди пациентов с ЗНО рак мочевого пузыря составил 2,8 %, между тем в течении последнего десятилетия в Российской Федерации неуклонный рост данного заболевания (47,8 случаев на 100 тыс. населения в 2006 году до 71,3 в 2016 году) [4]. Преимущественно это заболевание поражает мужчин, которые составляют примерно 2/3 от общего числа заболевших [4] (табл.1).

Таблица 1 - Возрастное распределение заболевших

Возраст	Абсолютный показатель	«Грубый» (на 100000 населения)	Уд. вес, %
0 – 19	24	0,3	1,85
20 – 44	585	5,34	5,86
45 – 59	3492	33,13	6,49
60 – 74	7533	119,67	9,03
75 – 84	3971	101,5	6,53
85	860	40,95	3,33
Всего	16 456	11,23	2,75

Аналогичные тенденции свойственны и Челябинской области. В 2017 г. в Челябинской области в группе обеих полов зарегистрировано 12,79 на 100 000 населения (10,77 - 2016г.), 21,57

на 100 000 у мужчин (18,21 - 2016г.) и 15,96 у женщин (15,28 - 2016г.). По стадиям рак мочевого пузыря распределились следующим образом (табл.2).

Таблица 2 - Заболеваемость раком мочевого пузыря 2016-17гг. на 100 тысяч населения в Челябинской области

Года/стадии	I	II	III	IV
2016	44,38	27,95	13,54	13,83
2017	48,15	25,19	13,58	11,36

Более 70% приходится на I и II стадии. “Золотым” стандартом при лечении инвазивного рака мочевого пузыря (далее РМП) является радикальная цистэктомия с цистопластикой, которая при всей своей высокой значимости для социальной адаптации традиционно характеризуется высокой частотой развития периоперационных осложнений и летальностью, связанных с калечащим характером цистэктомии и необходимостью пластики мочевого резервуара фрагментом кишки [5,6].

Хирургическая техника постоянно совершенствуется, развиваются робототехника, эндоскопические методики, позволяющие уменьшить травматизацию и время проведения операции, тем не менее, 90-дневная смертность составляет от 5,1% до 8,1%, а осложнения в ранний послеоперацион-

ный период от 28,0% до 64,0% и сопровождаются летальным исходом в 2-7% случаев [5].

Риск развития осложнений на этапах хирургического лечения рака мочевого пузыря определяется не только высокой травматичностью и сложной оперативной техникой РЦЭ, но и возрастом старше 65 лет, наличием вредных привычек, прежде всего курения, и сопутствующих хронических заболеваний легочной и сердечно-сосудистой систем, в совокупности снижающих сепаративные процессы и ухудшающих результаты пластической хирургии. Кроме того, наличие онкологического процесса в малом тазу и кровотечение, часто предшествующее обращению пациента к врачам, существенно повышает риск развития венозных тромбоэмболических ослож-

нений у этой группы больных [5]. Все это вместе взятое привело к острой необходимости создания не хирургических воздействий на ход операции и дальнейшей реабилитации, а именно к стратегии fast-tracksurgery (быстрый путь в хирургии).

Основоположником и первопроходцем данного направления является датский исследователь Н. Kehlet. Дословно программа ERAS «...предусматривает применение эпидуральной или регионарной анестезии, миниинвазивных оперативных вмешательств и техники агрессивной послеоперационной реабилитации, включающих раннее энтеральное питание и раннюю активизацию. В комбинации эти меры позволяют снизить стрессовые реакции организма и значительно сократить время, необходимое для полного восстановления». То есть, в основе любого протокола ERAS лежит попытка повлиять на стресс, вызванный хирургической травмой, посредством коррекции тех изменений гомеостаза, которые произошли для приспособления организма к изменившимся условиям окружающей среды [7].

Первоначально такой подход был применен в лечении больных колоректальным раком, где хорошо зарекомендовав себя. В дальнейшем протоколы ранней послеоперационной реабилитации (ERAS – Enhanced Recovery After Surgery) широко используются в гинекологической практике и после операций аортокоронарного шунтирования, демонстрируя хорошие результаты и подтверждая безопасность использования [8].

В онкоурологии принципы ранней послеоперационной реабилитации более всего востребованы при выполнении радикальной цистэктомии с пластикой мочевого резервуара сегментом тонкой кишки в связи с травматичностью операции, пожилым возрастом больных, тяжестью послеоперационной реабилитации. Все вышеперечисленное стало основанием для проведения исследования.

Цель исследования сравнить течение послеоперационных периодов по стандартному протоколу и с соблюдением ERAS-протокола при радикальных реконструктивных операциях на мочевом пузыре.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», где с 2000 по 2017 гг. были выполнены операции в объеме радикальная цистэктомия с ортотопической цистопластикой по поводу злокачественных новообразований мочевого пузыря II-III ст. 287 пациентам. Средний возраст больных составил 58,7±4,6 лет, по половому признаку – 241 (82,0%) мужчины и 46 (18,0%) женщины. Больные были разделены на 2 группы.

В 1 группе (n=251) периоперационное ведение больных осуществлялось по стандартному протоколу. Во 2 группе (n=36) периоперационное ведение осуществляли с использованием элементов ERAS-протокола.

По физическому статусу ASA (American Society of Anaesthetists) пациенты обеих групп были сопоставимы и относились преимущественно к III классу со следующими сопутствующими заболеваниями:

В 1 группе: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения 1-2 функциональный класс 53 (21,0%); гипертоническая болезнь 1-2 ст., артериальная гипертензия 1-2ст, риск 2-354 (21,0%); заболевания верхних дыхательных путей: хронический бронхит, ремиссия, хроническая обструктивная болезнь легких 80 (32,0%); заболевания желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка, 12 перстной кишки, хронический гастрит, хронический панкреатит ремиссия 63 (25,0%).

Во 2 группе: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения 1-2 функциональный класс 4 (11,0%); 1-2 ст., артериальная гипертензия 1-2ст., риск 2-3 14 (39,0%); заболевания верхних дыхательных путей: хронический бронхит, ремиссия, хроническая обструктивная болезнь легких 10 (28,0%); заболевания желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка, 12 перстной кишки, хронический гастрит, хронический панкреатит ремиссия 8 (22,0%).

У 70,0% пациентов были установлены сочетанные заболевания.

В 1 группе проводили анестезию: Индукция анестезии проводилась тиопенталом натрия 8,82±3,06 мг/кг, кетамин 1,36±0,68 мг/кг, фentanилом 0,002±0,001 мг/кг. Миорелаксация обеспечивалась дитилин 169,69±20,88 мг/кг. В течение остального периода операции миоплегия осуществлялась ардуан в средней дозе 0,14±0,026мг/кг. Поддержание анестезии осуществлялась ингаляционным анестетиком фторотаном, фentanил вводился внутривенно болюсно через 20-30 минут по 0,05-0,5мг и средняя доза составила 0,0018±0,0002мг/кг/ч.

Во 2 группе проводили сочетанную общую и эпидуральную анестезию с продленной анальгезией. Индукция проводилась пропофолом 1,56±0,31мг/кг, кетамин 0,61±0,32, фentanилом 0,002±0,001мг/кг. Миорелаксация обеспечивалась рокурониом 0,68±0,14мг/кг. Поддержание анестезии осуществлялась современным ингаляционным анестетиком севофлураном с добавлением на травматичных этапах опиоидного анальгетика фentanила. Эпидуральный компонент – модифи-

цированная смесь Бревика-Ниими. Миорелаксация проводилась стероидным препаратом средней продолжительности действия рокурония бромидом $0,68 \pm 0,14$ мг/кг.

Пункция и катетеризация эпидурального пространства осуществляли на уровне Th₈-Th₁₀, эпидурально вводился местный анестетик (ропивакаин 0,2%, фентанил 4 мкг/мл, адреналин 2 мкг/мл), насыщающая скорость 15-20 мл/ч (до 10 мл), далее с переходом на поддерживающую скорость инфузии 4-8 мл/ч под контролем гемодинамики. Средняя концентрация севофлурана составила $0,7 \pm 0,1$ МАК. Фентанил вводили внутривенно болюсом по 0,05-0,1 мг на наиболее травматичных этапах операции, его средняя доза в группах не отличалась и составила $0,0004 \pm 0,00002$ мг/кг/ч.

Пациентам обеих групп проводилась антибиотикопрофилактика – ампициллин + сульбактам 1,5 г внутривенно болюсом за 30-40 минут до операции и через 8 часов после введения первой дозы с общей продолжительностью 1-2 дня.

Профилактика тромбоза у пациентов 1 группы включала только эластичную компрессию нижних конечностей, а во 2 группе дополнительно фраксипарином за 12 часов до операции.

В послеоперационном периоде профилактика послеоперационной тошноты и рвоты осуществлялась специфическим блокатором дофаминовых (Д 2) и серотониновых (5-НТ₃) рецепторов метоклопрамидом в дозировке 0,45 мг/кг/сутки и блокатором 5-НТ₃ серотониновых рецепторов ондансетроном $0,1-0,2$ мг/кг/сутки.

Послеоперационное обезболивание в 1 группе проводилось комбинацией нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (кетонал 100 мг до 4 раз в сутки), опиоидные анальгетики - трамал 4-8 мг/кг/сутки и омнопон 20 мг 1 раза в сутки. Во 2 группе послеоперационное обезболивание проводили с использованием продленной эпидуральной анальгезии раствором нарпина 0,2% со скоростью 4-10 мл/ч. Кроме того, все пациенты получали системное обезболивание НПВС и парацетамолом. Опиоидные анальгетики – трамал или омнопон использовали по требованию пациента.

В проведенном исследовании использовалось лабораторное оборудование, наркозно-дыхательные аппараты, наборы для катетеризации эпидурального пространства, мониторы наблюдения (АД, ЧСС, ЭКГ, капнометрия, сатурация крови, BIS-мониторирование) инфузоматы и эластомерные помпы, обогреватели конвекционного типа (Экватор), визуально-аналоговые шкалы.

Предоперационная подготовка по протоколу ERAS включала отказ от голодания. Прием жидкости богатой глюкозой накануне вечером и за 2

часа до операции.

Интраоперационно осуществлялось поддержание целевой температуры тела $\geq 36^\circ\text{C}$. Проведение инфузионной терапии с целью сохранения нормоволемии и удовлетворения физиологических потребностей пациента, при необходимости компенсация пареза сосудистого русла невысокими дозами норадреналина. Контроль глубины анестезии – энтропия (40-60). Экстубация на столе, удаление желудочного зонда. Сразу после операции через 2-3 часа – энтеральная гидратация, применение сиппинговых смесей 50-150 мл. 1-е сутки – сиппинги 125-250 мл и парентеральное питание. 2-е сутки 0 стол + сиппинг + электролиты, далее расширение диеты (1 стол) и отмена инфузионной терапии. С 5-6 суток – пероральное питание в полном объеме + сиппинг (Нутрикомп Дринк Плюс (Германия). Ранняя активизация пациентов с вертикализацией вечером 1 суток после операции. Максимально ранняя психологическая реабилитация пациентов: обычные гигиенические процедуры, чтение художественной литературы и периодической печатной продукции, доступное раннее общение с родственниками.

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM, USA), достоверность разницы относительных величин оценивали с помощью критерия χ^2 , достоверность отличий среди абсолютных величин определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Разницу величин признавали достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты 1 группы были экстубированы через 2-4 часа после окончания операции в условиях отделения реанимации. Во 2 группе экстубацию трахеи удавалось осуществить в операционной сразу по окончании работы хирургов.

1 группа - койко-день: в ОРИТ $8 \pm 4,6$, в отделение онкоурологии в послеоперационный период $12 \pm 3,24$.

2 группа - койко-день: в ОРИТ $4 \pm 1,4$, в отделение онкоурологии в послеоперационный период $11,16 \pm 4,25$.

Во 2 группе также было отмечено более раннее появление перистальтических кишечных шумов (табл.3).

В 1 группе наблюдались следующие осложнения: эвентрация- 4,8% (12), острая сердечно-сосудистая недостаточность - 0,4% (1), парез кишечника, динамическая кишечная непроходимость, спаечная кишечная непроходимость - 2,4% (6), желудочно-кишечные кровотечения - 2,4% (6), острая пневмония - 3,6% (9), острый панкреатит - 1,2% (3), острая почечная недостаточность - 0,8% (2), тромбоз эмболия легочной артерии - 0,4% (1), синдром поли-

органной недостаточности - 1,2% (3).

Таблица 3 - Результаты хирургического лечения пациентов сравниваемых групп (M±m)

Показатель	Группы		Достоверность (p)
	1 группа n=251	2 группа (ERAS) n=36	
Продолжительность пребывания в ОРИТ (сутки)	8,09±3,57	4±1,43	0,0293
Продолжительность послеоперационной госпитализации (сутки)	12±3,24	11,16±4,25	0,0263
Появление перистальтических шумов (сутки)	1,93±1,09	1,33±0,47	0,023
Интенсивность послеоперационного болевого синдрома (мм)	22,7±23,9	0,22±0,13	0,508
Потребность в опиоидных анальгетиках в 1 сутки после операции (омнопон, мг/кг/сутки)	0,32 ±0,03	0,27±,058	0,016
Послеоперационная летальность (до 30 дней после операции) (%)	6 (4,2%±0,2)	0	-

Во 2 группе наблюдались 2 случая осложнений в виде динамической кишечной непроходимости и спаечной кишечной непроходимости, что составило 5,5%. При динамической кишечной непроходимости, проводилась консервативная терапия: прозерин 0,5% 1 мл 3 раза в сутки внутримышечно, микроклизмы с глицерином. У одного пациента через 7 дней после операции развилась острая спаечная кишечная непроходимость, проведена релапаротомия, иссечение спаек, удаление мочевого пузыря, уретерокутаностомия.

В 1 группе было зарегистрировано 6 летальных случаев, что соответствовало 4,2% от всех исследуемых больных. В группе с использованием элементов ERAS умерших в течении 30 дней не было.

В выполненном исследовании удалось показать, что применение доступных элементов fast-track surgery таких как: коллегиальный осмотр на догоспитальном этапе, с тщательным отбором больных по сопутствующей патологии; отказ от предоперационного голодания; регионарная анестезия с продленной анальгезией; интраоперационное согревание больного; раннее начало энтерального питания и активизации позволило заметно уменьшить количество послеоперационных осложнений, в том числе у пожилых пациентов.

Очень важно подчеркнуть, что в работе не удалось использовать все элементы ERAS. Это связано как с объективными, так и субъективными факторами. Например, нельзя отказаться от дренажей и мочевого катетера, что связано с самой методикой хирургического лечения. Многолетний запрет на прием жидкости и любой пищи, механи-

ческая очистка кишечника, а также премедикации с использованием седативных препаратов исходит от лечащего врача, хотя есть доказательства обратного [9]. Ранняя активизация, вертикализация больных и перевод в профильное отделение на 2-3 сутки после операции воспринимается очень настороженно, особенно у пожилых людей.

Один из важных факторов, приводящих к осложнениям это недооценка больными влияний вредных привычек, которые в пожилом возрасте очень сильно осложняют реабилитацию. Не секрет, что достаточно часто для создания комфорта пациентам в послеоперационный период назначаются опиоидные анальгетики, притом, что болевой синдром слабо выражен и достаточным бывает назначения ненаркотических анальгетиков, что в свою очередь приводит к снижению активизации, а у некоторых пожилых людей и угнетению дыхания.

Все вышеперечисленное, требует дополнительных усилий от анестезиологов-реаниматологов для достижения понимания необходимости внедрения ERAS-протоколов и создания условий для командной работы всей хирургической бригады, на всех этапах лечения, что позволит улучшить качество оказания помощи онкологическим больным. Например, предоперационные компоненты ERAS должны включать обучение пациента, его знакомство с характером операции и особенностями послеоперационного течения, рекомендациями по приему пищи и жидкостей, а целевая направленность инфузионной терапии должна сохраняться на всех этапах периоперационного ведения [10]. Ос-

новная задача инфузионной терапии - поддержание центральной эуволемии и исключение формирования избытка электролитов и воды, которые в этом случае неизбежно окажутся в интерстициальном пространстве. Помимо дыхательных расстройств, сформировавшийся интерстициальный отёк кишечной стенки увеличивает продолжительность постоперационного пареза кишечника, что задерживает сроки реабилитации [8-11].

Основной целью периперационного обезболивания пациентов является рациональная минимизация использования опиоидных анальгетиков, что возможно благодаря широкому использованию регионарных методик анальгезии и анестезии. Раннее начало энтерального питания способствует скорейшему восстановлению моторики ЖКТ и отказу от внутривенной инфузионной терапии, что положительно сказывается на быстром восстановлении [10].

Особого внимания заслуживает психологический комфорт пациента на этапах хирургического лечения. Общение с пациентом, контроль режима сна и бодрствования, отказ от использования седативных препаратов, являются важными компонентами ранней реабилитации. Следует стремиться к скорейшему восстановлению ориентации пациента в окружающем мире и как можно раннему возврату к умственной деятельности, что очень важно у больных пожилого возраста. Этому способствует раннее начало общения с родственниками, чтение, прослушивание музыки, просмотр телепередач [8].

1. Использование элементов агрессивной реабилитации позволило улучшить результаты радикальной цистэктомии с пластикой мочевого резервуара сегментом кишки у больных раком мочевого пузыря.

2. Внедрение протокола ERAS в клиническую практику сократило сроки пребывания пациентов в:

- ОРИТ (с $8,09 \pm 4,55$ до $4 \pm 1,43$ суток, $p < 0,05$);

- отделении онкоурологии в послеоперационный период (с $12 \pm 3,24$ до $11,16 \pm 4,25$ сут., $p < 0,05$);

3. Достоверно снизились показатели послеоперационных осложнений и как следствие послеоперационной летальности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, Lloyd-Sherlock P, Epping-Jordan JE, Peeters GMEEG, Mahanani WR, Thiyagarajan JA, Chatterji S. *The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. Lancet.*

2016 May 21; 387(10033):2145-2154.

2. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefl A, Huber K, Jung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014 Sep 14; 35(35):2383-431]

3. Всемирная организация здравоохранения. Неинфекционные заболевания. Информационный бюллетень. Апрель 2017.

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г.* Москва. 2017: 28

5. Коган М.И., Лоран О.Б., Серегин И.В., Валиев А.В., Серегин А.В., Лукьянов И.В. *Рак мочевого пузыря (классика и новации)* Москва. Медфорум 2017. С.139-144, 159-167.

6. Wei Shen Tan, Benjamin W. Lamb, and John D. Kelly. *Complications of Radical Cystectomy and Orthotopic Reconstruction.* Received 31 July 2015; Revised 26 October 2015; Accepted 11 November 2015.

7. Kehlet H. *Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation.* Br. J. Anaesth. 1997. Vol.78., N5. P.606-617.

8. Хороненко В.Э., Хомяков В.М., Баскаков Д.С., Рябов А.Б., Донскова Ю.С., Алексин А.А. *Возможности ранней реабилитации больных в онкохирургической практике.* Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация, 2016, №12 (129), ч.1, с. 53-58.

9. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W., Demartines D. et al. *Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations.* ClinNutr.2012. Vol.31. N 6. P.783-800.

10. Huibers C. J., de Roos M. A., Ong K. H. *The effect of the introduction of the ERAS protocol in laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer//Int. J. Colorectal Dis.* 2012. Vol. 27. N 6. P. 751-757.

11. GüenagaKF., MatosD., Wille-Jørgensen P. *Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery.* Cochrane Database Syst Rev. 2011.(9):CD001544.

УДК 616.1/9-159.944.4:616.12

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.К. АЙТКОЖИНОВА, Р.Ж. КАРАБАЕВА
РГП «Больница медицинского центра»
УДП РК г. Астана, Республика Казахстан

Аннотация. Проведено исследования психоэмоционального состояния пациентов с артериальной гипертензией. Набор пациентов проводился на базе больницы медицинского центра управления делами президента, г.Астана. Объектом исследования явились 112 человек. Из них 82 пациента с диагнозом артериальной гипертензии и группа контроля – 30 здоровых человек. Исследование выявило достоверное повышение уровней тревоги, стресса и депрессии по сравнению со здоровыми. При этом корреляционной зависимости между параметрами психоэмоционального напряжения и стажем болезни, а также возрастом и полом не выявлено.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, стресс, тревога, депрессия

Түйіндеме. АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ПСИХОЭМОЦИОНАЛДЫҚ ЖАЙ-КҮЙІ. Н.К.Айтқожина, Р.Ж.Қарабаева. Артериялық гипертензиясы бар науқастардың психоэмоционалық жай-күйін зерттеу жүргізілді. Науқастар Астана қаласындағы ҚР Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығы ауруханасының базасында жинақталды. Зерттеу нысаны – 112 адам. Оның ішінде 82 науқас артериялық гипертензия диагнозымен және бақылау тобы – 30 сау адам. Зерттеу мазасыздық, күйзеліс және депрессия деңгейлері сау адамдардікімен салыстырғанда айрықша жоғары болатындығын айқындады. Бұл ретте психоэмоционалық шиеленіс параметрлері мен ауру өтілі, сондай-ақ жасы мен жынысы арасында корреляциялық байланыс анықталмады.

Түйін сөздер: артериялық гипертензия, мазасыздық, күйзеліс, депрессия

Summary. THE PSYCHOEMOTIONAL STATE OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION.

N.K.Aitkozhanova, R.Zh.Karabayeva. The study on the psychoemotional state of patients with arterial hypertension has been carried out. Patients for the research were from the Hospital of the Medical Center of the President's affairs administration, Astana City. 112 patients were studied. 82 patients of them are with a diagnosis of hypertension and control group consists of 30 healthy people. The study revealed a significant increase in anxiety, stress and depression levels in comparison with healthy ones. At the same time, the correlation dependence between the parameters of psychoemotional stress and the length of the illness, as well as age and gender, were not observed.

Keywords: arterial hypertension, stress, anxiety, depression

ВВЕДЕНИЕ Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертензия (АГ) относятся к наиболее распространенным заболеваниям в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти в мире, достигая 30% [1]. Также в последнее десятилетие вырос уровень пограничных психических заболеваний, так называемых тревожно-депрессивных расстройств. По прогнозам ВОЗ к 2020 году заболеваемость психическими расстройствами выйдет на второе место, оставляя первенство сердечно-сосудистой патологии. Коморбидность этих нозологий усугубляет течение каждого из них, ухудшает качество жизни, инвалидизирует, повышает летальность. На сегодняшний день влияние стрессовых факторов на развитие и течение

АГ не вызывает сомнений [2-9]. Поэтому весьма актуальным при курации пациентов с АГ является обращение внимания не только на физические параметры пациента, но также и на ментальное здоровье.

Целью данного исследования явилась оценка уровня психоэмоционального состояния у пациентов с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор пациентов проводился на базе Больницы Медицинского центра Управления Делами Президента РК, г.Астана. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Пациентам проводилось общеклиническое исследование, включающее анализ жалоб, сбор ана-

мнеза, общий осмотр. Измерение АД проводилось с помощью метода Короткова [10]. Вычислялся индекс массы тела. Для расчета индекса массы тела (ИМТ) использовалась формула Quetelet [11].

С целью определения уровня депрессии использовалась Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory) [12]. При интерпретации данных учитывался суммарный балл: 0-9 – отсутствие депрессивных симптомов, 10-15 – легкая депрессия, 16-19 – умеренная депрессия, 20-29 – выраженная депрессия, 30-63 – тяжелая депрессия.

Для выявления тревоги и определения ее уровня использовалась Шкала Тревоги Д. Тейлор (Manifest Anxiety Scale, MAS) [13]. Подсчитывалась суммарная оценка по шкале тревоги: 40–50 баллов рассматривается как показатель очень высокого уровня тревоги, 25–40 баллов свидетельствует о высоком уровне тревоги, 5–25 баллов о среднем уровне тревоги, 0–5 баллов о низком уровне тревоги.

Уровень стресса измерялся с помощью Шкалы психологического стресса PSM-25 [14]. Подсчитывалась сумма всех ответов – интегральный показатель психической напряженности. 155 баллов и выше – высокий уровень стресса, в интервале 154–100 баллов – средний уровень стресса, меньше 100 баллов – низкий уровень стресса.

Объектом исследования явились 112 человек. Из них 82 пациента с диагнозом артериальной гипертензии и группа контроля – 30 здоровых человек без сердечно-сосудистой патологии и других значимых заболеваний.

Диагноз АГ верифицировался согласно ESH/ESC guidelines (2013). Критерием АГ служило наличие у пациентов систолического АД>140 мм.рт.ст. и/или повышение диастолического АД>90 мм.рт.ст. [15]. Пациенты находились на стандартной антигипертензивной базисной терапии.

При статистической обработке материала нормальность распределения непрерывных переменных была проверена с помощью критерия Шапиро-Уилк (Sharipo-Wilk normality test). По результатам теста выявлено, что большинство данных имеют ненормальное распределение, таким образом, для описательной статистики были использованы медиана (ME) и интерквартильный интервал (IQR), и пропорции (%) [16]. Для проверки различий между разными выборками был использован критерий Вилкоксона (2 sample Wilcoxon test). Для оценки взаимосвязи в таблицах сопряженности был использован точный тест Фишера (Fisher’s exact test) [17]. Для оценки взаимосвязи был использован корреляционный тест Спирмана (Spearman’s correlation test) [18]. Для всех результатов тестов значение $p < 0.05$ считался как статистически значимый показатель.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, группы пациентов с АГ и здоровых лиц были сопоставимы по полу-возрастным характеристикам. Различия обнаружены в показателях ИМТ и частоте курения в группе АГ, так как они являются факторами риска АГ, но цифры статистически не значимы, что возможно было связано с малой выборкой.

Таблица 1 - Общая характеристика пациентов с АГ и здоровых лиц

Параметры	Пациенты с АГ (n=82)	Здоровые (n=30)	P value
Пол			
женский	46 (56,1%)	17 (56,7%)	>0,05
Мужской	36 (43,9%)	13 (43,3%)	>0,05
Возраст	52 (44-58) Me (IQR)	46,5 (44-56) Me (IQR)	>0,05
ИМТ	28 (25-32) Me (IQR)	24 (21-25) Me (IQR)	>0,05
Курение	19 (23,5%)	7 (23,3%)	>0,05

Средний возраст пациентов с АГ составил 52 (44-58) года, среди них женщин 46 (56,1%), мужчин 36 (43,9%). Средняя продолжительность заболевания АГ составила 5,5 (2-10).

Всем пациентам с АГ и здоровым лицам было

проведено измерение шкал тревоги, стресса и депрессии.

Как видно из таблицы 2, у пациентов с АГ средние показатели тревоги, депрессии и стресса оказались достоверно выше, чем в группе здоровых.

Таблица 2 - Показатели психоэмоционального напряжения у пациентов с АГ

Группа	Шкала тревоги, Me (IQR), в баллах	Шкала стресса PSM-25, Me (IQR) в баллах	Шкала депрессии Me (IQR) в баллах
АГ (n=82)	26,5 (16-38)	121 (89-155)	11 (8-17)
Здоровые (n=30)	21 (14-28)	99 (86-122)	8 (6-12)
P-value	0,014	0,021	0,004

Вероятно, повышенное психоэмоциональное напряжение при АГ может быть обусловлено первичным воздействием стресса на формирование гемодинамических изменений, а также

соматическим состоянием пациентов.

Также мы оценили взаимосвязь уровня стресса с уровнями тревоги и депрессии.

Таблица 3 – Взаимосвязь уровня стресса с уровнями тревоги и депрессии

	ШТ	ШД	
PSM - 25	0,75	0,21	коэффициент корреляции
	<0,0001	0,0628	p-value

Как видно из таблицы 3, обнаружена сильная корреляционная связь между уровнем стресса и уровнем тревоги. Эта взаимосвязь подтверждает данные литературы о проявлениях тревоги как важной составляющей в феноменологической структуре стресса. Между уровнем стресса и степенью депрессии выявлена корреляционная связь слабой степени ($r=0,21$).

Для более детального изучения степени психоэмоциональных нарушений у пациентов с АГ был проведен анализ уровней тревоги и стресса. Как видно из рисунка 1, у пациентов с АГ преобладали высокий и очень высокий уровни тревоги, причем очень высокий уровень тревоги выявлен, только в группе пациентов с АГ – 23,2%, а в группе здоровых отсутствовал.

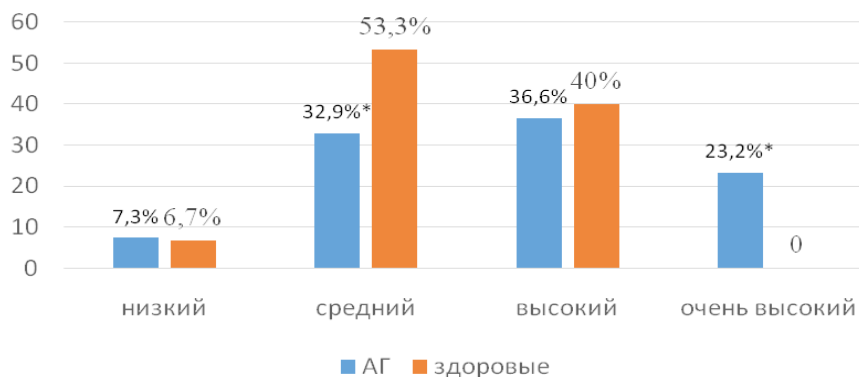


Рисунок 1 – Уровни Шкалы Тревоги у пациентов с артериальной гипертензией в сравнении со здоровыми (* - $p<0,05$).

У здоровых преобладал средний уровень тревоги – 53,3% vs 32,9% ($p=0,008$). Обращает внимание, что низкий уровень тревоги выявлялся редко как у пациентов с АГ, так и у здоровых, что, вероятно, связано с повышением тревоги в современном обществе.

Анализ выраженности стресса в обеих группах выявил сходные различия с уровнями тревоги. Как видно из рисунка 2, у пациентов с АГ преобладал высокий уровень стресса – 36,5%, в то время как у здоровых лиц высокая степень не отмечалась ни в одном случае.

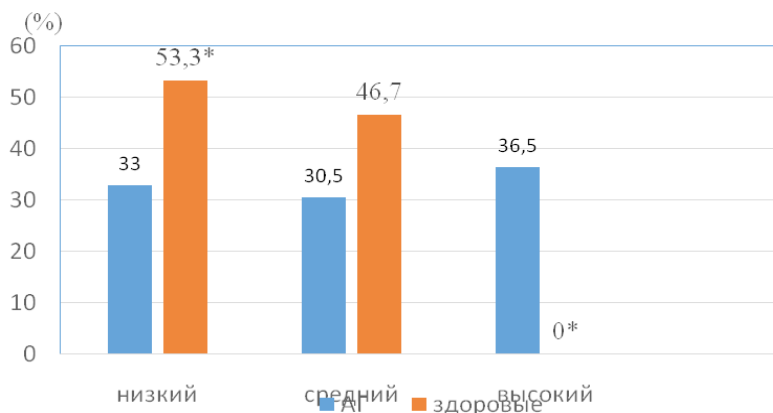


Рисунок 2 – Уровни стресса по шкале PSM-25 у пациентов с артериальной гипертензией в сравнении со здоровыми (* - $p<0,05$)

В группе здоровых достоверно чаще, чем при АГ определялся низкий уровень стресса – 53,3% vs 33%, $p=0,001$.

При анализе зависимости уровней тревоги,

стресса, депрессии от стажа болезни, пола и возраста достоверных корреляционных связей не обнаружено ($p>0,05$), что показано в таблице 4.

Таблица 4 - Зависимость параметров психоэмоционального напряжения от стажа болезни, пола, возраста

Параметры	Шкалы психоэмоционального напряжения	Коэффициент корреляции	p-value
Стаж болезни	ШТ	0,1286	0,2496
	PSM-25	0,0855	0,4449
	ШД	-0,0588	0,5998
Возраст	ШТ	0,0257	0,8188
	PSM-25	-0,0129	0,9082
	ШД	0,0683	0,5419
Пол	ШТ	-0,1045	0,3501
	PSM -25	-0,0483	0,6663
	ШД	-0,1393	0,212

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования психоэмоционального напряжения у пациентов с артериальной гипертензией выявили достоверное повышение уровней тревоги, стресса и депрессии по сравнению со здоровыми. При этом корреляционной зависимости между параметрами психоэмоционального напряжения и стажем болезни, а также возрастом и полом не выявлено.

У пациентов с артериальной гипертензией уровни тревоги, стресса и депрессии были значительно выше, чем у здоровых: 26,5 vs 21 баллов; 121 vs 99 баллов; 11 vs 8 баллов, соответственно ($p<0,05$). Выявлена прямая зависимость между уровнями тревоги и стресса ($r=0,75$).

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. *Global status report on noncommunicable diseases 2016*.
2. Haynes S.G., Feinleib M., Kannel W.B. *The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease. Am J Epidemiol 1980; 111:37–58.*
3. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S., Sliwa K., Zubaid M., Almahmeed W.A. et al. *Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:953–962.*
4. Pan A., Sun Q., Okereke O.I., Rexrode K.M., Hu F.B. *Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. JAMA 2011; 306:1241–1249.*
5. Wu Q., Kling J.M. *Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: a meta-analysis of prospective cohort studies. Medicine (Baltimore) 2016. 95:e2815.*
6. Nilsson F.M., Kessing L.V. *Increased risk of developing stroke for patients with major affective disorder—a registry study. Eur Arch Psychiatry ClinNeurosc 2004; 254:387–391.*
7. Rohleder N. *Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. Psychosom Med 2014; 76:181–189.*
8. Harrison N.A., Cooper E., Voon V., Miles K., Critchley H.D. *Central autonomic network mediates cardiovascular responses to acute inflammation: relevance to increased cardiovascular risk in depression? Brain Behav Immun 2013; 31:189–196.*
9. Steptoe A., Kivimäki M. *Stress and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2012; 9(6):360–70.*
10. Иванов С. Ю., Лившиц Н. И. *Точность измерения артериального давления по тонам Короткова в сравнении с осциллометрическим методом. Вестник аритмологии : Журнал. — 2005. — № 40. — С. 55—58.*
11. WHO : *Global Database on Body Mass Index*
12. Beck A. T. et al. *An Inventory for Measuring Depression //Archives of general psychiatry. – 1961. – Т. 4. – №. 6. – С. 561-571.*
13. Taylor J. *“A personality scale of manifest anxiety”. The Journal of Abnormal and Social Psychology, 1953. 48 (2): 285–290*
14. Lemyre L., Tessier R. *Measuring psychological stress. Concept, model, and measurement instrument in primary care research. Canadian Family Physician September 2003, 49 (9) 1159-1160;*

15. *ESH/ESC guidelines. European Heart Journal* (2013) 34, 2159–2219
16. Орлов А.И. *Прикладная статистика*. М.: Издательство «Экзамен», 2004.-236 с.
17. О. Ким, Ч. Мьюллер, У. Клекка и др. *Факторный, дискриминантный анализ и кластерный анализ*. М.: Финансы и статистика, 1989. – 215 с.
18. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica*. – М.: Медиа Сфера, 2002.- 312 с.

УДК 615.281.9

БИОТЕРАПИЯ - ОТВЕТ НА ПРОБЛЕМУ ГЛОБАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ В XXI ВЕКЕ

С. Д. МИТРОХИН

Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова,
г.Москва, Россия

Аннотация. Разработан алгоритм персонализированной фаготерапии (как вариант МИБ - терапии) пациентов БИТ, страдающих ИСМП, повышающий эффективность проводимой фаготерапии на 30%, а комплексной терапии (+ антибиотики) на 70%. Для обоснованного и безопасного обновления штаммовых консорциумов фагов, используемых против возбудителей ИСМП, в МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского создана коллекция фено- и генотипически охарактеризованных бактериофагов, ожидающих лишь их включения в готовую лекарственную форму по первому требованию ЛПУ (в данном случае реанимационно-анестезиологических отделений ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова).

Ключевые слова: антимикробные препараты, терапия инфекционных болезней, микробно/иммунобиологическая терапия, бактериофаг

Түйіндеме. БИОТЕРАПИЯ - XXI ҒАСЫРДАҒЫ АНТИБИОТИКТЕРГЕ БАКТЕРИЯЛАРДЫҢ ЖАҒАНДЫҚ РЕЗИСТЕНТТІЛІГІ МӘСЕЛЕСІНЕ ЖАУАП БЕРУ. С.Д.Митрохин. Жүргізілген фаготерапияның тиімділігін 30%-ға, кешенді терапияны (+антибиотиктер) 70%-ға арттыратын, МКБИ зардап шегетін ИТБ пациенттерінің дербестендірілген фаготерапия алгоритмі (МИБ-терапия нұсқасы ретінде) әзірленді. МКБИ қоздырғыштарына қарсы қолданылатын фагтың штаммдық консорциумдарын негізделген және қауіпсіз жаңарту үшін Г.Н.Габричевский атындағы МЭМҒЗИ-да фено- және генотипті сипатталған бактериофагтардың коллекциясы құрылды, олар ЕСҰ-ның талаптары (бұл жағдайда Л.А.Ворохобов атындағы №67 ҚКА реанимациялық-анестезиологиялық бөлімдері) бойынша дайын дәрілік қалыпқа қосылуын күтуде.

Түйін сөздер: микробқа қарсы препараттар, инфекциялық аурулар терапиясы, микробты/иммунобиологиялық терапия, бактериофаг

Summary. BIOTHERAPY - THE ANSWER TO THE GLOBAL PROBLEM OF RESISTANCE OF BACTERIA TO ANTIBIOTICS IN THE TWENTY-FIRST CENTURY. S.D.Mitrokhin. The algorithm's personalized therapy (as option IIB - therapy) patients BIT with ISMP, increases the efficacy of phage therapy by 30%, and complex therapy (+antibiotics) by 70%. For reasonable and safe updating of strain consortia of phages used against ISMP pathogens in IMR. Mr. N. Gabrichevsky created a collection of pheno-and genotypically characterized bacteriophages, waiting only for their inclusion in the finished dosage form at the first request of the LPU (in this case, resuscitation and anesthetic departments of GKB № 67 im. L. A. Vorohoba).

Keywords: antimicrobials, treatment of infectious diseases, microbial/biologic therapies, bacteriophage

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи - ИСМП (нозокомиальные, внутрибольничные, гнойно-септические, инфекции

области хирургического воздействия и т.д.) - это инфекции, развившиеся у пациента не ранее чем через 48 ч после госпитализации, при условии что при поступлении в стационар инфекция не суще-

ствовала и не находилась в инкубационном периоде; инфекции, явившиеся следствием предыдущей госпитализации, а также инфекционные заболевания медицинских работников, связанные с их профессиональной деятельностью [1].

По данным различных авторов, число пациентов, у которых развиваются ИСМП, составляет от 3 до 15% . Из них 90% имеют бактериальную этиологию. Вирусные, грибковые представители, а также простейшие в качестве возбудителей нозокомиальных инфекций встречаются значительно реже [2].

В странах Западной Европы ежегодно более 2 миллионов пациентов переносят ИСМП, 175 000 из них умирает. По экспертной оценке специалистов, основанной на выборочных исследованиях, эти инфекции в Российской Федерации переносят 2-2,5 млн. больных ежегодно. По данным же официальной статистики - от 30 до 50 тысяч [3].

На протяжении последних лет во всем мире отмечается значительный рост устойчивости возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций к антимикробным препаратам. Возникновение антимикробной резистентности является естественным биологическим ответом микроорганизма на использование антимикробных препаратов, которые создают селективное давление, способствующее отбору, выживанию и размножению резистентных штаммов.

Резистентность к антимикробным препаратам имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, отличаются длительным течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания пациента в стационаре, ухудшая прогноз терапии. При неэффективности препаратов выбора лечащему врачу приходится использовать антибактериальные средства второго или третьего ряда, которые, зачастую, более дороги, менее безопасны и не всегда доступны. Все это увеличивает прямые и непрямые экономические затраты на лечение и реабилитацию, а также повышает риск распространения резистентных штаммов в обществе [4].

Штаммы грамотрицательных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью представляют серьезную проблему в стационарах различных стран мира, несмотря на возросшую этиологическую роль грамположительных микроорганизмов и грибов рода *Candida*, как возбудителей внутрибольничных инфекций [5-7]. По данным ряда авторов, их частота варьирует от 62 до 72% [8,9]. Наиболее актуальными возбудителями в этой группе являются

микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие бактерии, к которым относят *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [10]. В настоящее время *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* лидируют в составе грамотрицательной микрофлоры, вызывающей гнойно-септические инфекции у пациентов ожоговых стационаров и пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [11-13]. Способность этих микроорганизмов формировать госпитальные популяции, устойчивые ко всем классам применяемых антибиотиков, ряду дезинфектантов и антисептиков, существенно снижает эффективность не только лечебных, но и профилактических мероприятий, направленных на элиминацию синегнойной и ацинетобактерной инфекций в стационарах. Как оказалось, появление новых классов антибактериальных препаратов, совершенствование реанимационных технологий и внедрение в практику «традиционных» программ инфекционного контроля существенным образом не повлияло на заболеваемость инфекциями ацинетобактерной и синегнойной этиологии в стационарах различного профиля [14]. В настоящее время мировым медицинским сообществом направлены значительные усилия на разработку мер по ограничению распространения, совершенствованию диагностики и лечению инфекций. Многие фармацевтические компании ведут интенсивную работу по поиску новых подходов и путей лечения инфекционных заболеваний.

И хотя сегодня антибактериальные препараты продолжают, являются одними из самых востребованных средств современной медицины, однако развитие этой области фармакологии с трудом поспевает за меняющимся микробным миром. Появляются так называемые новые и вновь возникающие инфекции, возвращаются болезни, казалось, давно побежденные, распространяются устойчивые к антибиотикам штаммы возбудителей, все чаще встречаются тяжелые, комбинированные, атипичные формы заболеваний и т.д.

Сегодня стратегия и тактика терапии инфекционных болезней в большинстве случаев должна предусматривать комплексное лечение больных с использованием разнообразных этиотропных средств (антибиотики), иммуноориентированных и иных видов патогенетической терапии и симптоматического лечения, таких как, например, системная энзимотерапия (СЭТ) – метод лечения, в основе которого лежит действие целенаправленно составленных комбинаций протеолитических ферментов растительного и животного происхождения на весь организм в целом и, прежде всего, на ключевые физиологические и патофизиологические процессы [15-18].

Чрезвычайно важным компонентом СЭТ в комплексной терапии инфекционных болезней является воздействие полиферментных препаратов как иммуноактивных средств, что позволяет комплементарно использовать их в схемах иммуноориентированной терапии [18].

В настоящее время для борьбы с активацией эндогенной инфекции рекомендуется применение препаратов, действующим началом которых являются пробиотические микроорганизмы - представители естественной микрофлоры, в частности, бифидобактерии и лактобациллы [19,20].

Разработанная нами концепция профилактики и лечения ИСМП у стационарных больных (в том числе находящихся в блоке интенсивной терапии - БИТ) получила название – «микробно/иммунобиологическая терапия - МИБ – терапия»/

Разрабатывая концепцию МИБ – терапии ИСМП, мы исходили из трех основных направлений в медицинской микробиологии, рассматривающей воздействие на микроорганизмы и заболевания, вызываемые микроорганизмами [16]:

1. Направление иммунологического подхода – иммунотерапия в самом широком смысле этого слова и как цель – тренировка иммунной системы.
2. Направление микрофлоры – контроль состава и воздействие на микрофлору организма.
3. Направление химиотерапии – применение антибиотиков.

Таким образом, предлагаемая нами концепция МИБ - терапии ИСМП [21] заключается в:

- иммунорегуляции;
- модуляции микрофлоры;
- управлении метаболическими процессами;
- собственно химиотерапии.

В рамках разработанной нами концепции мы обратили внимание на такой важный раздел клинической микробиологии как фаги.

Сегодня препараты бактериофагов с успехом применяют для лечения амбулаторных кишечных и респираторных заболеваний, вызванных бактериями родов *Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterococcus*. Благодаря узкой специфичности действия, бактериофаги в отличие от антибиотиков, не угнетают нормальную микрофлору биотопов хозяина, не подавляют иммунной защиты, а также не вызывают аллергизации организма. Возможность преодоления первичной фагоустойчивости бактерий обеспечивает актуальность этой группы препаратов в отношении современных возбудителей гнойно-воспалительных инфекций. Поэтому лечебно - профилактические бактериофаги, как антибактериальные препараты специфической направленности, приобретают все большую актуальность и востребованность для практического здравоохранения [22].

Научные данные последних десятилетий доказывают, что в отличие от антибиотиков препараты бактериофагов имеют следующие положительные качества:

- при размножении, самостоятельно регулируют свою численность (увеличивая или уменьшая ее), поскольку размножаются только до тех пор, пока имеются чувствительные бактерии, а затем постепенно элиминируются из организма и окружающей среды;

- более специфичны, чем большинство антибиотиков; будучи нацелены на конкретные проблемные бактерии, вызывают гораздо меньшее повреждающее действие на микробный баланс организма;

- имеют незначительное число побочных эффектов;

- применимы у лиц с аллергическими реакциями на антибиотики и антисептики;

- эффективны в качестве дезинфицирующих средств для санации больниц и борьбы с нозокомиальными инфекциями;

- сочетаемы при использовании с другими антибиотиками, для уменьшения вероятности развития приобретенной резистентности бактерий;

- не воздействуют на препараты эубиотиков и протобиотиков, что дает возможность для их совместного применения;

- эффективны против лекарственно устойчивых микроорганизмов, что предоставляет возможность расценивать их как альтернативу антибиотикам и средства противосептической терапии [23].

Цель - повышение эффективности профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение циркуляции госпитальных патогенов в отделении реанимации путем использования бактериофагов, активных в отношении полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter baumannii*, подобранных в соответствии с индивидуализированным алгоритмом, разработанным Федеральным бюджетным учреждением науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе 2-го отделения анестезиологии - реанимации государственного бюджетного учреждения здравоохранения городской клинической больницы №67 имени Л.А.Ворохова Департамента здравоохранения города Москвы. Персонифицированный подбор бактериофагов проведен на базе ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора.

В исследование были включены две группы пациентов, общей численностью 20 человек, находившихся на продленной искусственной вентиляции легких в отделении реанимации (РАО2) ГКБ № 67 в 2017 г.

У пациентов первой группы (10 человек, апрель 2017г.) была проведена трехкратная санация полости рта с помощью бактериофагов. Для однократной обработки использовали 20 мл бактериофагового препарата. В таблице 1 представлены данные по исходно контаминированным *Klebsiella pneumoniae* локусам.

У пациентов второй группы (10 человек, обследован 21 локуса, сентябрь 2017г.) при проведении микробиологического скрининга выявлены грамотрицательные патогены (n=13), в том числе:

- *Pseudomonas aeruginosa* из крови у одного пациента, у 8 пациентов - из содержимого трахеобронхиального дерева;
- *Acinetobacter baumannii* – из содержимого трахеобронхиального дерева у одного пациента, у одного пациента из мочи;
- *Klebsiella pneumoniae* из мочи у двух пациентов.

Все пациенты второй группы получали бактериофаги по 20 мл на прием через зонд внутривентрикулярно в течение пяти дней подряд.

Оценка переносимости бактериофагов, обследование на наличие аллергических реакций, других побочных эффектов в отделении реанимации осуществлялось лечащим врачом-реаниматологом.

Комплексная оценка эффективности использования бактериофагов в рамках наблюдения пациентов в отделении реанимации осуществлялась по данным микробиологического мониторинга и широты выявления грамотрицательных патогенов после курса персонализированной фаготерапии.

Назначение бактериофаговых препаратов проводилось в соответствии с алгоритмом индивидуализированного подбора, состоящего из трех последовательных стадий:

1. Определение чувствительности бактерии-мишени к бактериофагу (с учетом эффективности фаговой инфекции на штамме-возбудителе выделенном от конкретного пациента, а не на бактерии-хозяине).

2. Определение нейтрализующих IgG-антител к используемому бактериофагу в сыворотке пациента с помощью разработанной иммуноферментной тест-системы.

3. Подбор лекарственной формы и пути введения бактериофага на основе проведенных ранее фармакокинетических исследований, а также оптимального для эффективного лизиса бактерии-мишени в очаге инфекции значения множественности инфицирования (отношение титра фагов, содержащихся в препарате с учетом потерь на достижение очага инфекции, к количеству бактерии-возбудителя, высеваемому из очага инфекции должно быть в интервале от 1 до 100).

Для обоснованного и безопасного обновления штаммовых составов фагов, используемых против возбудителей ИСМП, в МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского создана коллекции фено- и генотипически охарактеризованных бактериофагов, включаемых в готовую лекарственную форму по первому требованию ЛПУ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При микробиологическом скрининге первой группы пациентов *Klebsiella pneumoniae* высевалась у всех пациентов из эндотрахеального аспирата. Количество случаев успешной эрадикации *K. pneumoniae* с помощью бактериофагов составило 60,0% (табл 1.)

Таблица 1 - Результаты санации полости рта с помощью бактериофагов у пациентов РАО2

Номер пациента	Дата обследования	Локус	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Дата применения бактериофага	Дата повторного обследования	Локус	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
1	07.04.2017	ЭТА	+	14.07.2017	21.04.2017	ЭТА	+
2	06.04.2017	ЭТА	+	14.07.2017	15.04.2017	ЭТА	-
3	07.04.2017	ЭТА	+	14.07.2017	15.04.2017	ЭТА	-
4	30.03.2017	ЭТА	+	14.07.2017	14.04.2017	ЭТА	-
5	02.04.2017	ЭТА	+	14.07.2017	15.04.2017	ЭТА	-
6	09.04.2017	ЭТА	+	14.07.2017	24.04.2017	ЭТА	-
7	08.04.2017	ЭТА	+	14.07.2017	15.04.2017	ЭТА	+
8	06.04.2017	ЭТА	+	14.07.2017	24.04.2017	ЭТА	+
9	03.04.2017	ЭТА	+	14.07.2017	28.04.2017	ЭТА	-
10	25.03.2017	ЭТА	+	14.07.2017	15.04.2017	ЭТА	+

«+» – наличие *Klebsiella pneumoniae*; «-» – отсутствие *Klebsiella pneumoniae*; ЭТА – эндотрахеальный аспират

У всех пациентов РАО из второй группы до начала исследования высевались полирезистентные штаммы грамотрицательных бактерий. Всего обследовали клинический материал из 21 локуса, в 13 (61,9%) из которых идентифицировали:

- *Pseudomonas aeruginosa* – 69,2% (9 из 13 локусов), *Acinetobacter baumannii* – 15,4 % (2 из 13), *Klebsiella pneumoniae* – 15,4 % (2 из 13).

В течение пяти дней пациенты получили бактериофаги в зонд.

Ни в одном случае применения бактериофагов не было выявлено токсических и аллергических реакций со стороны пациентов. Патологи-

ческих изменений биохимических показателей крови в связи с использованием бактериофагов так же не наблюдали.

Полная эррадикация патогенов произошла у 6 пациентов из 10, что составило 60% (табл.2).

Были санированы 9 локусов из 13 (69,2%), в которых до начала применения бактериофагов выявляли грамотрицательные госпитальные патогены, в том числе:

- 5 из 9 локусов, в которых определяли полирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*,

- 2 из 2 локусов, в которых идентифицировали полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii*,

- 2 из 2 локусов, в которых высевались полирезистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae*.

Таблица 2 - Результаты санации локусов пациентов РАО2 с помощью бактериофагов

Номер пациента	Исследуемый локус	Наличие патогенов	Дата применения бактериофагов	Дата повторного обследования	Локус	Наличие патогенов
1	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	03.09.17	10.09.17	ЭТА	Отсут.
2	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	05.09.17	12.09.17	ЭТА	Отсут.
	Моча	<i>A. baumannii</i>	05.09.17	12.09.17	Моча	Отсут.
3	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	05.09.17	12.09.17	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>
4	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	10.09.17	17.09.17	ЭТА	Отсут.
	Кровь	<i>P. aeruginosa</i>	10.09.17	17.09.17	Кровь	Отсут.
5	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	18.09.17	25.09.17	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>
6	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	14.09.17	21.09.17	ЭТА	Отсут.
	моча	<i>K. pneumoniae</i>	14.09.17	21.09.17	моча	Отсут.
7	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	18.09.17	25.09.17	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>
8	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	13.09.17	20.09.17	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>
9	ЭТА	<i>A. baumannii</i>	21.09.17	28.09.17	ЭТА	Отсут.
10	моча	<i>K. pneumoniae</i>	07.09.17	14.09.17	моча	Отсут

У второй группы пациентов через сутки после окончания курса персонифицированной фаготерапии были исследованы образцы кала, мочи и ЭТА с целью определения в них штаммов бактериофагов, входящих в препараты. В клиническом материале, полученном у 7 из 10 пациентов, удалось детектировать ряд штаммов бактериофагов, входящих в препараты. Значительные титры бактериофагов в отдельных локусах коррелировали с уменьшением КОЕ и последующей элиминацией в этих отделах чувствительных к данному фагу

полирезистентных штаммов госпитальных патогенов. При повторном обследовании, проведенном через 72 часа после окончания приема бактериофагов, оригинальные штаммы бактериофагов в клиническом материале пациентов не обнаруживались (чувствительные к данным бактериофагам бактериальные штаммы также отсутствовали).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Рациональное профилактическое и лечебное применение бактериофагов в отделении анестезиологии - реанимации у пациентов, нахо-

дящихся в критическом состоянии, существенно ограничивает циркуляцию полирезистентных штаммов микроорганизмов.

2. Использование персонифицированной фаготерапии на основании индивидуализированного подбора бактериофагов, активных в отношении *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter baumannii* дополняет перечень мер, направленных на сдерживание антибиотикорезистентности и профилактику инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи среди наиболее уязвимого контингента пациентов отделения реанимации.

3. Пероральный или зондовый способ введения и, практически, отсутствие побочных эффектов, позволяют безопасно применять бактериофаги у пациентов отделения реанимации, в том числе с инфекционными осложнениями различного генеза.

Эффективность серийно выпускаемых препаратов бактериофагов, как правило, высока лишь в случае внебольничных кишечных и респираторных инфекций, вызываемых в т.ч., антибиотикорезистентными возбудителями. Однако, при производстве этих препаратов разработчики не учитывают:

- быструю смену циркулирующих в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) полирезистентных штаммов-возбудителей ИСМП,

- возможное формирование антифагового иммунитета у пациентов на фоне проводимой фаготерапии,

- фармакокинетические свойства бактериофагов, входящих в используемые при лечении фаговые препараты - консорциумы,

- результаты молекулярно-генетических исследований бактериофагов, зачастую свидетельствующие о наличии умеренных фагов в серийно производимых препаратах бактериофагов (умеренные фаги ускоряют эволюционный процесс возбудителей ИСМП в стационаре, повышая их вирулентность и расширяя спектр антибиотикорезистентности) и т.д.

Нами разработан алгоритм персонализированной фаготерапии (как вариант МИБ - терапии) пациентов БИТ, страдающих ИСМП, повышающий эффективность проводимой фаготерапии на 30%, а комплексной терапии (+ антибиотики) на 70%.

Он состоит из трех последовательных стадий (цепочек):

1. Определение чувствительности бактериомишени к бактериофагу (с учетом эффективности фаговой инфекции на штамме - возбудителе,

выделенном от конкретного пациента, а не на бактерии - хозяине, как в случае с серийно выпускаемыми препаратами фагов).

2. Определение нейтрализующих IgG-антител к используемому бактериофагу в сыворотке пациента с помощью разработанной иммуноферментной тест-системы.

3. Подбор лекарственной формы и пути введения бактериофага на основе проведенных ранее фармакокинетических исследований, а также (оптимального для эффективного лизиса бактерии - мишени в очаге инфекции) значения множественности инфицирования: отношение титра фагов, содержащихся в препарате с учетом потерь на достижение очага инфекции, к количеству бактерии - возбудителя, высеваемому из очага инфекции должно быть в интервале от 1 до 100.

Для обоснованного и безопасного обновления штаммовых консорциумов фагов, используемых против возбудителей ИСМП, в МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского создана коллекция фено- и генотипически охарактеризованных бактериофагов, ожидающих лишь их включения в готовую лекарственную форму по первому требованию ЛПУ (в данном случае реанимационно - анестезиологических отделений ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова).

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбич Ю.Л., Карпов И.А., Кречикова О.И. *Инфекции, вызванные Acinetobacter baumannii: факторы риска, диагностика, лечение, подходы к профилактике*//Журнал «Медицинские новости» - 2011 - №5.

2. Гайдюль К.В. *Внутрибольничные инфекции. Некоторые аспекты эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики: краткое информационное пособие для практикующих врачей*// Научно-информационный центр ОО «АБОЛмед» - 2005.

3. Коршунова Г.С. *Эпидемиологическая ситуация по внутрибольничным инфекциям в Российской Федерации в 1997-2001 гг. Доклад на 8-м съезде эпидемиологов, микробиологов и паразитологов*// Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2002 - №6 - С. 22-24.

4. Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. *Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии под редакцией Л.С. Страчунского* - Смоленск: НИИХ СГМА, 2007.

5. Иванов Д.В., Крапивина И.В., Галева Е.В. *Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, пато-*

генез, этиология, антибактериальная терапия и профилактика//Антибиотики и химиотерапия - 2005 - № 50(12) - С. 19-28.

6. Козлов Р.С. Автореферат диссертации: Выбор антибиотиков при нозокомиальных инфекциях в отделениях интенсивной терапии на основе данных многоцентрового исследования резистентности грамотрицательных возбудителей. Смоленская государственная медицинская академия. - Смоленск, 1998. - с. 23.

7. Розанова С.М., Руднов В.А., Первалова Е.Ю. и др. Сравнительный анализ этиологии и антибиотикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ различного профиля города Екатеринбург//Клиническая микробиология антимикробной химиотерапии - 2005- № 7(4) - С. 410-418.

8. Marchaim D., Zaidenstein R., Lazarovitch T., Karpuch Y.Ziv T, Weinberger M. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotic resistance and patient age// Eur J Clin Microbiol Infect Dis - 2008 - № 27(11) - С. 1045-1051.

9. Velasco E., Soares M., Byington R., et al. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology and outcome of bloodstream infections in adult surgical cancer patients// Eur J Clin Microbiol Infect Dis -2004 - № 23(8) - С. 596-602.

10. Wolf H.-H., Leithauser M., Maschmeyer G., et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)//Ann Hematol - 2008 - № 87(11) - С 863-876.

11. Severino P, Magalhaes VD. Inlegrons as tools for epidemiological studies// Clin Microbiol Infect - 2004 - № 10(2) - С. 156-162.

12. Околов И.Н. Диссертация: Эпидемиология гнойно-септических инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в ожоговых стационарах и предложения для усовершенствования их профилактики/1989. - 136 с.

13. Колосовская Е.Н. Диссертация: Эпидемиология гнойно-септических инфекций, вызванных

бактериями рода ацинетобактер, в стационарах хирургического профиля/ 1990. - 151 с.

14. Гончаров А.Е. Автореферат диссертации: Эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* в ожоговом реанимационном отделении/2005. - с 23.

15. Полиферментные препараты в гнойной хирургии: Методические рекомендации /Под ред. Член-корр. РАМН Н.А. Ефименко. – М., 2005.-32 с.

16. Руш К, Руш Ф. Микробиологическая терапия. Теоретические основы и практическое применение. Пер. с нем. – М.: Арнебия, 2003. – 160 с.

17. Системная энзимотерапия. Опыт и перспективы/Под ред. В.И.Кулакова, В.А. Насоновой, В.С., Савельева – Спб.: Интер-Медика, 2004. – 264 с.

18. Системная энзимотерапия в профилактике и лечении осложнений послеоперационного периода: Пособие для врачей. /Под ред. В.С. Савельева – М., 2009. -32 с.

19. Воробьев А.А., Бондаренко В.М., Лыкова Е.А. и др. Микроэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками // Вестник Российской Академии Наук. – 2004. - № 2. – С.13-16.

20. Поспелова В.В., Рахимова Н.Г., Ханина Г.И., Халенова М.П. Биопрепараты, нормализующие микрофлору кишечника: итоги двадцатилетних исследований по проблеме//В сб.: Антибиотики и колонизационная резистентность. – М., 1990.- С.172-181.

21. Митрохин С.Д., Стернин Ю.И. Значимость иммунобиологических препаратов в профилактике инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 25. С. 46-52.

22. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств под ред. А.Н. Миронова, М.:2012.

23. И.М. Щербенков. Гастроэнтерология// Совет медицинский - 2001 - № 2 - С. 5460.

УДК 616.12-008.331.1

МЕСТО ГИПЕРУРИКЕМИИ В ГИПЕРТОНИЧЕСКОМ КАСКАДЕ (ОБЗОР)

А.К.ДЖУСИПОВ¹, Ж.К.ЖУБАТКАНОВА²
 «Центральная клиническая больница» УДП РК¹
 Казахский Медицинский Университет «ВШОЗ»²
 г. Алматы, Республика Казахстан

Аннотация. В статье представлены литературные данные о распространенности в популяции субклинических нарушений пуринового обмена (НПО), прежде всего гиперурикемии (ГУ). Проанализированы результаты проспективных исследований, свидетельствующие о значимости ГУ как фактора риска развития артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Представлены данные целого ряда исследований, указывающие на значимую многоплановую роль НПО в развитии и прогрессировании АГ, также выраженную взаимосвязь между ГУ и АГ.

Ключевые слова: бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертензия, мочевиная кислота

Түйіндемe. ГИПЕРТОНИКАЛЫҚ КАСКАДТАҒЫ ГИПЕРУРИКЕМИЯНЫҢ ОРНЫ (шолу). А.Қ.Жүсіпов, Ж.Қ.Жұбатқанова. Мақалада популяциядағы пулиндік алмасу бұзылысы (ПАБ), сондай-ақ гиперурикемияның (ГУ) субклиникалық таралуы жайлы әдебиеттер мәліметтері келтірілген. Талданған зерттеу нәтижелері бойынша артериальды гипертензия (АГ), жүрек-қантамыр аурулары (ЖҚА) және өлімге әкелетін қауіп факторлары ретінде гиперурикемияның (ГУ) маңыздылығын көрсетеді. Пулиндік алмасу бұзылысының (ПАБ) маңызын көрсететін бірқатар зерттеулер келтірілген, оларға артериалды гипертензия (АГ) күшеюі және сондай-ақ гиперурикемияның (ГУ) артериалды гипертензиямен өзара тығыз байланысын жатқызады.

Түйін сөздер: симптомсыз гиперурикемия, артериалдық гипертензия, зәр қышқылы

Summary. PLACE HYPERURICEMIA IN HYPERTENSIVET CASCADE. A.K.Zhusypov, Zh.K.Zhubatkanova. The article presents data on prevalence of subclinical violations of purine metabolism (VPM), especially hyperurecemia among the population. Results of prospective researches were analyzed, testifying importance of hyperurecemia as risk factor of development of arterial hypertension, cardiovascular diseases and mortality. The data of of several investigations were presented, indicating a significant and diverse role of violations of purine metabolism in development and worsening of arterial hypertension (AH), also marked link between hyperurecemia (HU) and arterial hypertension (AH).

Keywords: asymptomatic hyperurecemia, arterial hypertension, uric acid

ВВЕДЕНИЕ

В научных исследованиях последних десятилетий не маловажная роль уделяется мочевиной кислоте (МК), как одного из факторов влияющего на развитие и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ), которая часто выявляется при различных патологических состояниях связанных с нарушением метаболических процессов. Экспериментальные модели и новые эпидемиологические данные подтверждают роль бессимптомной гиперурикемии (БГ) как мощного, независимого и модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности [1] и взаимосвязь МК и АГ.

Гиперурикемия (ГУ) у больных с АГ встречается значительно чаще, чем в общей популяции - от 25 до 50%. Еще выше частота ГУ у лиц с тяжелой АГ - до 75%. В то же время, при повышении уровня МК, риск развития АГ возрастает на 40%.

Согласно рекомендациям EULAR (Европей-

ской антиревматической лиги), ГУ считается повышением содержания мочевиной кислоты (МК) сыворотки крови выше 360 мкмоль/л [2].

В рекомендациях по артериальной гипертензии от 2018 года, разработанные Европейским обществом гипертензии (ESH) и Европейским кардиологическим обществом (ESC) - определение МК является обязательным исследованием при АГ и впервые рассматривается как фактор общего сердечно-сосудистого риска.

ЦЕЛЬ

Изучение литературных данных о распространенности в популяции субклинических нарушений пуринового обмена (НПО), прежде всего гиперурикемии (ГУ). Проанализировать результаты проспективных исследований, свидетельствующие о значимости ГУ как фактора риска развития артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых заболеваний и смертности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Распространенность гиперурикемии. Врачи самых разных специальностей, повышение содержания МК в сыворотке крови ассоциируют с развитием подагры - системного заболевания, при котором в различных тканях и органах откладываются кристаллы моноуратов натрия. Подагра встречается с частотой 1,3-3,7% случаев. Пятилетняя кумулятивная частота развития подагры при нормальном содержании МК невелика. Она составляет 5 человек на 1000 населения, при содержании 420 мкмоль/л - 20 человек на 1000 населения, при содержании 480-530 мкмоль/л - 41 человек на 1000 населения, при 540-590 мкмоль/л - 198 на 1000 населения, при содержании более 600 мкмоль/л - 305 человек на 1000 населения [2]. Согласно данным клинических исследований, повышенный уровень МК по сравнению со здоровой популяцией выявлен у больных с сердечно-сосудистой патологией: ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ), артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [3].

Высокая частота ГУ, была выявлена при обследовании населения разных стран. Так, в России ГУ наблюдается у 19,3% населения, во Франции - у 17%, в Испании - у 7%, в США - у 2% населения в средних и старших возрастных группах. Установлено, что ГУ чаще наблюдается у мужчин и представителей черной расы. У женщин репродуктивного возраста, напротив, отмечается низкий уровень урикемии, что может, объясняется влиянием эстрогенов на канальцевую экскрецию уратов, повышение их почечного клиренса, однако с началом менопаузы уровень урикемии начинает увеличиваться, достигая аналогичного показателя у мужчин соответствующего возраста.

Роль гиперурикемии в регуляции АД (экспериментальные данные). ГУ может возникать вследствие повышенной продукции и/или снижения почечной экскреции МК. Также среди причин, приводящих к повышенному образованию МК, отмечают наследственные дефекты ферментов: гиперпродукция фосфорибозилпирофосфатной синтетазы, снижение активности гипоксантинфосфорибозилтрансферазы; болезни накопления гликогена (тип 1,3,5,7); болезни, ведущие к гиперпродукции пурина (миелопролиферативные нарушения, злокачественные опухоли, гемолиз), повышение катаболизма или снижение его синтеза (алкоголизм, чрезмерные физические нагрузки, тканевая гипоксия). ГУ может явиться следствием снижения почечного клиренса уратов, обусловленного врожденными дефектами каналь-

цевой функции почек, а также наблюдается при болезнях, которые приводят к снижению клиренса уратов, например, гипотиреозе, гиперпаратиреозе, почечной недостаточности [4,5]. К факторам, провоцирующим ГУ, следует также отнести такие как голодание; дегидратация, вызванная инсоляцией, интенсивной физической нагрузкой, посещением бани/сауны; прием некоторых лекарственных средств, например, салицилатов (>2 г/сут), диуретиков, леводопы, этамбутола, пиразинамида, никотиновой кислоты, циклоспорина.

Существуют различные мнения о возможном влиянии ГУ на процессы атерогенеза. Так, благодаря известным антиоксидантным свойствам МК и ее соли обладают способностью инактивировать супероксид-анион, гидроксидные радикалы и синглетный кислород, предотвращать деградацию внеклеточной супероксиддисмутазы, что позволило рассматривать ГУ как один из факторов компенсаторных механизмов атерогенеза [6]. В ряде исследований показано, что МК и ураты обладают прооксидантными/провоспалительными свойствами: накопление их активирует специфический фермент - митогенактивированную протеинкиназу (МАПК), с дальнейшей индукцией ядерного фактора NF- κ B и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что сопровождается локальной гиперпродукцией тромбксана A₂, тромбоцитарного фактора роста (PGF), а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) [7]. При БГУ отмечается усиленная продукция моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, синовиоцитами и остеобластами фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и IL-8, и этот цитокиновый дисбаланс способствует нарушению эндотелиальной функции, а также нестабильности уже имеющихся атеросклеротических бляшек. В ряде исследований, ГУ является маркером раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки [8,9,10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2012 г. S. Takayama и соавт. [11] провели обследование 1579 пожилых пациентов мужского и женского пола, распределив их на группы в зависимости от уровня урикемии. Выявлено, что толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий увеличивается с повышением содержания МК в крови, как у мужчин, так и у женщин. Авторы считают, что МК является независимым фактором риска развития атеросклероза сонных артерий у мужчин и женщин. По данным Y. Tavil [12], у больных с АГ и ГУ показатели КИМ выше, чем у пациентов в контрольной группе без ГУ. Также в 2012 г. R. Mutluay, R. Deger, S. Bahadir, E.

провели обследование 67 больных АГ с ГУ и нормоурикемией (НУ). Установлено, что у больных АГ с ГУ уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и толщина КИМ сонных артерий статистически значимо выше аналогичных показателей у больных АГ с НУ [13].

В 2011 г. был проведен метаанализ, который включал 18 когортных исследований с периодом наблюдения продолжительностью от 3 лет до 21 года. Обследовано 55 607 лиц без АГ на момент начала исследования. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение уровня МК на 1 мг/дл (59,0 мкмоль/л) сопровождается увеличением риска развития АГ на 13% [14]. Патогенетическая связь ГУ и АГ продемонстрирована R.J. Johnson и соавт. [15], которые экспериментальным путем на животных показали, что умеренное повышение уровня МК может приводить к гломерулотубулярным повреждениям, способствующим активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению уровня АД. Отмечено, что медикаментозное устранение ГУ вызывает обратное развитие имеющихся нарушений.

В ходе исследования было выявлено, что у больных с АГ и исходным уровнем МК более 396 мкмоль/л риск сердечно-сосудистых событий и общей смертности был достоверно выше, чем у больных с исходным уровнем МК от 268 до 309 мкмоль/л. Особое внимания заслуживает тот факт, что у больных АГ с низким исходным уровнем МК (менее 268 мкмоль/л) также отмечались большее количество сердечно-сосудистых событий и более высокая общая смертность. При анализе взаимосвязи между ГУ, АГ и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний отмечено, что у больных с неконтролируемым уровнем АД без факторов риска ГУ встречается с частотой 10-15%, у лиц с одним сердечно-сосудистым фактором риска - с частотой 22-25%, у больных с двумя факторами риска - 34-37% [3,16,17].

В 12-летнем исследовании RUMA, в котором участвовало более 1500 ранее не леченых пациентов с АГ, также продемонстрировало, что уровень МК сыворотки – сильный предиктор ССЗ и смертности [18]. Исследование LIFE впервые показало, что у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка медикаментозное снижение МК может уменьшать сердечно-сосудистый риск [19,20].

R.J. Johnson и соавт. [21,22] отмечают, что при увеличении уровня МК на 1 мг/дл систолическое АД повышается на 30 мм рт. ст. и развивается гипертрофия гломерулярного клубочка. Особенностью суточного профиля АД у молодых лиц с ГУ является тенденция к уменьшению ночного сни-

жения ДАД и инверсии суточного ритма ДАД, а также повышению ночной вариабельности АД с ростом среднего уровня ДАД. По данным Е.И. Маркеловой и соавт. (2010), частота систолической и диастолической АГ среди молодых пациентов с нарушением пуринового обмена составляет 50% [23].

Установлена связь МК с сосудистыми осложнениями при АГ. Ранее считалось, что повышение уровня МК при инсульте имеет защитное антиоксидантное действие, но как оказалось, сопровождающее инсульт увеличение МК является независимым предиктором риска смерти. При превышении уровня МК на каждые 0,1 ммоль/л уменьшает вероятность выживания на 22% и увеличивает риск других сосудистых осложнений на 27% [24].

По результатам исследования опубликованными D.I. Feig и соавторы [25] предполагают, что АГ у подростков является урат-чувствительной и нечувствительной к соли. И расширили предполагаемую роль ГУ в качестве одной из причин гипертонии [25,26]. Эффект уратов может быть опосредован через ренин-ангиотензиновую систему [23]. По мере прогрессирования заболевания, сопровождающегося характерными изменениями интимы и мышечного слоя, АГ становится чувствительной к соли и урат-нечувствительной. Микрососудистое повреждение почек может быть дополнительным механизмом, способствующим развитию АГ на фоне ГУ [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все клинические исследования последних лет устанавливают взаимосвязь между ГУ и увеличением относительного риска развития АГ. Тот факт, что повышение уровня МК предшествует развитию АГ, свидетельствует в пользу того, что ГУ не просто является результатом развития АГ как таковой. Особое внимание нужно уделять врачам общей практики на содержание МК в крови при обследовании больных с АГ и сердечно-сосудистой патологией. Широкое внедрение в практическую деятельность врача общей практики новых стандартов и усовершенствование современных методов лабораторной диагностики позволяют выявить наличие БГУ у значительного числа больных с АГ, и позволит снизить риск повышения АД и сопутствующих осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Culleton, B. F., Larson, M. G., Kannel, W. B., & Levy, D. (1999). Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Annals of internal medicine*, 131(1); 7-13.

2. Ревматология. 2-е изд. исправленное и дополненное. Клинические рекомендации. Гэотар-Медиа, 2010; 346-349.
3. Б.А. Сидоренко, А.А. Голикова, И.К. Иосава, И.В. Сергиенко, А.С. Винокурова. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клинический вестник, 2015; 4:135-138.
4. Alderman M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. *Curr. Hypertens. Rep.* 2001; 3:184-189.
5. Ruilope L.M., Garcia-Puig J. Hyperuricemia and Renal Function. *Curr. Hypertens. Rep.* 2001; 3: 197-202.
6. Абакумова Ю.В., Ардаматский Н.А. «Свободно-радикальное окисление при атеросклерозе как патогенный фактор», Саратовский медицинский университет, Саратовское отделение академии медико-технических наук.
7. Галунская Б., Паскалев Д., Янкова Т., Чанкова П. Двуликий янус биохимии: мочевиная кислота – оксидант или антиоксидант: Обзоры и лекции. ISSN 1561-6274. Нефрология. 2004; 8 (4): 25-31.
8. Krishnan E., Pandya B., Chung L., Dabous O. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis – data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Research & Therapy.* 2011; 13 (2): 66-71.
9. Wang Z., Bian L., Choi Y. Serum uric acid: a marker of metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in Korean men. *Angiology.* 2012; 63; 420-428.
10. Pacifico L., Cantisani V., Anania C. et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *European Journal of Endocrinology.* 2009; 160 (1): 45-52.
11. Takayama S., Kawamoto R., Kusunoki T. et al. Uric acid is an independent risk factor for carotid atherosclerosis in a Japanese elderly population without metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 2-11.
12. Tavit Y., Kaya M.G., Oktar S.O. et al. // Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis.* 2008; 197 (1):159-163.
13. Mutluay R., Deger S., Bahadir E. et al. Uric acid is an important predictor for hypertensive early atherosclerosis. *Advances in Therapy.* 2012; 29 (3): 276-286.
14. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthr. Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (1):102-110.
15. Johnson R.J., Kang D.-H., Feig D. et al. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003; 41: 1183-1190.
16. Кобалава Ж.Д. Клиническое и фармакодинамическое обоснование выбора антигипертензивных препаратов у больных эссенциальной гипертензией с сопутствующими факторами риска: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва. 1997; 181-292.
17. Alderman M.H. // Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. *Current Hypertension Reports.* 2001; 3: 184-189.
18. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension.* 2000; 36: 1072-8.
19. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation.* 2009; 119(14): 1883-91.
20. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004; 65:1041-9.
21. Johnson R.J. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? /R.J. Johnson, D.H. Kang, D. Feid et al. // *Hypertension.* 2003. N 41. P. 1183-1190.
22. Johnson R.J. Uric acid, evolution and primitive cultures /R.J. Johnson, S. Titte, J.R. Cade, B.A. Rideout // *Semin Nephrol.* 2005. N 25. P. 3-8.
23. Маркелова Е.И. Значение суточного мониторинга артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у больных подагрой / Е.И. Маркелова, В.Г. Барскова, А.Е. Ильина и др. // Научно-практическая ревматология. 2010. № 1.:61-66.
24. Weir C.J., Muir S.W., Walters M R, Lees K R Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke* 2003;34:1951-1956
25. Feig D. I., Soletsky B., Johnson R. J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial // *JAMA.* 2008. Vol. 300. P. 924-932.
26. Kanbay M., Ozkara A., Selcoki Y. et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions // *Int Urol Nephrol.* 2007. Vol. 39. P. 1227-1233.
27. Mazzali M., Hughes J. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001, 38, 1101-1106.

УДК 616.124-422-053.6

НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)

А.К.ДЖУСИПОВ, Г.Б.БАЛКАНАЙ

АО «Центральная клиническая больница» УДП РК

Высшая школа общественного здравоохранения Казахский медицинский университет

Кафедра СНМП КазНМУ им. С.Д.Асфендирова

Аннотация. Прогноз при пролапсе митрального клапана зависит от своевременной и точной диагностики данного состояния с учетом особенностей клинической картины, факторов, являющихся прогностическими при данном состоянии, и на основании их анализа, оценки риска развития осложнений у данной группы пациентов.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, риск, осложнения, синдром, прогноз

Түйіндеме. ЖАС АДАМДАРДАҒЫ МИТРАЛЬДЫ ҚАҚПАҚША ПРОЛАПСЫНА ЖАҢА КӨЗҚАРАС (әдебиетке шолу). А.К.Жүсіпов, Г.Б.Балқанай. Митральды қақпақша пролапсының болжамы, клиникалық көрініс ерекшеліктеріне, жалпы жағдайының болжамы болатын факторларға, талдауына негізіне сүйене отырып уақытында, нақтылы диагностикалық талдау жүргізу және пациенттер тобындағы асқыну даму қаупін бағалау болмақ.

Түйін сөздер: митральды қақпақша пролапсы, қауіп қатер, асқыну, синдром, болжам

Summary. NEW VIEWS OF PROLAPSE OF MITRAL VALVE AT YOUNG PERSONS (literature review). A.K. Zhusypov, G.B.Balkanai. The forecast under prolapse mitralis of the valve depends on well-timed and exact diagnostics of the present state with provision for particularities of the clinical picture, factor, being prognosis at present state, and on the grounds of their analysis (test), risk assessment of the development of the complications beside given groups pacientov.

Keywords: mitral valve prolapse, risk, complications, syndrome, prognosis

ВВЕДЕНИЕ

Пролапс митрального клапана (ПМК) является одной из самых распространенных клапанных аномалий: частота его в популяции составляет 1,8–3,8% случаев [1]. По мнению многих исследователей, ПМК обнаруживают в разных возрастных группах людей, начиная с периода новорожденности. У детей аномалию выявляют чаще, чем у взрослых. Так, из 2000 подростков и лиц молодого возраста, обследованных фоно- и эхокардиографическим методами, в 2,64% случаев определен ПМК [2]. Существуют указания на половые различия в распространенности ПМК [3]. В детском возрасте ПМК обнаруживают у девочек и мальчиков в соотношении 4:1, в подростковом – 3:1, у женщин и мужчин до 50 лет – 2:1.

Этиология первичного пролапса митрального клапана окончательно не установлена, но большинство исследователей предполагают аутосомно-доминантный тип наследования генетически детерминированного дефекта синтеза коллагена и дефицита магния, что приводит к слабости соединительной ткани створок митрального клапана и их выбуханию в полость предсердия [4].

В ряде случаев пролапс митрального клапана сопровождается обратным забросом крови- митральной регургитацией, который может вызывать развитие нарушений ритма и прогрессировать, способствуя формированию инфекционного эндокардита, ортостатических синпокальных состояний, аритмогенной внезапной смерти, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, отрыву хорд [5].

Целью является изучение данных литературы касающиеся исключительно первичного (идиопатического) ПМК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По мнению большинства авторов [6], основа патогенеза идиопатического ПМК - генетически детерминированные нарушения различных компонентов соединительной ткани, что приводит к «слабости» соединительной ткани створок митрального клапана и поэтому их пролабированию в полость предсердия под давлением крови в систолу. Поскольку центральным патогенетическим звеном в развитии ПМК считают дисплазию соединительной ткани, то у этих пациентов должны

быть признаки поражения соединительной ткани и со стороны других систем, а не только сердца. Многие авторы описали комплекс изменений соединительной ткани разных систем органов у лиц с ПМК. По данным Остроумовой О.Д. с соавт. [7], у этих пациентов достоверно чаще по сравнению с лицами без ПМК выявляются астенический тип конституции, повышенная растяжимость кожи (более 3 см над наружными концами ключиц), воронкообразная деформация грудной клетки, сколиоз, плоскостопие (продольное и поперечное), миопия, повышенная гипермобильность суставов (3 и более суставов), варикозное расширение вен (в т.ч. варикоцеле у мужчин), положительные признаки большого пальца (возможность вывести дистальную фалангу большого пальца за ульнарный край ладони) и запястья (первый и пятый пальцы перекрещиваются при обхвате запястья противоположной руки). Поскольку эти признаки выявляются при общем осмотре, их называют фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани. При этом у лиц с ПМК одновременно выявляется не менее 3-х из перечисленных признаков (чаще 5–6 и даже более).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина при ПМК весьма многообразна и условно поделена на 4 больших синдрома – вегетативной дистонии, сосудистых нарушений, геморрагический и психопатологический.

Синдром вегетативной дистонии (СВД) включает в себя боли в левой половине грудной клетки (колющие, ноющие, без связи с физической нагрузкой, длительностью либо несколько секунд для колющих болей, либо часами для ноющих), гипервентиляционный синдром (центральный симптом – чувство нехватки воздуха, желание сделать глубокий, полноценный вдох), нарушение вегетативной регуляции деятельности сердца (жалобы на сердцебиение, чувство редкого биения сердца, ощущение неровного биения, «замирания» сердца), нарушения терморегуляции (ощущение «познабливания», длительно сохраняющийся субфебрилитет после инфекций), расстройства со стороны желудочно–кишечного тракта (синдром «раздраженного кишечника», функциональные желудочные диспепсии и др.), психогенную дизурию (частое или, напротив, редкое мочеиспускание в ответ на психоэмоциональную нагрузку), повышенную потливость. Естественно, в такой ситуации должны быть исключены все возможные органические причины, которые вызывают сходную симптоматику.

Синдром сосудистых нарушений (ССН) включает синкопальные состояния – вазовагаль-

ные (обмороки в душных помещениях, при длительном стоянии и др.), ортостатические, предобморочные состояния в тех же условиях, мигрени, ощущение ползания мурашек в ногах, холодные на ощупь дистальные отделы конечностей, утренние и ночные головные боли (в основе которых лежит венозный застой), головокружения, идиопатические пастозность или отечность.

Геморрагический синдром (ГС) объединяет жалобы на легкое образование синяков, частые носовые кровотечения и кровотечения из десен, обильные и/или длительные менструации у девочек. У лиц с ПМК и геморрагическим синдромом часто обнаруживают тромбоцитоз и повышение АДФ–агрегации тромбоцитов, которые расценивают, как реактивные изменения системы гемостаза по типу гиперкоагуляции, как компенсаторную реакцию данной системы на хронический ГС.

Синдром психопатологических расстройств включает неврастению, тревожно-фобические расстройства, расстройства настроения (чаще всего в виде его неустойчивости). Интересен тот факт, что выраженность клинической симптоматики напрямую коррелирует с количеством фенотипических признаков «слабости» соединительной ткани со стороны других систем органов и с выраженностью морфологических изменений кожи.

Изменения ЭКГ при ПМК чаще всего выявляются при холтеровском мониторинге: отрицательные зубцы Т в отведениях V_{1,2}, эпизоды пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, дисфункция синусового узла, удлинение интервала QT, суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы в количестве более 240 за сутки, горизонтальная депрессия сегмента ST (продолжительностью более 30 мин за сутки). Поскольку депрессия сегмента ST имеется у подростков с болями в левой половине грудной клетки, учитывая молодой возраст этих пациентов, отсутствие дислипидемии и других факторов риска ИБС, данные изменения не трактуются, как ишемические. В их основе лежат неравномерность кровоснабжения миокарда и/или симпатикотония. Экстрасистолы, особенно желудочковые, в большей степени выявлены в положении больных лежа. При этом во время пробы с физической нагрузкой экстрасистолы исчезают, что свидетельствует об их функциональном характере и о роли гиперпарасимпатикотонии в их генезе. При специальном исследовании отмечается преобладание парасимпатического тонуса и/или снижение симпатических влияний у подростков ПМК и экстрасистолий.

При проведении пробы с максимальной физической нагрузкой установлена высокая или

очень высокая физическая работоспособность пациентов с ПМК. Однако у подростков выявлены нарушения гемодинамического обеспечения физической нагрузки в виде более низких пороговых значений частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (АД), двойного произведения и их более низкого прироста на пороговую нагрузку, что напрямую коррелировало с тяжестью СВД и фенотипической выраженностью дисплазии соединительной ткани.

Обычно в клинической практике ПМК ассоциируется с наличием артериальной гипотонии. По данным Автандилова А.Г., Манизер Е.Д. [8], артериальная гипертония выявлена примерно у 1/3 обследованных молодых (18-40) лиц с ПМК.

Функционирование вегетативной нервной системы (ВНС) при ПМК имеет клиническое значение, поскольку до последнего времени считали, что у этих пациентов преобладают симпатические влияния, поэтому препаратами выбора для лечения - β -блокаторы. Однако в настоящее время точка зрения на этот аспект существенно изменилась: среди подростков имеются лица как с преобладанием тонуса симпатического, так и с преобладанием тонуса парасимпатического звена ВНС. При этом последние даже преобладают. По данным Якупова И.Ф. [9], повышение тонуса того или иного звена больше коррелирует с клиническими симптомами: симпатикотония отмечена при наличии мигрени, артериальной гипертонии, болях в левой половине грудной клетки, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, ваготония – при синкопальных состояниях, экстрасистолии.

Наличие СВД и тип вегетативной регуляции у лиц с ПМК напрямую связан с психопатологическими расстройствами. При наличии этих расстройств увеличивается частота выявления и тяжесть СВД, а также частота обнаружения гиперсимпатикотонии. По мнению многих авторов [10,11,12], психопатологические расстройства у этих лиц являются первичными, симптомы СВД – вторичные, возникающие в ответ на эти психопатологические особенности. Косвенно в пользу данной теории свидетельствуют и результаты лечения лиц с ПМК. Так, применение β -блокаторов, хотя и позволяет ликвидировать объективные признаки гиперсимпатикотонии (например, ЧСС достоверно снижается), но все другие жалобы сохраняются. С другой стороны, лечение лиц с ПМК противотревожными препаратами привело не только к коррекции психопатологических расстройств, значительному улучшению самочувствия пациентов, но и к исчезновению гиперсимпатикотонии (снижались ЧСС и уровень АД,

уменьшались или исчезали суправентрикулярные экстрасистолы и пароксизмы наджелудочковой тахикардии)[13].

Главные диагностические критерии ПМК:

а) аускультативные - средне-позднесистолические щелчки в сочетании с поздне-систолическим шумом, средне-позднесистолические щелчки на верхушке, изолированный поздне-систолический шум на верхушке;

б) аускультация в сочетании с эхокардиографией - голосистолический шум митральной регургитации и эхокардиографический критерий;

в) эхокардиографические: смещение септальных створок в систолу за точку коаптации, в проекции длинной оси левого желудочка и в четырехкамерной проекции при верхушечном доступе; поздне-систолическое пролабирование более 3 мм.

Дополнительные диагностические критерии:

а) анамнестические: невротические проявления, психоэмоциональная нестабильность, наличие пролапса митрального клапана у лиц I степени родства;

б) аускультативные: непостоянные средне-позднесистолические щелчки на верхушке;

в) клинические - низкая масса тела, астеническое телосложение, низкое артериальное давление, признаки диспластического развития;

г) рентгенографические: малые размеры сердца, выбухание дуги легочной артерии;

д) эхокардиографические: поздне-систолический пролапс (2 мм), голосистолический пролапс (3 мм), в сочетании с двухмерными критериями; систолическое прогибание створок за линию коаптации в четырехкамерной проекции.

Неспецифические диагностические критерии:

а) клинические - боли в грудной клетке, слабость, головокружение, одышка, сердцебиение, приступы страха;

б) электрокардиографические - изолированная инверсия зубцов Т в отведениях II, III, aVF, либо в сочетании с инверсией в левых грудных отведениях;

в) эхокардиографические - изолированное умеренное систолическое прогибание митральных створок в четырехкамерной проекции;

г) холтеровское мониторирование - предсердные и желудочковые (единичные, групповые) экстрасистолы.

Важной частью комплексного лечения подростков с ПМК является немедикаментозная терапия: психотерапия, аутоотренинг, физиотерапия, водные процедуры, иглорефлексотерапия, массаж позвоночника. Большое внимание должно быть уделено лечению хронических очагов инфекции, по показаниям проводится тонзилэктомия.

Медикаментозная терапия должна быть направлена на лечение вегетососудистой дистонии; предупреждение возникновения нейроциркуляторной дистонии миокарда; психотерапию.

При умеренных проявлениях симпатикотонии назначается фитотерапия седативными травами, обладающая одновременно легким дегидратационным эффектом. При наличии изменений процесса реполяризации на ЭКГ назначается лечение препаратами, улучшающими обменные процессы в миокарде (панангин, рибоксин, витаминотерапия, карнитин). Карнитин выполняет центральную роль в липидном и энергетическом обмене и назначают в дозе 50-75 мг/кг в сутки на 2-3 мес. Отмечен благоприятный эффект от применения препарата коэнзим Q-10, который значительно улучшает биоэнергетические процессы в миокарде, и особенно эффективен при вторичной митохондриальной недостаточности.

Показаниями к назначению β-адреноблокаторов являются частые, групповые, ранние (типа R на T) желудочковые экстрасистолы, особенно на фоне удлинения интервала QT и стойких реполяризационных нарушений; суточная доза обзидана составляет 0,5-1,0 мг/кг массы тела, лечение проводится в течение 2-3 мес и более, после чего осуществляется постепенная отмена препарата. Редкие суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, если не сочетаются с синдромом удлиненного интервала QT, то и не требуют какой-либо терапии.

Лечение подростков с ПМК включает психофармакотерапию с разъяснительной и рациональной психотерапией, направленной на выработку адекватного отношения к состоянию и лечению.

При всех психовегетативных синдромах психофармакотерапия должна начинаться с минимальных доз, постепенно наращиваемых до эффективных. В первые недели психофармакотерапии, пока еще не развился ее максимальный эффект, возможно сочетание психотропных средств с соматовегетотропной терапией.

При симпатикотонической направленности вегетативного тонуса рекомендуются диетические мероприятия - ограничение солей натрия, увеличение поступления солей калия и магния. Показана витаминотерапия (поливитамины, В₁), сбор седативных трав. Для улучшения микроциркуляции назначаются винкопан, кавинтон, трентал.

Психофармакотерапия основывается на анализе структуры и суточной динамики психопатологических расстройств. Лечение больных обычно проводится комбинацией психотропных средств. Из антидепрессантов используются препараты со сбалансированным или седативным действием:

изафен 25 - 75 мг в сутки, пиразидол 25-37,5 мг в сутки, анафранил, триптизол, амитриптилин 6,25 - 25 мг в сутки, реже - антидепрессанты со стимулирующим действием (мелипрамин 12,5 - 25 мг в сутки, лудиомил и т.п.). Из нейролептиков предпочтение отдается соннапаксу с его тимолептическим эффектом и препаратам фенотиазинового ряда (трифтазину 5 - 10 мг в сутки, этаперазину 10 - 15 мг в сутки), учитывая их активирующее влияние с избирательным воздействием на нарушения мышления. В комбинации с антидепрессантами или нейролептиками применяются транквилизаторы, обладающие седативным эффектом (феназепам, элениум, седуксен, фризидум). При изолированном применении транквилизаторов предпочтительны «дневные» транквилизаторы - триоксазин, рудотель, уксепам, грандаксин. Из ноотропных средств предпочтительны пирацетам (ноотропил), а при наличии эпилептоидных знаков на электроэнцефалограмме - фенибут, пантогам.

По данным Sorlan J.D. с соавт. (1992) только одна психофармакологическая коррекция депрессивных состояний и панических атак у больных с пролапсом митрального клапана способствовала его полному исчезновению (подтверждено эхокардиографически).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз при пролапсе митрального клапана зависит от своевременной и точной диагностики данного состояния с учетом особенностей клинической картины, факторов, являющихся прогностическими при данном состоянии, и на основании их анализа, оценки риска развития осложнений у данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пролапс митрального клапана. Е.Л.Тришветова., А.А.Бова. Кардиология. -2002.-Т.42.-№8. С.68-74.
2. Пролабирование митрального клапана в практике терапевта и кардиолога. Б.Я.Барт., В.Ф.Беневская. Терапевтический архив.-2003. Т.75. №1.-С.10-15.
3. Клинические особенности и диагностика пролапса митрального клапана. В.В.Фомин, С.В.Моисеев., И.А.Саркисова. Клиническая медицина. -2001.-№9.-С65-69.
4. Особенности течения первичного пролапса митрального клапана у подростков. С.А. Байдурина, Ф.К.Бекенова, В.А. Ткачев, Н.Б. Белоусова. Астана. мед. журнал. 2002. №4.- С.100-103.
5. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы у юношей – подростков с пролапсом митрального клапана. Казанский меди-

цинский журнал, -2003. Т. 84, №5, С.337-340.

6. Пациент с пролабированием митрального клапана дифференцированные программы вмешательства в общей врачебной практике. Б.Л. Мовшиович., Д.Н.Лисица. *Терапевтический архив.* – 2002.- Т.74. №12. – С.46-49.

7. Пролапс митрального клапана - норма или патология. О.Д. Остроумова, О.Б. Степура, О.О. Мельник. *РМЖ, Том 10 № 28, 2002.*

8. Влияние физической нагрузки на показатели центральной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка у подростков с пролапсом митрального клапана. Автандилов А.Г., Манизер Е.Д. *Ультразвуковая диагностика.* 2000. -№3. -С.91-97.

9. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы у юношей-подростков с пролапсом митрального клапана. И.Ф.Якупов. *Казанский ме-*

дицинский журнал, 2003г, том 84,№5.

10. Особенности центральной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка у подростков с пролапсом митрального клапана. А.Г.Автандилов., Е.Д.Манизер. *Кардиология.* –2001.-№9.С.56-59.

11. Синдром пролапса митрального клапана в молодом возрасте. Байдурун С.А., Тайжанова Д.Ж. *Центр- азиат. Медицинский журнал.* 1995.- Т1, №3. –С40-43.

12. Ошибки в диагностике и лечении первичного пролапса митрального клапана. А.Клеменов. *Врач.-2003.-№3.-С.22-24.*

13. Клинико-функциональные особенности соматического состояния и течения родов у женщин с пролапсом митрального клапана. И.В.Елисева. *Клиническая медицина.* –2003. Т.81. №3.-С.22-24.

УДК 616.411

ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

А.Х.АЛЬМУХАМЕДОВА², Р.Ж.КАРАБАЕВА¹, А.А.ЖУСУПОВА¹
РГП «Больница Медицинского центра УДП РК»¹
АО «Медицинский Университет Астана»²

Аннотация. Персистирующая эозинофилия оказывает токсическое повреждение различных органов и тканей. При гиперэозинофильном синдроме необходимо проводить скрининг на паразитозы, токсические лекарственные реакции, системные васкулиты, опухоли, клональнымиело- и лимфопролиферативные заболевания. В данной статье представлено описание клинического случая гиперэозинофильного синдрома у пациента пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы и тяжелыми когнитивными нарушениями, показаны сложности дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения.

Ключевые слова: гиперэозинофильный синдром, дифференциальная диагностика, клональные эозинофилии, алгоритм диагностики, тактика лечения

Түйіндемe. ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЯЛЫҚ СИНДРОМ: ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫ ДИАГНОСТИКА МЕН ЕМДЕУ ТАКТИКАСЫНЫҢ КҮРДЕЛІЛІГІ. А.Х.Альмухамедова², Р.Ж.Қарабаева¹, А.А.Жүсіпова¹. Тұрақты эозинофилия көптеген ағзалар мен ұлпаларға улы әсер етеді. Қан гиперэозинофилиясы синдромында диагностикалық іздеу кезінде паразитоздарға, дәрілік улы әсерлерге, жүйелі васкулиттерге, қауіпті ісіктерге, клональды миело- және лимфопролиферативті ауруларға скрининг қажет. Бұл мақалада жүрек-қан тамыр жүйесінің патологиясы және ауыр когнитивті бұзылыстары бар егде жастағы емделушілерде гиперэозинофильді синдромның клиникалық жағдайының сипаттамасы берілген, дифференциалды диагностиканың күрделілігі және емдеу тактикасын таңдау көрсетілген.

Түйін сөздер: гиперэозинофилиялық синдром, дифференциалды диагностика, клональды эозинофилиялар, диагностикалық іздеу, емдеу тактикасы

Summary. HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME: THE COMPLEXITY OF THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT TACTICS. A. Kh. Almukhamedova², R. Zh. Karabaeva¹, A. A. Zhusupova¹. Persistent eosinophilia has toxic damage to various organs and tissues. In hypereosinophilic syndrome, it is necessary to screen for parasitosis, toxic drug reactions, systemic vasculitis, tumors, clonal myeloid and lymphoproliferative diseases. This article describes the clinical case of the hypereosinophilic syndrome

in an elderly patient with pathology of the cardiovascular system and severe cognitive impairments; the difficulties of differential diagnosis and treatment tactics are shown.

Keywords: hypereosinophilic syndrome, differential diagnosis, clonal eosinophilia, diagnostic algorithm, treatment tactics

ВВЕДЕНИЕ

Повышение абсолютного числа эозинофилов в периферической крови более $0,6 \times 10^9/\text{л}$ называют эозинофилией, а более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ - гиперэозинофилией [1,2]. При этом повреждающее действие повышенного количества эозинофилов на ткани и органы связано со способностью эозинофилов продуцировать токсические медиаторы воспаления, в том числе высококатионные молекулы, такие как эозинофильный катионный белок (ЕСР) и главный основной белок (МВР), рибонуклеазный эозинофильный нейротоксин (EDN), пероксидаза эозинофилов (ЕРО), свободные радикалы кислорода и др. [1,3]. Значительная часть гиперэозинофилий имеет реактивный характер и сопровождается гельминтозы, аллергические реакции немедленного типа, системные васкулиты (синдром Черджа-Стросса), солидные опухоли [1,4,5]. Это поликлональный процесс, регулируемый эозинофилопоэтическими цитокинами, которые стимулируют пролиферацию эозинофилов и их предшественников. Гиперэозинофилия является реактивной и при лимфопролиферативных заболеваниях: лимфоме Ходжкина, Т-клеточных и В-клеточных лимфомах. Выделяют также вариант реактивного гиперэозинофильного синдрома, вызванного неопухолевыми экспансией клональных Т-лимфоцитов с аберрантным фенотипом (CD3-CD4+), которые продуцируют интерлейкин 5 (ИЛ5), являющийся основным эозинопоэтическим цитокином. При миелолипролиферативных заболеваниях (МЛПЗ) эозинофилия может иметь как реактивный, так и клональный характер [1,6,7]. Несмотря на прогресс, достигнутый в последние десятилетия в ведении больных с гиперэозинофильным синдромом (ГЭС), нерешенным остается ряд вопросов касательно отдельных звеньев патогенеза ГЭС, долгосрочных перспектив применения иммуносупрессантов и ингибиторов ИЛ-5, особенно у лиц молодого и среднего возраста.

ЦЕЛЬ - описание и анализ клинического случая гиперэозинофильного синдрома у пациента пожилого возраста с коморбидной патологией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дебют заболевания с апреля 2018г., когда развился ангионевротический отек мягкого неба, увулы, наблюдался у аллерголога, получал терапию антигистаминными препаратами, ГКС (30-60 мг в/в) с положительным эффектом. Наблюдался

у аллерголога по поводу ангионевротического отека. 21.05.2018г. - появились общая слабость, головокружение, перебои в работе сердца, тяжесть в голове, зафиксировано повышение АД 145/90 мм.рт.ст., госпитализирован в соматическое отделение многопрофильной клиники. При объективном исследовании: общее состояние тяжелое за счет общемозговой симптоматики, сознание ясное, в контакт вступает неохотно, телосложение правильное, нормостеническое состояние питания - пониженное, кожные покровы - остаточные изменения кожи в области обеих предплечий после перенесенной аллергической реакции, склеры обычной окраски, видимые слизистые оболочки в норме, зев в норме, лимфатические узлы не увеличены.

Тоны сердца приглушены, шумы в сердце не определяются. ЧСС: 68, АД: 125/70 мм.рт.ст. Аускультативно в легких по всем полям - везикулярное дыхание, незначительно ослабленное в нижних отделах. ЧДД: 17 в мин. Аппетит снижен. Язык сухой обложен умеренно налетом белого цвета, зубы санированы, живот мягкий, не вздут, участвует в акте дыхания, безболезненный, печень, селезенка не пальпируются, стул не нарушен.

Мочеиспускание свободное безболезненное, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, пальпация почек, мочевого пузыря, мочеточниковых точек безболезненна.

В неврологическом статусе: общемозговой синдром, с выраженными когнитивными расстройствами, с дезориентацией во времени и пространстве., легкий монопарез правой верхней конечности. Из анамнеза жизни известно, что пациент с 1995г. страдает пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, с 2015г. - АГ 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений - 4, в связи, с чем наблюдается у кардиолога и регулярно получает базисную терапию ритмонормом (300 мг/сут), конкором (1,25 мг/сут), ксарелто (20 мг/сут), диованом (80/12,5 мг /сут). При контрольной коронароангиографии (2015г.) - обструктивных изменений коронарных артерий не обнаружено. Наследственность отягощена по АГ по линии матери пациента. Социально-значимые инфекции: отрицает.

В аллергологическом анамнезе у пациента были эпизоды крапивницы налейкопластырь, липучки, атаракс.

В гемограмме при поступлении – лейкоциты-

9,2 x 10⁹/л, эозинофилы- 52%. Аутоиммунные маркеры (ИФА) (сыворотка крови) от 25.05.2018 15:06: Антитела класса М к фосфолипидам (AFL IgM) - 3,5 Е/мл, Антитела класса А, М, G к кардиолипину (a-Cardiolipin total) - 9,3 Е/мл, Аутоиммунные маркеры (ИФА) (сыворотка крови) от 28.05.2018: Экстрагируемые ядерные антитела (ENA screen) положительный (3,3) - отрицательные, антинейтрофильные цитоплазматические антитела класса G (ANCA-screen)- отрицательные (0,1) Index, Антинуклеарные антитела (ANA Detect) -положительны (1,5) Index.

Гемостазиограмма (плазма крови): Д-димер (D-Dimer) 1,05 мг/л, общий анализ мочи - без патологии.

КТ органов грудной клетки без контраста от 24.05.2018: Локальный пневмофиброз с обеих сторон, признаки хронического бронхита, эмфиземы легких, выпота в полости перикарда, аортосклероза.

При МРТ головного мозга и интракраниальных артерий без контрастирования (1,5 Тл) от 23.05.2018 выявлены: мультифокальные очаги ишемии в лобных, теменных, затылочных, левой височной долей, перивентрикулярно на уровне центрального отдела левого бокового желудочка и обоих полушариях мозжечка, гипоплазия правой позвоночной артерии.

Невропатологами выставлен предварительный диагноз «ОНМК по ишемическому типу, кардиоэмболический вариант, в бассейне передней, средней, задней мозговой артерии с двух сторон, с формированием мультифокальных очагов ишемии в обеих гемисферах головного мозга и мозжечка. Легкий парез правой руки». В последующем осмотрен мультидисциплинарным консилиумом профильных специалистов, выставлен рабочий диагноз «Гиперэозинофильный синдром неясного генеза», начат диагностический поиск для верификации генеза гиперэозинофилии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе диагностического поиска у пациента последовательно были исключены паразитарные и грибковые инфекции, токсические и неблагоприятные лекарственные воздействия. При поступлении (23.05.2018г.) в связи с предполагаемыми явлениями ишемического инсульта, пациенту была начата антитромботическая терапия фраксипарином в дозе 0,3 млx2 раза в сутки подкожно, с последующим переводом на варфарин – 2,5 мг/сут и аспирин - 100мг/сут. В ходе дальнейшего комплексного обследования у больного обсуждались диагностические концепции эозинофилии в рамках паранеопластического процесса и систем-

ного васкулита, в связи, с чем был проведен онкопоиск и скрининг на аутоиммунные заболевания соединительной ткани и сосудов, который не дал положительных результатов. Методами ПЦР и FISH были исключены структурные мутации генов PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, что позволило отвергнуть клональный характер эозинофилии.

В динамике наблюдения у больного отмечалось нарастание общемозговой симптоматики с выраженными когнитивными расстройствами, с дезориентацией во времени, пространстве, неадекватностью поведения. В виду тяжести состояния, высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений 30.05.2018г. мультидисциплинарным консилиумом специалистов было принято решение о начале по жизненным показаниям пульс-терапии метилпреднизолоном - 250 мг, в/в капельно (№ 3), с последующим переводом на пероральный прием метипреда в дозе 16 мг/сут перорально на фоне протекции ингибиторами протонной помпы. В процессе проводимой терапии у пациента быстро исчезли клинические признаки неврологических и когнитивных нарушений, эозинофилия периферической крови уменьшилась до 9 %, СОЭ до 22 мм/час; отмечена положительная динамика, по данным КТ головного мозга в виде уменьшения количества и размеров очагов мультифокальной ишемии различных отделов головного мозга. Таким образом, анализ клинических проявлений, результаты расширенного диагностического поиска, положительный ответ на лечение системным ГКС, позволили сформулировать диагностическую концепцию как: «Идиопатический гиперэозинофильный синдром. Вторичная тромботическая микроангиопатия с формированием множественных очагов ишемии в обоих полушариях, мозжечке, стволе и подкорковых структурах головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза ИБС, атеросклероз аорты и коронарных артерий, атеросклеротический кардиосклероз, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, ХСН ФК1». На 14-е сутки госпитализации в удовлетворительном состоянии пациент был выписан домой на амбулаторный этап с дальнейшим динамическим наблюдением. В динамике наблюдения через 5 месяцев – самочувствие пациента удовлетворительное, улучшение когнитивных функций, очаговых симптомов нет, в анализах крови: лейкоциты – 6,300 в 1мл, эозинофилы – 4 % , СОЭ – 7 мм/час.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Приведённое клиническое наблюдение показывает сложности диагностического поиска и тактики ведения у пациента с гиперэозинофили-

ей и коморбидной патологией со стороны сердечно-сосудистой системы.

2. Учитывая разнообразие патологии, при которой наблюдается эозинофилия крови, а также тяжесть осложнений, для дифференциальной диагностики и выбора оптимальной стратегии лечения гиперэозинофильного синдрома, необходимо проведение диагностического алгоритма, включающего скрининг на паразитозы, лекарственные токсические воздействия, системные васкулиты, новообразования, клональные эозинофилии.

3. Поражение головного мозга при гиперэозинофильном синдроме как токсического, так и ишемического генеза, как правило, многоочаговое. Для выявления его распространенности наиболее оптимально использование магнитно-резонансной томографии головного мозга.

4. При персистирующей тяжелой эозинофилии необходимо исследование структурных мутаций генов PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 методами ПЦР и/или FISH образцов периферической крови и/или костного мозга и лимфатических узлов (при их увеличении). При отрицательном результате осуществить диагностический поиск с целью исключения других, реже встречающихся аберраций генов PDGFRB, FGFR1 (методом FISH и/или ПЦР).

5. Несмотря на сложности в диагностике, за последние годы получены принципиально новые знания о происхождении клональных эозинофилий. Для некоторых пациентов с эозинофилией

найжены новые методы эффективной таргетной терапии, приводящей к длительным ремиссиям и, возможно, к излечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. NMPN Study Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilia. 2nd version, September 2012, www.nordicmpd.org: 4.
2. Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хоронко Н.Д. Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. 2013, Санкт-Петербург, Москва. 80 с. 40.
3. B.J. Bain. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1. *Haematologica*. 2010 May; 95 (5): 696–698.
4. Chitkara R.K., Krishna G. Parasitic pulmonary eosinophilia. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 27 (2): 171–184.
5. Cacoub P., Musette P., Descamps V. et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am. J. Med*. 2011; 124 (7): 588–597.
6. V Havelange, J-B Demoulin. Review of current classification, molecular alterations, and tyrosine kinase inhibitor therapies in myeloproliferative disorders with eosinophilia. *Journal of Blood Medicine*. 2013; 4: 111-121.
7. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes. *ImmunolAllergyClinNorthAm*. 2007; 27(3); 389-413.

УДК 616-006

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПУТЕМ ЗАБОРА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

А.И. САПАРОВ, Р.Р.ТУКТАБАЕВА, А.Б. БОЛАТ,
Г.К.АЙДАРХАНОВА, В.Г.САЗОНОВ
«Национальный научный центр материнства и детства»
Корпоративный фонд University Medical Center

Аннотация. В данной статье описывается применения метода аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в условиях КФ «УМС» ННЦМиД за период с января 2018 года по ноябрь 2018 года у детей с злокачественными солидными опухолями.

Ключевые слова: ауто-ТГСК, высокодозная химиотерапия, стволовые клетки, ремиссия

Түйіндеме. ҚАНДАҒЫ ШЕТКІ ДІҢ ЖАСУШАЛАРЫН АЛУ ЖОЛЫМЕН ҚАТЕРЛІ ҚАТТЫ ІСІКТЕРІ БАР БАЛАЛАРДА ГЕМОПОЭЗДІК ДІҢ ЖАСУШАЛАРЫН АУТОЛОГИЯЛЫҚ ТРАНСПЛАНТАЦИЯЛАУДЫ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ. А.И. Сапаров, Р.Р.Туктабаева, А.Б. Болат, Г.К.Айдарханова, В.Г.Сазонов. Бұл мақалада қатерлі қатты ісіктері бар балаларда 2018 жылдың қаңтарынан бастап 2018 жылдың қарашасына дейінгі кезеңде «УМС» АБҰҒО КФ жағдайларында гемопоэздік

дің жасушаларын аутологиялық трансплантациялау әдісін қолдану сипатталады.

Түйін сөздер: ауто-ТГСК, жоғары мөлшерлі химиотерапия, дің жасушалары, ремиссия

Summary. EXPERIENCE WITH THE USE OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN WITH MALIGNANT SOLID TUMORS BY SAMPLING PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS. A.I.Saparov, R.R.Toktabaev, A.B.Bolat, G.K.Aidarkhanova, V.G.Sazonov. This article describes the application of the method of autologous transplantation of hematopoietic stem cells in terms of KF UMC NRCMChH for the period from January 2018 to November 2018 in children with malignant solid tumors.

Keywords: auto-THSC, high-dose chemotherapy, stem cells, remission

ВВЕДЕНИЕ

Прогноз в лечении злокачественных солидных опухолей в последнее время улучшился, во многом благодаря применению полихимиотерапии, хирургической тактике, целенаправленной лучевой терапии. Тем не менее, у пациентов с метастазами, рефрактерным и рецидивирующим течением, прогноз не такой благоприятный. И именно такие пациенты становятся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК обладает большим потенциалом для терапии детей с солидными опухолями, не поддающихся лечению с помощью традиционной мультимодальной терапией [1].

ТГСК занимает важное место в лечении не только злокачественных солидных опухолей у детей, но и многих других заболеваний в педиатрии, включая онкогематологию, иммунодефициты, гемоглобинопатию, костномозговую недостаточность и врожденные нарушения метаболизма. Причем в некоторых случаях это компонент протокола лечения, в других - единственный вариант терапии. Первая аллогенная трансплантация стволовых клеток была выполнена в 1957 году Томасом и его коллегами [2].

На сегодняшний день существует несколько источников забора стволовых клеток: костный мозг, периферическая кровь, кровь из пуповины. Во многих центрах предпочтительным методом является выделение гемопоэтических стволовых клеток из периферической крови, как у взрослых, так и у детей [3]. И хотя существуют некоторые сложности и особенности, связанные, в частности, с возрастом пациента, есть ряд публикации, в которых сообщается, что метод безопасен, и желаемое количество клеток может быть легко достигнуто [4-5]. Также, многие проблемы решаются обеспечением адекватным венозным доступом.

ЦЕЛЬ

Определение возможности применения метода аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в условиях нашей клини-

ки, адаптация существующего протокола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2018 года в Национальном научном центре материнства и детства, на базе отделения онкологии №3, был проведен забор стволовых клеток из периферической крови с последующей ауто-ТГСК у 5 пациентов. Это 3 пациента с нейробластомой (мальчик 3,5 года весом 16 кг, девочка 4 года с весом 12 кг, мальчик 4 года с весом 15 кг), 1 пациент с саркомой Юинга (девочка 16 лет весом 42 кг) и 1 ребенок с герминогенной опухолью крестцово-копчиковой области (девочка 1,5 года весом 10 кг). Для проведения ауто-ТГСК у данных пациентов послужили следующие показания: дети с нейробластомой и саркомой Юинга, это пациенты, которые по результатам инициальных обследований были стратифицированы в группу высокого риска (IV стадия). А пациенту с герминогенноклеточной опухолью головного мозга, было проведение субтотальное удаление образования и после проведения адьювантных курсов химиотерапии был получен частичный ответ, в результате чего необходимо проведение ауто-ТГСК.

Забор крови для выделения гемопоэтических стволовых клеток был осуществлен между 4-5 блоками химиотерапии, согласно протоколу, после 5-6 дневной стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Перед проведением процедуры забора пациенты были обследованы, при необходимости консультированы узкими специалистами.

После окончания высокодозной химиотерапии трансфузия периферических стволовых клеток крови (ПСКК) проводилась на 0 день в периферическую вену. За 30 мин до начала инфузии проводилась премедикация, состоящая из внутривенной струйной инфузии противошоковых и диуретических препаратов. Время трансфузии ПСКК 1,5-2 часа (скорость 500 мл/час), в зависимости от объема костного мозга и массы реципиента. Инфузия ПСКК 3-5 мл/минуту, затем переливание прекращалось, проводилось наблюдение за пациентом, контролировались пульс, АД, ЧД, цвет кожи, температура тела. Эта процедура по-

вторялась еще дважды. После 10-20 мл нормальной трансфузии продолжалось переливание 10-20 мл/минуту. Параллельно переливанию ПСКК проводилась инфузионная терапия. Инфузионные растворы согревались, что позволило избежать таких осложнений, как гипотермия, брадикардия. Всем пациентам осуществлена однократная ау-

то-ТГСК. Течение процедуры без особенностей и осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты после ауто-ТГСК выписаны в стабильном состоянии, у них отмечается стойкая ремиссия, с показателями лабораторных анализов к моменту выписки.

Таблица 1 – Мальчик 3,5 года – Нейробластома

лейкоциты	нейтрофилы	лимфоциты	моноциты	гемоглобин	эритроциты	тромбоциты
5880/мкл	2990/мкл	700/мкл	2160/мкл	107г/л	3,65*10 ¹² /л	57тыс/мкл

Таблица 2 – Девочка 4 года – Нейробластома

лейкоциты	нейтрофилы	лимфоциты	моноциты	гемоглобин	эритроциты	тромбоциты
4760/мкл	2540/мкл	600/мкл	2090/мкл	98г/л	3,15*10 ¹² /л	64тыс/мкл

Таблица 3 – Мальчик 4 года - Нейробластома

лейкоциты	нейтрофилы	лимфоциты	моноциты	гемоглобин	эритроциты	тромбоциты
3984/мкл	1990/мкл	720/мкл	2160/мкл	116г/л	3,59*10 ¹² /л	87тыс/мкл

Таблица 4 – Девочка 16 лет – Саркома Юинга

лейкоциты	нейтрофилы	лимфоциты	моноциты	гемоглобин	эритроциты	тромбоциты
5789/мкл	2894/мкл	810/мкл	2354/мкл	106г/л	3,6*10 ¹² /л	42тыс/мкл

Таблица 5 - Девочка 1,5 года - Герминогенная опухоль

лейкоциты	нейтрофилы	лимфоциты	моноциты	гемоглобин	эритроциты	тромбоциты
4996/мкл	2864/мкл	700/мкл	2097/мкл	100г/л	3,5*10 ¹² /л	77тыс/мкл

Каких-либо осложнений, как связанных с проведением процедуры, так и в последствии, не отмечалось. Более того, восстановление пациентов после высокодозной полихимиотерапии в группе с ауто-ТГСК проходит гораздо быстрее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с злокачественными солидными опухолями в сочетании с высокодозной полихимиотерапией показал себя надежным и безопасным. Очевидны преимущества методики забора и выделения клеток из периферической крови. Стоит отметить, что проведение процедуры требует наличия не только необходимого оснащения и стерильной зоны пребывания пациента после трансплантации, но и обученного высококвалифицированного медицинского персонала. Несмотря на то, что в настоящее время существуют разработанные протокола проведения процедуры, они требуют адаптации к конкретным условиям конкретной клиники. Также, согласно полученным нами результатам, ауто-ТГСК после проведенной ПХТ потенциально способна улучшить результаты лечения детей в сравнении с таковой без трансплантации.

ЛИТЕРАТУРА

1. HawkinsD, BarnettT, BensingerW, GooleyT, SandersJ. Busulfan, melphalan, andthiotepawithorwithouttotal marrow irradiation with hematopoietic stem cell rescue for poor-risk Ewing-Sarcoma-Family tumors. *Med. Pediatr. Oncol.* 34(5), 328–337 (2000).
2. Thomas E.D., Lochte H.L. Jr, Lu W.C., Ferrebee J.W Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy.. *N Engl J Med.* 1957 Sep 12; 257(11):491-6.
3. Yesilipek M.A., Hazar V., Küpesiz A., Kizilörs A., Uguz A., Yegin O. Peripheral blood stem cell transplantation in children with beta-thalassemia. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Dec; 28(11):1037-40.
4. Anderlini P., Rizzo J.D., Nugent M.L., Schmitz N., Champlin R.E., Horowitz M.M. Peripheral blood stem cell donation: an analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases. *IBMTR Statistical Center of the International Bone Marrow Transplant Registry, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA.,*

EBMT, Kiel, Germany. Bone Marrow Transplant. 2001 Apr; 27(7):689-92.

5. Styczynski J., Lapopin M., Elarouci N., et al. Pediatric Sibling Donor Complications of

Hematopoietic Stem Cell Collections: EBMT Pediatric Diseases Working Party. Blood. 2009;114 Abstract 806.

МАҚАЛАЛАРДЫ ӨЗІРЛЕУ ЕРЕЖЕЛЕРІ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ SUBMISSION GUIDELINES

К публикации принимаются теоретические, обзорные, экспериментально-исследовательские работы, а также клинические материалы. Материалы принимаются на основании:

- сопроводительного письма на имя Главного редактора журнала от руководителя организации, на базе которого была выполнена работа;
- для публикации научной статьи необходимо предоставить рецензия с рекомендацией статьи к печати от независимых ученых и/или специалистов по тематике статьи. Авторы и рецензенты должны являться сотрудниками разных организаций. В рецензиях должны быть указаны должность, место работы, подпись рецензента, печать организации.

Материалы для публикации должны быть выполнены в строгом соответствии со следующими правилами:

1. Структурное построение научных статей должно соответствовать принятому в журнале, с выделением следующих рубрик: введение, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, литература. Для всех разделов в конце статьи приводится краткая аннотация (резюме) на русском, казахском, английском языках.

2. Текст статьи представляется в 1 экземпляре, отпечатанных через одинарный (1,0) интервал, на стандартном листе формата А4, с полями сверху, снизу по 2,0 и справа, слева по 3,0 см, набранная шрифтом 14 Times New Roman. Вместе с оригиналом статьи необходимо представить электронный вариант в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора (Касымов А.А.обзор.doc).

3. Объем научных статей не должен превышать 16 страниц, включая список использованной литературы (библиография), резюме.

4. Название статьи оформляется заглавными буквами после инициалов и фамилии авторов (инициалы после фамилии), а также название учреждения (после текста), в котором выполнена работа, с указанием города, оформляются строчными буквами. В конце статьи на отдельном листе с указанием ФИО (полностью) авторов, ученой степени и звания, должности, города и учебного заведения, контактных телефонов (рабочий и мобильный), факса, e-mail.

5. Статья должна быть тщательно выверена автором. Корректурa авторам не высылается, сверка проводится по авторскому оригиналу, на электронном носителе (без вирусов), интервал 1,0, в формате MS Word 6.0 2003 for Windows.

6. Фотографии, диаграммы, рисунки сканируются и вносятся в текст по ходу статьи, не прерывая абзац. Таблицы не должны превышать объем в одну треть листа А4. Шрифт в таблицах 10. Таблицы должны быть озаглавлены и пронумерованы, если таковых больше одной.

7. Сокращение слов, имен, названий, кроме общепринятых, не допускается. Единицы измерения даются в системе СИ. Аббревиатуры расшифровываются после первого упоминания в тексте и остаются неизменными.

8. Рисунки – в формате Tiff с разрешением 300 dpi; графики – в формате Microsoft Excel; фотографии, слайды, изображения, снятые на бумагу, непосредственно с диагностической аппаратуры – форматом не более А4 (210x297 мм). Подписи к рисункам делаются с указанием номера рисунка; в подписи приводится объяснение всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

9. Список литературы составляется в порядке появления ссылок по ходу статьи, по мере употребления в тексте. В статье ссылки на номер литературного источника вписываются в квадратные скобки. За правильность приведенных в списке данных литературы ответственность несут авторы. При описании статей из журналов указываются ФИО авторов, название статьи и название журнала, год, том, номер страницы. При описании статей из сборников указываются ФИО авторов, название статьи, название сборника, место и год издания, количество страниц. При описании монографии указываются ФИО авторов, название монографии, место издания, название издательства, год издания, количество страниц. При описании главы из монографии указываются ФИО авторов главы, название главы, ФИО авторов монографии, название монографии, место и год издания, количество страниц.

10. Редколлегия оставляет за собой право на научное и литературное редактирование статьи. Решение о публикации научных статей принимается на основании положительных рекомендаций независимых экспертов, не входящих в состав Редколлегии.

11. Представление в редакцию статей, направленных в другие издания или ранее опубликованных, не допускается.

12. Публикация статей в журнале не свидетельствует о том, что редколлегия разделяет положения, излагаемые автором. В необходимых случаях редколлегия оставляет за собой право высказать свои взгляды на проблему в виде комментария.

13. В научных публикациях должны строго соблюдаться авторские права. Статьи, оформление которых не соответствует требованиям, к публикации не принимаются.

14. Прием статей бесплатный.

15. Адрес редакции: 010000, г. Астана, р-н Есиль, г. Астана, ул. Мәңгілік ел, 2, Дом Министерств, подъезд 1В, тел: +7 (7172) 74-94-49, e-mail: vestnik_2002@mail.ru, gulzhanzhumayeva@gmail.com.

www.heraldmed.org

СОДЕРЖАНИЕ / МАЗМҰНЫ / CONTENTS

**«ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДАҒЫ ИННОВАЦИЯЛАР»
ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ФОРУМЫНЫҢ МАТЕРИАЛДАРЫ
МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОГО ФОРУМА
«ИННОВАЦИИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ»
MATERIALS OF THE INTERNATIONAL FORUM
«INNOVATIONS IN HEALTH CARE»**

В.В.Бенберин, А.Г.Төлегалиева, Қ.Т.Қазбеков, А.Т.Сералиева, Г.Р.Шаяхметова ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ ІС БАСҚАРМАСЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫ ЖҮЙЕСІНДЕГІ БАСТАПҚЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ-САНИТАРИЯЛЫҚ КӨМЕК.....	6
В.В.Бенберин, А.Г.Төлегалиева, К.Т.Қазбеков, А.Т.Сералиева, Г.Р.Шаяхметова ПЕРВИЧНАЯ МЕДИКО-САНИТАРНАЯ ПОМОЩЬ В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН.....	6
V.V.Benberin, A.G.Tulegalieva, K.T.Kazbekov, A.T.Seralieva, G.R.Shayakhmetova PRIMARY HEALTH CARE IN THE SYSTEM OF ADMINISTRATION OF THE PRESIDENT OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN.....	6
А. Акильжанова, С. Рахимова, У.Каиров, А.Молкенов, У.Кожамкулов, Ж.Абилова, А. Ахметова, Д.Ережепов, Ж.Жумадилов СЕКВЕНИРОВАНИЕ ПОЛНОГО ГЕНОМА И ЭКЗОМА: ВОЗМОЖНОСТИ И ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ.....	9
А.К. Джусипов, Ж.К. Жубатканова ВЛИЯНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ НА ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	9
Р.У.Капи, К.И.Есмамбетов, Ж.С.Спатаев, Р.Ж.Карабаева МРТ ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА ПЕЧЕНИ.....	10
Р.Ж.Карабаева, Г.Ж.Князова АНАЛИЗ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	11
И.Е.Сағатов, У.Ш.Медетубеков, Д.А.Джолдангарова ПРИНЦИПЫ НАУЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТА ВО ВНЕДРЕНИИ ИННОВАЦИЙ В ХИРУРГИИ.....	12
А.К.Баимбетов, К.А.Бижанов, Т.Т.Бозшагулов, Б.А.Байрамов ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ АБЛАЦИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПУТЕМ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА С ПОМОЩЬЮ ПЕТЛЕВЫХ ЭКГ РЕГИСТРАТОРОВ.....	13
Д.А.Важенина, Н.Г.Афанасьева, А.С.Зотова ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА 18-F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗЫ В МЕЛАНОМАХ ОРГАНА ЗРЕНИЯ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ.....	13
Е.И.Гюнтнер, И.Е.Панова, Е.В.Шимоткина МЕЛАНОМА КОЖИ ПЕРИОРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ.....	14
Г.К.Исаева, А.В.Важенин, Н.В.Фадеева, А.О.Мамонова, О.С.Шмыгина, И.А.Маслихов, М.И.Андреевских, Р.С.Слободянский СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТЕРАПИЕЙ ТРАСТУЗУМАБОМ КОМПАНИИ «Ф. ХОФФМАН ЛЯ РОШ, ШВЕЙЦАРИЯ» И ЕГО БИОАНАЛОГА КОМПАНИИ «ЗАО БИОКАД, РОССИЯ» ПРИ ГИПЕРЭКСПРЕССИИ HER2-NEU СТАТУСА.....	15

А.А.Ложков, И.А.Важенин, А.В.Важенин, О.Н.Чернова, Г.Г.Бобкова, А.Т.Жумабаева, Е.В.Новиков, А.Б.Пинчук ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ГИПОФРАКЦИОННОЙ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА	16
М.Н.Миронченко, А.В.Важенин, О.В.Курченкова ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ.....	17
М.М.Пименова, Т.М.Шарабура, Е.Я.Мозерова, А.Ю.Максимовская, А.А.Ложков, Е.В.Нейвирт НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА	17
А.В.Важенин, М.И.Андриевских, Н.В.Фадеева, А.О.Мамонова, О.С.Шмыгина, И.А.Маслихов, Г.К.Исаева, Р.С.Слободянский КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ДИССЕМИНИРОВАННОЙ ФОРМОЙ РАКА ЖЕЛУДКА	18
Т.М.Шарабура, О.Н.Чернова, Ж.Е.Сабельникова, М.М.Пименова, Е.Я.Мозерова, А.А. Ложков ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ.....	19
И.М.Юсупов, А.В.Важенин, К.И.Кулаев, К.С.Зуйков, Е.А.Пушкарев, И.А.Попова КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕКАНАЛИЗАЦИИ (клинический случай)	20
А.В.Важенин, А.А.Ложков, Г.Г.Бобкова, А.А.Клюшнева, Д.В.Чибук, А.П.Пелевина, И.А.Важенин УРАЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ.....	20
А.У.Джолдасбекова, Г.Ж.Князова, А.А.Касенова, З.Д.Исмагулова, М.У.Алькенова, Э.У.Турдышева МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ИШЕМИЧЕСКОМУ ИНСУЛЬТУ В КАЗАХСТАНЕ	22
Б.Б.Баймаханов, А.Т.Чорманов, М.О.Досханов, Ж.Б.Баймаханов, Е.Б.Абдрашев, Ч.Т.Садыков, Е.К.Нурланбаев, Ш.А.Каниев, Е.Серикулы, А.С.Скакбаев ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В ГОРОДЕ АЛМАТЫ	23
С.Б.Маукаева, Г.И.Нұралинова, Е.М.Смаил, Н.К.Кұдайбергенова, Ж.Б.Исабекова, Е.Бухарина АНТИБАКТЕРИАЛДЫ ПРЕПАРАТТАРҒА МИКРОБТАРДЫҢ ТӨЗІМДІЛІГІН ЖӘНЕ СЕЗІМТАЛДЫҒЫН ТАЛДАУ	24
С.Б. Маукаева, Г.И. Нуралинова, Е.М. Смаил, Н.К.Кудайбергенова, Ж.Б. Исабекова, Е.Бухарина АНАЛИЗ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРОБОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ	24
S.V.Maukaeva, G.I.Nuralinova, E.M.Smail, N.K.Kudaibergenova, Zh.B.Isabekova, E.Bukharina ANALYSIS OF RESISTANCE AND SENSITIVITY OF MICROBES TO ANTIBIOTICS.....	24
Қ.Қ.Шәріпова, А.С.Айдарбекова, Р.Ф.Гатин ӘЙЕЛДЕРДЕ ЗӨР ҰСТАМАУ КЕЗІНДЕГІ ДИАГНОСТИКАНЫҢ УРОДИНАМИКАЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРІ МЕН ЕМДЕУДІҢ КЕЙБІР АСПЕКТІЛЕРІ	27
К.К.Sharipova, A.S.Aidarbekova, R.F.Gatin URODYNAMIC PARAMETERS IN DIAGNOSTICS AND SOME ASPECTS OF TREATMENT OF WOMEN WITH URINARY INCONTINENCE	27
К.К.Шарипова, А.С.Айдарбекова, Р.Ф.Гатин УРОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В ДИАГНОСТИКЕ И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕДЕРЖАНИИ МОЧИ У ЖЕНЩИН	27
Д.П.Осипов, Д.К.Төребаев, А.Ж.Омарбеков, М.Т.Төлеубаев, М.В.Дмитриева, К.Т.Адайбаев, Р.С.Тасжанов ДИАБЕТТІК ТАБАН СИНДРОМЫНЫҢ ЕМДЕУІНДЕ ЖЕРГІЛІКТІ ГИПЕРКАПНИЯЛЫҚ КАРБОКСИТЕРАПИЯНЫҢ ҚОЛДАНУЫ	33
Д.П.Осипов, Д.К. Түребаев, А.Ж.Омарбеков, М.Т.Төлеубаев, М.В.Дмитриева, К.Т.Адайбаев, Р.С.Тасжанов ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРКАПНИЧЕСКАЯ КАРБОКСИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ.....	33

D.P.Osipov, D.K.Turebayev, A.Zh.Omarbekov, M.T.Toleubayev, M.V.Dmitriyeva, K.T.Adaibaev, R.S.Taszhanov LOCAL HYPERCAPNIC CARBOXYTHERAPY IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME	33
Д.А.Важенина, Н.Г.Афанасьева, А.С.Зотова ҰЙҚЫ БЕЗІНІҢ ЖАЛПЫ ОБЫРЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ	35
Д.А.Важенина, Н.Г.Афанасьева, А.С.Зотова КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	35
D.A.Vazhenina, N.G.Afanasyeva, A.S.Zotova A CLINICAL CASE OF GENERALISED CANCER OF THE PANCREAS	35
Т.К.Таджибаев, Н.А.Коспанов, А.Ж.Маткеримов, Т.Н.Демеуов, А.С.Тергеусизов, А.А.Баубеков, М.А.Жакубаев, А.С.Шамшиев, А.Е. Садуакас, Р.О.Маккамов, Н.Н.Еркинбаев КАРОТИДТІ АРТЕРИЯЛАРДЫҢ ЭКСТРАКРАНИАЛДЫҚ СТЕНОЗЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЭНДОВАСКУЛЯРЛЫҚ ЕМДЕУ ТӘЖІРИБЕСІ.....	39
Т.К.Таджибаев, Н.А.Коспанов, А.Ж.Маткеримов, Т.Н.Демеуов, А.С.Тергеусизов, А.А.Баубеков, М.А.Жакубаев, А.С.Шамшиев, А.Е. Садуакас, Р.О.Маккамов, Н.Н.Еркинбаев ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО И РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫМИ СТЕНОЗАМИ СОННЫХ АРТЕРИЙ	39
Т.К.Tajibayev, N.A.Kospanov, A.Zh.Matkerimov, T.N.Demeuov, A.S.Tergeusizov, A.A.Baubekov, M.A.Jakubayev, A.S.Shamshiev, A.E.Saduakas, R.O.Makkamov, N.N.Erkinbayev EXPERIENCE OF SURGICAL AND ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH EXTRACRANIAL STENOSIS OF CAROTID ARTERY	39
С. Қайыргелдина, Г. Жұмаева, С. Шорина, Ж. Әбілова, В. Молдағалиева, А. Жақыпова ҚЫЗМЕТКЕРЛЕР БІЛІМІН КӘСІБИ ДАМУ ТҰЙЫМ МЕН ҚОҒАМНЫҢ НЕГІЗГІ БӘСЕКЕЛЕСТІК АРТЫҚШЫЛЫҒЫ РЕТІНДЕ.....	44
С. Каиргельдина, Г. Жумаева, С. Шорина, Ж. Абилова, В. Молдағалиева, А. Жакупова ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЗНАНИЙ ПЕРСОНАЛА КАК ОСНОВНОЕ КЛЮЧЕВОЕ КОНКУРЕНТНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО ОРГАНИЗАЦИИ И ОБЩЕСТВА	44
S. Kairgeldina, G. Zhumayeva, S. Shorina, Zh. Abilova, V. Moldagalieva, A. Zhakupova PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF PERSONNEL KNOWLEDGE AS A BASIC KEY COMPETITIVE ADVANTAGE OF ORGANIZATION AND SOCIETY	44
А.Б.Семенова, О.С.Терешин, Е.Л.Казачков, А.В.Важенин, С.В.Яйцев, Н.С.Черноталова, О.И.Исаева, Е.Е.Воропаева, Э.А.Казачкова, Т.Г.Антонова СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ ӘРТҮРЛІ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ КІШІ ТИПТЕРІ БАР ӘЙЕЛДЕРДЕ КОМОРБИДІ АУРУЛАРДЫ ТАЛДАУ	47
А.Б.Семенова, О.С.Терешин, Е.Л.Казачков, А.В.Важенин, С.В.Яйцев, Н.С.Черноталова, О.И.Исаева, Е.Е.Воропаева, Э.А.Казачкова, Т.Г.Антонова АНАЛИЗ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПОДТИПАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	47
A.B.Semenova, O.S.Tereshin, E.L.Kazachkov, A.V.Vazhenin, S.V.Yaitsev, N.S.Chernotalova, O.I.Isaeva, E.E.Voropaeva, E.A.Kazachkova, T.G.Antonova COMORBIDITY CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH DIFFERENT MOLECULAR-GENETIC SUBTYPES OF BREAST CANCER.....	47
Г.Г.Бобкова, А.В.Важенин, И.А.Важенин ЧЕЛЯБИ ОБЛЫСТЫҚ ОНКОЛОГИЯ ЖӘНЕ ЯДРОЛЫҚ МЕДИЦИНА КЛИНИКАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ ДЕРЕКТЕРІ БОЙЫНША БАС МИЯНЫҢ МЕТАСТАТИКАЛЫҚ ІСІКТЕРІН ПАЛЛИАТИВТІК ЕМДЕУДЕ БІРІКТІРІЛГЕН ФОТОНДЫ-НЕЙТРОНДЫ ТЕРАПИЯНЫ ҚОЛДАНУ МҮМКІНДІГІ	54

Г.Г.Бобкова, А.В.Важенин, И.А.Важенин

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ФОТОННО-НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ ЧЕЛЯБИНСКОГО ОБЛАСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ОНКОЛОГИИ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ..... 54

G.G.Bobkova, A.V.Vazhenin, I.A.Vazhenin

RESULTS OF COMBINED PHOTON-NEUTRON THERAPY IN THE PALLIATIVE TREATMENT OF METASTATIC BRAIN TUMORS ACCORDING TO CHELYABINSK REGION CLINICAL ONCOLOGICAL DISPENSARY 54

Ә.Ә.Жолдасбекова

ҰЛТЫ ҚАЗАҚ ТҮЛҒАЛАРДЫҢ ҚАН ҚЫСЫМЫ АУРУЫНЫҢ ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТКЕ БЕЙІМДІЛІГІНІҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ МАРКЕРЛЕРІ..... 60

А.У.Джолдасбекова

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ИШЕМИЧЕСКОМУ ИНСУЛЬТУ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ КАЗАХСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ 60

A.U.Dzholdasbekova

MOLECULAR GENETIC MARKERS OF PREDISPOSITION TO ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF KAZAKH NATIONALITY 60

А.Г.Бочкова, А.С.Доможирова, И.А.Аксёнова

ЖАТЫР МОЙНЫ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР СҮРУ КӨРСЕТКІШТЕРІН ЖАҚСARTУДАҒЫ ҚАРАУ КАБИНЕТТЕРІНІҢ ҮЛЕСІ (ПОПУЛЯЦИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ, ЧЕЛЯБИ ОБЛЫСЫ, 2005-2015ЖЖ.) 64

А.Г.Бочкова, А.С.Доможирова, И.А.Аксёнова

ВКЛАД СМОТРОВЫХ КАБИНЕТОВ В УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, ЧЕЛЯБИНСКАЯ ОБЛАСТЬ, 2005-2015 ГГ.)..... 64

A.G. Bochkova, A.S.Domozhirova, I.A.Aksyonova

CONTRIBUTION OF VIEWING CABINETS TO IMPROVE THE INDICATORS OF SURVIVABILITY OF PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF THE UTERUS NECK (POPULATION STUDY, CHELYABINSK REGION, 2005-2015 Y.) 64

А.В.Гарев, А.О.Гузь, Н.Г.Афанасьева, М.И.Соколова, А.С.Захаров

ПЭТ - ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ИНЦИДЕНТОЛОМЫ 72

А.В.Гарев, А.О.Гузь, Н.Г.Афанасьева, М.И.Соколова, А.С.Захаров

ПЭТ - АССОЦИИРОВАННАЯ ИНЦИДЕНТОЛОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 72

A.V.Garev, A.O.Guz, N.G.Afanaseva, M.I.Sokolova, A.S.Zakharov

PET - ASSOCIATED BY THE INCIDENTOM OF THE THYROID GLAND 72

К.С.Зуйков, А.В.Важенин, К.И.Кулаев, И.М.Юсупов

НЕЙРОЭНДОКРИНДІ ЖОҒАРЫ ДИФФЕРЕНЦИЯЛАНҒАН ІСІКТЕР КЕЗІНДЕГІ ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ ОПЕРАЦИЯЛАР..... 75

К.С.Зуйков, А.В.Важенин, К.И.Кулаев, И.М.Юсупов

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ОПУХОЛЯХ..... 75

K.S Zuykov, A.V.Vazhenin, K.I.Kulaev, I.M.Yusupov

ENDOSCOPIC OPERATIONS IN NEUROENDOCRINE HIGH-DIFFERENTIATED TUMORS..... 75

А.А.Перетрухин, П.А.Карнаух, Х.Я.Гюлов, М.А.Золотых, А.В.Важенин, С.В.Яйцев

ҚҰЫҚТЫҢ БҰЛШЫҚ ЕТТІ ЕМЕС-ИНВАЗИВТІ ОБЫРЫН ЕМДЕУДЕГІ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯ ӘДІСІ..... 80

А.А.Перетрухин, П.А.Карнаух, Х.Я.Гюлов, М.А.Золотых, А.В.Важенин, С.В.Яйцев

МЕТОД ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ..... 80

A.A. Peretrukhin, P.A. Karnaukh, H.Ya.Gyulov, M.A.Zolotykh, A.V.Vazhenin, S.V.Yaytsev PHOTODYNAMIC THERAPY METHOD IN THE TREATMENT OF NON-MUSCLE AND INVASIVE URINARY BUBBLE CANCER.....	80
В.В.Петкау, М.А.Голотюк, М.В.Яковлева, М.В.Токарева, М.Г.Гордиев EGFR - СВЕРДЛОВ ОБЛЫСЫНДАҒЫ ОҢ ӨКПЕ ОБЫРЫ	84
В.В.Петкау, М.А.Голотюк, М.В.Яковлева, М.В.Токарева, М.Г.Гордиев EGFR - ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РАК ЛЕГКОГО В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ	84
V.V.Petkau, M.A.Golotyuk, M.V.Yakovleva, M.V.Tokareva, M.G.Gordiev EGFR - POSITIVE LUNG CANCER IN THE SVERDLOVSK REGION	84
М.Р.Хусаинов, М.Л.Килунова БІЗДІҢ БАС ПЕН МОЙЫННЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫ БІР КЕЗЕҢДІК РЕКОНСТРУКТИВТІ КОМПОНЕНТПЕН ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУ ТӘЖІРИБЕМІЗ.....	88
М.Р.Хусаинов, М.Л.Килунова НАШ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ С ОДНОМОМЕНТНЫМ РЕКОНСТРУКТИВНЫМ КОМПОНЕНТОМ.....	88
M. R. Khusainov, M.L.Kilunova OUR EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANCIES OF THE HEAD AND NECK WITH SIMULTANEOUS RECONSTRUCTIVE COMPONENT	88
И.А.Аксенова, А.С.Доможирова, Т.С.Новикова ӨКПЕНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРІ – ЧЕЛЯБИ ОБЛЫСЫ ХАЛҚЫНЫҢ ӨЛІМ-ЖІТІМ ҚҰРЫЛЫМЫНДАҒЫ КӨШБАСШЫ. ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ТІРІ ҚАЛУ КӨРСЕТКІШТЕРІН БАҒАЛАУ	93
И.А.Аксенова, А.С.Доможирова, Т.С.Новикова ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЛЕГКИХ – ЛИДЕР В СТРУКТУРЕ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ.....	93
I.A.Aksenova, A.S.Domozhirova, T.S.Novikova MALIGNANT TUMORS OF LUNG - THE LEADER IN THE STRUCTURE OF MORTALITY OF THE POPULATION IN THE CHELYABINSK REGION. ESTIMATION OF PATIENT SURVIVAL INDICATORS.....	93
Д.Г.Ворошин, В.Э.Хороненко, А.В.Важенин, П.А.Карнаух ҚУЫҚТЫҢ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ПАТОЛОГИЯСЫНАН ЗАРДАП ШЕГЕТІН ҚАРТ ЖӘНЕ ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ НАУҚАСТАРДЫ ПЕРИОПЕРАЦИЯЛЫҚ СҮЙЕМЕЛДЕУ	99
Д.Г.Ворошин, В.Э.Хороненко, А.В.Важенин, П.А.Карнаух ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	99
D.G.Voroshin, V.E.Horonenko, A.V.Vazhenin, P.A.Karnaukh PERIOPERATIVE SUPPORT OF PATIENTS OF THE ELDERLY AND SENILE AGE SUFFERING ONCOLOGICAL PATHOLOGY OF URIN BUBBLE.....	99
Н.К.Айткожинова, Р.Ж.Қарабаева АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЫҚ ЖАЙ-КҮЙІ	105
Н.К. Айткожинова, Р.Ж. Карабаева ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	105
N.K.Aitkozhinova, R.Zh.Karabayeva THE PSYCHOEMOTIONAL STATE OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION	105

С.Д.Митрохин БИОТЕРАПИЯ - XXI ҒАСЫРДАҒЫ АНТИБИОТИКТЕРГЕ БАКТЕРИЯЛАРДЫҢ ЖАҒАНДЫҚ РЕЗИСТЕНТТІЛІГІ МӘСЕЛЕСІНЕ ЖАУАП БЕРУ	109
С.Д.Митрохин БИОТЕРАПИЯ - ОТВЕТ НА ПРОБЛЕМУ ГЛОБАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ В XXI ВЕКЕ	109
S.D.Mitrokhin BIOTHERAPY - THE ANSWER TO THE GLOBAL PROBLEM OF RESISTANCE OF BACTERIA TO ANTIBIOTICS IN THE TWENTY-FIRST CENTURY	109
А.Қ.Жүсіпов, Ж.Қ.Жұбатқанова ГИПЕРТОНИКАЛЫҚ КАСКАДТАҒЫ ГИПЕРУРИКЕМИЯНЫҢ ОРНЫ (шолу).....	116
А.К.Джусипов, Ж.К.Жубатқанова МЕСТО ГИПЕРУРИКЕМИИ В ГИПЕРТОНИЧЕСКОМ КАСКАДЕ (обзор)	116
А.К.Zhusypov, Zh.K.Zhubatkanova PLACE HYPERURICEMIA IN HYPERTENSIVET CASCADE (review).....	116
А.К.Жүсіпов, Г.Б.Балқанай ЖАС АДАМДАРДАҒЫ МИТРАЛЬДЫ ҚАҚПАҚША ПРОЛАПСЫНА ЖАҢА КӨЗҚАРАС (әдебиетке шолу).....	120
А.К.Джусипов, Г.Б.Балқанай НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы).....	120
А.К. Zhusypov, G.B.Balkanai NEW VIEWS OF PROLAPSE OF MITRAL VALVE AT YOUNG PERSONS (literature review).....	120
А.Х.Альмухамедова, Р.Ж.Қарабаева, А.А.Жүсіпова ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЯЛЫҚ СИНДРОМ: ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫ ДИАГНОСТИКА МЕН ЕМДЕУ ТАКТИКАСЫНЫҢ КҮРДЕЛІЛІГІ	124
А.Х.Альмухамедова, Р.Ж.Қарабаева, А.А.Жусупова ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ	124
А.Кh.Almukhamedova, R.Zh.Karabaeva, A.A.Zhusupova HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME: THE COMPLEXITY OF THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT TACTICS.....	124
А.И. Сапаров, Р.Р.Туктабаева, А.Б. Болат, Г.К.Айдарханова, В.Г.Сазонов ҚАНДАҒЫ ШЕТКІ ДІҢ ЖАСУШАЛАРЫН АЛУ ЖОЛЫМЕН ҚАТЕРЛІ СОЛИДТІ ІСІКТЕРІ БАР БАЛАЛАРДА ГЕМОПОЭЗДІК ДІҢ ЖАСУШАЛАРЫН АУТОЛОГИЯЛЫҚ ТРАНСПЛАНТАЦИЯЛАУДЫ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ.....	127
А.И. Сапаров, Р.Р.Туктабаева, А.Б. Болат, Г.К.Айдарханова, В.Г.Сазонов ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПУТЕМ ЗАБОРА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ	127
A.I.Saparov, R.R.Toktabaev, A.B.Bolat, G.K.Aidarkhanova, V.G.Sazonov EXPERIENCE WITH THE USE OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN WITH MALIGNANT SOLID TUMORS BY SAMPLING PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS.....	127

**МАҚАЛАЛАРДЫ ӨЗІРЛЕУ ЕРЕЖЕЛЕРІ
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ
SUBMISSION GUIDELINES**



Отпечатано ТОО «ДӘМЕ»
г. Астана, ул. Бигельдинова 10, офис 1
тел.: 8 /7172/ 42 54 67