

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974 г.)



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

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

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

**Редакционная коллегия:**

БЕЛЕЦКИЙ А. В.  
БЮХЛЕР М. В. (Германия)  
ВАСИЛЕВСКИЙ И. В.  
ВЕКСНЕР С. (США)  
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.  
ВОРОБЕЙ А. В.  
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.  
ГУРЕВИЧ Г. Л.  
ДЕДОВ И. И. (Россия)  
ДУБУСКИ Л. (США)  
ЕВСТИГНЕЕВ В. В.  
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)  
КАРПОВ И. А.  
КЕВРА М. К.  
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)  
КРАСНЫЙ С. А.  
КУБАРКО А. И.

МАЛАШКО В. А.  
МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)  
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)  
МОХОРТ Т. В.  
МРОЧЕК А. Г.  
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)  
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)  
ПФАЙФЕР Й. (Австрия)  
СЛОБОЖАНИНА Е. И.  
СМЫЧЕК В. Б.  
СОРОКА Н. Ф.  
ТЕРНОВ В. И.  
ТИТОВ Л. П.  
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.  
ЧУЧАЛИН А. Г. (Россия)  
ШОТТ А. В.

**Главный редактор**  
Ю. К. АБАЕВ

**Зам. гл. редактора**  
В. С. УЛАЩИК  
**Отв. секретарь**  
Л. А. ФЕДОТОВА

**Редакционный совет:**

БАРАНОВ И. В.  
БОЯРСКАЯ Н. И.  
ГЕРАСИМЕНКО М. А.  
ДЕРКАЧ Ю. Н.  
ЖИЛИН А. Д.  
ЖУКОВА Н. П.  
ЛОСИЦКИЙ И. Г.  
ЛЫЗИКОВ А. Н.  
МАЛЫШКО С. С.  
МИХАЙЛОВСКИЙ В. П.

НИЧИТАЙЛО М. Е. (Украина)  
ПИНЕВИЧ Д. Л.  
СИКОРСКИЙ А. В.  
СНЕЖИЦКИЙ В. А.  
СТРИЖАК А. А.  
СУКАЛО А. В.  
СУКОНҚО О. Г.  
ЧАСНОЙТЬ Р. А.  
ШИЛО В. Д.  
ЩАСТНЫЙ А. Т.

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

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

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



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

**Editorial board:**

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

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

**Editor-in-Chief**  
ABAYEV YU. K.

**Deputy Chief Editor**  
ULASHCHYK V. S.  
**Executive Secretary**  
FEDOTOVA L. A.

**Editorial council:**

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

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

**Дорогие коллеги!**

История науки свидетельствует: значение одних факторов для получения выдающихся результатов остается неизменным на протяжении столетий, тогда как других — меняется в зависимости от достижений научно-технического прогресса и потребностей общества. Среди первых следует назвать выдающихся ученых — лидеров науки. Опыт естествознания доказывает, что наука движется вперед в зависимости не только и даже не столько от успехов, обусловленных методикой исследований, как об этом писал И. П. Павлов, сколько от деятельности одаренных личностей (Д. С. Саркисов, 1998).

Наука, как и искусство, — специфическая форма деятельности человека, в которой все определяется качеством работы и мало что количеством. Одна мысль ученого, как и одно гениальное произведение искусства, может на долгие годы изменить представления и взгляды миллионов людей. Оценка труда ученого по количественному признаку (число монографий, статей и т. д.) лишена смысла и никак не характеризует его как двигатель науки (В. К. Рентген является автором 15 статей, А. Эйнштейн — 30). Имя настоящего ученого должно ассоциироваться с новым словом в науке, которое стало бы синонимом его имени.

Серьезная опасность, подстерегающая науку на пути прогресса, заключается в «срастании» науки с администрацией и непрофессиональным вмешательством в нее, когда слабый, «поверхностно-активный» ученый становится руководителем научного подразделения или учреждения. В этом случае, планируя научную работу, как правило, ориентируются на «актуальную проблему» или «приоритетное направление», упуская из виду, что за каждой актуальной проблемой в мировой науке всегда стоит конкретный ученый. При таком подходе центром исследований оказывается не ученый-новатор, вокруг которого нужно создавать коллектив, а «приоритетное направление» или «актуальная проблема», на которые ориентируется работа научного учреждения. Исследования при этом имеют не столько новаторский характер, сколько «детализирующий» и «расширяющий», может быть и важный в практическом отношении, но всегда повторяющий известные принципиальные положения. В результате — печальный парадокс — большое количество исследователей трудятся на приоритетных направлениях, но приоритетных результатов этой работы на мировом уровне ничтожно мало.

Если роль ученого как фактора, определяющего прогресс науки, остается неизменной, то материально-техническое оснащение научных исследований за последнее столетие претерпело значительные изменения. Еще несколько десятилетий тому назад почти все страны в этом отношении находились примерно в одинаковом положении — для медико-биологических исследований существовал стандартный, вполне доступный минимум приборов и реактивов. Теперь потенциальные возможности и качество научной продукции тех, кто обладает современным оборудованием и теми, кто работает «по старинке», существенно различаются. На этой основе происходит прогрессирующее «расслоение» стран на передовые и отстающие. Медицина и биология, как никакие другие области знаний, вбирают в себя достижения науки и техники, медицинская наука становится все более сложной и дорогой. Сегодня для ее успешного развития требуется больше средств, чем вкладывается в другие отрасли наук (Д. С. Саркисов, 1998).

Если роль ученого как фактора, определяющего прогресс науки, остается неизменной, то материально-техническое оснащение научных исследований за последнее столетие претерпело значительные изменения. Еще несколько десятилетий тому назад почти все страны в этом отношении находились примерно в одинаковом положении — для медико-биологических исследований существовал стандартный, вполне доступный минимум приборов и реактивов. Теперь потенциальные возможности и качество научной продукции тех, кто обладает современным оборудованием и теми, кто работает «по старинке», существенно различаются. На этой основе происходит прогрессирующее «расслоение» стран на передовые и отстающие. Медицина и биология, как никакие другие области знаний, вбирают в себя достижения науки и техники, медицинская наука становится все более сложной и дорогой. Сегодня для ее успешного развития требуется больше средств, чем вкладывается в другие отрасли наук (Д. С. Саркисов, 1998).

Касаясь значимости факторов, влияющих на эффективность научных исследований, — кадры, материально-техническое обеспечение, планирование и контроль, следует подчеркнуть главную определяющую роль первых двух. Результативность исследований увеличивается при наличии талантливых научных кадров и современного оборудования. Качество научной продукции останется невысоким, если всем необходимым для работы снабжены посредственные научные кадры, так же как при плохом обеспечении лабораторий, возглавляемых пусть даже талантливыми учеными. Если имеет место неудовлетворительное положение с научными кадрами и оборудованием, автоматически возрастает роль планирования и контроля. Это выражается в создании всевозможных комиссий и бесплодных дискуссиях о методах и методологии планирования исследований, обсуждении «актуальных проблем» и написании пустопорожних отчетов, то есть дело «уходит в бумагу» (с описанием этого процесса, изложенным в художественной форме, можно познакомиться во 2-м томе поэмы Н. В. Гоголя «Мертвые души»).

Хочется верить, что Стратегия «Наука и технологии 2018—2040», принятая на II съезде ученых Республики Беларусь (2017), будет способствовать решению имеющихся проблем и дальнейшему развитию отечественной медицинской науки.

С уважением,  
профессор

Ю.К. Абаев

## Проблемные статьи

**Улащик В. С.** Физиотерапия: перспективы развития в первой половине XXI века ..... 6

## Оригинальные исследования

**Смоленский А. З., Юдина О. А.** Особенности предтрансплантационной патологии у миокарда лиц, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца ..... 16

## Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

**Давыдов А. В., Титов Л. П., Хархаль А. Н., Ключико Н. Л., Барауля В. Г., Рогачева Т. А.** Чувствительность к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от пациентов с менингитом ..... 22

**Шилова О. В.** Экономические аспекты медицинской помощи пациентам с шизофренией ..... 33

## Лекции и обзоры

**Крутилина Н. И., Жмакина Е. Д., Чиж Д. В.** Дозовременные соотношения и пространственное распределение дозы при брахитерапии рака кожи ..... 41

## Обмен опытом

**Суслов Л. Н.** Факторы прогноза развития острой почечной недостаточности после резекции единственной почки ..... 49

**Котов А. А.** Отдаленные результаты адъювантной химиолучевой терапии местнораспространенного рака желудка ..... 57

## Сокровища медицинской мысли

Служение «при постелях больных» профессора М. Я. Мудрова ..... 62

**Мудров М. Я.** Слово о способе учить и учиться медицине практической, или деятельному врачебному искусству при постелях больных ..... 63

## Срочные публикации

**Поляков С. Л.** Отдаленные результаты комплексной терапии местнораспространенного рака предстательной железы ..... 75

## Problem Articles

**Ulashchik V. S.** Physiotherapy: future of development in the first half of the XXI century

## Original Investigations

**Smolensky A. Z., Yudina O. A.** Specific features of pre-transplantation myocardial pathology in patients undergone heart transplantations

## Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Davydov A. V., Titov L. P., Kharkhal A. N., Klyuiko N. L., Baraulya V. G., Rogacheva T. A.** Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients with meningitis

**Shylova O. V.** Economic aspects of providing medical care to patients with schizophrenia

## Lectures and Reviews

**Krutilina N. I., Zhmakina E. D., Chizh D. V.** Dose-time ratio and space depending dose distribution in skin cancer brachytherapy

## Sharing Experience

**Suslov L. N.** Prognostic factors of acute kidney injury after solitary kidney partial nephrectomy

**Kotau A. A.** Long-term results of adjuvant chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer

## Treasury of Medical Thoughts

Professor M. Ya. Mudrov serving «at patients' beds»

**Mudrov M. Ya.** A message on teaching and training practical medicine or effective medical art at patients' beds

## Urgent Publications

**Polyakov S. L.** Long-term results of combined therapy for locally advanced prostate cancer

Заслуженному деятелю науки,  
лауреату Государственной премии БССР в области науки,  
академику НАН Беларуси, доктору медицинских наук,  
профессору **Владимиру Сергеевичу Улащику**  
3 февраля 2018 года исполняется **75 лет!**

**Дорогой Владимир Сергеевич!**



*Вы известный специалист в области физиотерапии, организации здравоохранения и медицинской науки. Ваши труды получили широкое признание не только в Беларуси, но и во многих странах за рубежом. Выдающиеся способности ученого и организатора Вы с успехом реализовали, будучи заведующим кафедрой физиотерапии БелМАПО, Министром здравоохранения БССР, директором Института физиологии НАН Беларуси, главным редактором журналов «Здравоохранение», «Новости медико-биологических наук» и «Медицинские знания». Ваш вклад в теорию и практику медицинской науки и отечественного здравоохранения отмечен высокими наградами.*

*Наука всегда освещала Вашу жизнь. Вы основатель отечественной школы физической медицины, яркая творческая личность, одаренный ученый, мыслитель, общественный*

*деятель. Такой масштаб и многогранность обусловлены незаурядным талантом и исключительной работоспособностью. Ваша преданность науке безгранична. Вас трудно представить без науки, еще труднее — науку без Вас. Личное обаяние, искренность и доброжелательность, наряду с высоким профессионализмом, — Ваши неотъемлемые качества. Большая удача — встретить на своем жизненном пути такого энциклопедически образованного, доброжелательного и принципиального человека.*

*Работая главным редактором журнала «Здравоохранение», Вы добились высокого качества журнала. Вы обладаете умением точно, емко, красиво и в простой форме сформулировать самую сложную мысль. Все написанное Вами читается легко и с удовольствием. Мы ценим в Вас твердость духа, целеустремленность, душевность и мудрость. Впечатляют Ваша скромность, выдержка и спокойствие. Следуя высказыванию Тициана: «Гнев убивает, зависть унижает, а раздражение оскорбляет человеческое достоинство», Вы никогда не повышаете голос, даже если чем-то недовольны. Вы восхищаете своим оптимизмом, умением легко смотреть на трудности. Это в сочетании с мужеством, сильным характером и упорством всегда помогало Вам выходить победителем в самых сложных обстоятельствах. И сегодня Вы, состоявшийся известный ученый, живете и работаете, не снижая темпа, продолжая активно и плодотворно заниматься научными исследованиями. На таких людях, как Вы, держится отечественная медицинская наука.*

**Редколлегия и коллектив редакции  
журнала «Здравоохранение»**





В. С. УЛАЩИК

## ФИЗИОТЕРАПИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ В ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЕ XXI ВЕКА

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Обсуждается состояние научной и практической физиотерапии, анализируются не только успехи, но и отрицательные тенденции ее развития. Предпринята попытка определить направления, по которым в ближайшие 20—25 лет будет развиваться физическая терапия. Обосновывается важное значение для медицины разработки и исследования таких методов, как симультанная, транскраниальная, биосинхронизированная и биоуправляемая физиотерапия. По-прежнему актуальным остается изучение проблем оптимизации и индивидуализации в физиотерапии, а также ее комплексное применение с другими лечебными средствами. Определены возможности использования лечебных физических факторов в персонализированной, трансляционной, превентивной и прецизионной медицине. Особо подчеркивается, что и экспериментальные исследования, и клинические наблюдения должны проводиться в соответствии с принципами доказательности.

**Ключевые слова:** физиотерапия, направления исследований, оптимизация воздействий, новые методы и аппараты.

*The article discusses the state of the scientific and the practical physiotherapy, analyzes the negative trends in its development in addition to the successes achieved. An attempt has been made to identify the directions the physical therapy will develop during the next 20 to 25 years. Such methods as simultaneous, transcranial, biosynchronized, and biocontrolled physiotherapy searching and developing importance for medicine is substantiated. The study of problems in the physiotherapy optimization and personification as well as its use integrated with other therapeutic options still remains relevant. Possibilities of using therapeutic physical factors in personalized, translational, preventive, and precision medicine are determined. The article emphasizes that both experimental studies and clinical observations should be conducted in accordance with the principles of evidence.*

**Key words:** physiotherapy, research directions, optimization of effects, new methods and devices.

HEALTHCARE. 2018; 1: 6—15.

PHYSIOTHERAPY: FUTURE OF DEVELOPMENT IN THE FIRST HALF OF THE XXI CENTURY

V. S. Ulashchyk

Физиотерапия представляет собой чудесное сочетание двух основных факторов и путей оздоровления населения — профилактического и лечебного. Она — одна из надежных опор медицины.

Н. А. Семашко

Успешное и полноценное решение терапевтической задачи, как правило, требует использования комплекса лечебных мероприятий. Значительное место среди них в клинике уже давно занимают физические методы лечения, обладающие весьма разнообразным местным и общим действием на организм [1, 2]. Более того, при многих хронических заболеваниях они нередко служат базовым лечебным средством. Их применение в комплексе с другими методами усиливает действие других лечебных средств или создает благоприятный фон для них, повышая эффективность лечения самых различных заболеваний. А в терапии и реабилитации неврологических больных, по мнению

профессора В. В. Кирьяновой, у физиотерапии нет ни аналогов, ни конкурентов. К тому же физические факторы в терапевтических дозировках не токсичны, их применение не вызывает болезненных ощущений, физиологично, сопровождается длительным последствием и др. [3—5]. Этим в значительной степени определяется интерес к направлениям и перспективам развития физиотерапии в ближайшие десятилетия, которым и посвящена настоящая статья.

### Текущее состояние физиотерапии

В XXI веке, характеризующемся развитием нанотехнологий, крупными достижениями в биологии и медицине, роль физических методов

лечения должна возрастать. В действительности, в изучении и применении физиотерапии в странах бывшего СССР, включая и Беларусь, наметился ряд негативных тенденций, требующих скорейшего устранения. Заметим, что это происходит на фоне растущей популярности физиотерапии за рубежом. Если не принять меры, то через некоторое время зарубежные страны будут доминировать в этой, ранее считавшейся сугубо отечественной, отрасли медицины. Из негативных тенденций, характерных для многих постсоветских стран, наиболее специфическими для Беларуси являются следующие. Во-первых, в лечебных учреждениях происходит сокращение штатов в физиотерапевтических отделениях, перепрофилирование их в реабилитационные отделения или отделения восстановительного лечения. Организация новых структур в лечебно-профилактических учреждениях часто происходит на площадях физиотерапевтических отделений и кабинетов, что ухудшает оказание специализированной помощи больным. Во-вторых, из-за отсутствия средств для приобретения современных физиотерапевтических аппаратов в больницах и поликлиниках используются устаревшее оборудование и неэффективные методы. В-третьих, научные исследования в области физиотерапии и особенно курортологии проводятся в минимальном объеме, так как в республике в настоящее время нет ни одного научного подразделения по физической медицине. В небольших объемах, явно недостаточных для страны, обладающей огромными природными ресурсами для развития санаторно-курортного лечения и оздоровления, они осуществляются на маломощных кафедрах физиотерапии и медицинской реабилитации вузов, сотрудники которых прежде всего должны заниматься педагогической деятельностью. Поэтому лечебно-профилактическое применение минеральных вод, лечебных грязей, других естественных и преформированных физических факторов нередко носит эмпирический характер, их эффективность должным образом не оценивается, а новые технологии в санаторно-курортном лечении и оздоровлении используются недостаточно.

Для каждого лечащего врача, независимо от его клинической специальности, знание физических лечебных средств должно быть обязательным условием полноценного лечения больного. Совершенно справедливо об этом

писал известный физиотерапевт профессор С. Н. Финогенов: «Физиотерапия должна стать достоянием каждого врача-клинициста, который должен владеть ею также, как фармакотерапией и диетотерапией». Приходится констатировать, что подготовка по физиотерапии в медицинском институте (университете) настолько мизерна, что врачи по окончании вуза не имеют даже общих представлений о сущности отдельных физических методов лечения, о показаниях и противопоказаниях к их применению, о физиотерапевтической аппаратуре и др. При повышении квалификации в институтах усовершенствования (академиях последипломного образования) врачей по клиническим дисциплинам слушатель также не получает достаточных сведений по использованию в своей работе методов физиотерапии. Значительно сократились и программы первичной специализации врачей по физиотерапии и это тогда, когда арсенал физических методов лечения и показания к их применению постоянно и достаточно активно расширяются. Поэтому даже успешно окончившие учебу врачи-физиотерапевты не в состоянии еще некоторое время в полной мере использовать у постели пациента достижения и возможности современной физиотерапии, которая может и должна применяться почти при 4000 болезнях. В общем, республика из активного участника развития физиотерапии и курортологии в прошлом постепенно превращается в пассивного потребителя отдельных наиболее доступных, но не всегда самых эффективных технологий современной физиотерапии. И это не может не тревожить. Поэтому уже в ближайшее время необходимо на различных уровнях предпринять шаги для устранения наметившихся отрицательных явлений в физиотерапии, начать переоснащение физиотерапевтических отделений, расширить подготовку врачей-физиотерапевтов, разработать программы подготовки врачей клинических специальностей по физическим методам лечения, воссоздать лабораторию физиотерапии и курортологии в одном из РНПЦ. Врачам и ученым республики необходимо принять самое деятельное участие в разработке важнейших проблем физиотерапии текущего столетия. Некоторые из них, представляющие наибольший интерес для здравоохранения страны, обсуждаются ниже.

### Прогнозируемые направления развития физиотерапии

Как полагают многие специалисты, в первой половине этого столетия в физиотерапии будут преимущественно развиваться направления, соответствующие достижениям физики, медико-биологических наук и техники. Они будут касаться теоретических, научных и практических аспектов этой дисциплины.

Одним из признанных слабых мест физической терапии является недостаточное развитие ее теоретических основ, отсутствие общей теории физиотерапии. В конце XX и начале XXI века были предприняты огромные усилия по выяснению общих первичных механизмов действия лечебных физических факторов на организм. В результате были предложены ионная, свободнорадикальная, тепловая, конформационная, метаболическая, гидратационная, информационная и другие теории. Накапливается все больше данных, подтверждающих роль тех или иных физико-химических процессов в биологическом действии физических методов лечения. Хорошим дополнением к ним являются полученные в последние годы сведения о влиянии лечебных физических факторов на состояние и метаболизм отдельных молекул (вода, кислород, оксид азота, сероводород, простагландины, кальций и др.), играющих важную роль в жизнедеятельности организма [6]. Однако предложить общую концепцию первичного действия лечебных физических факторов пока не удалось. Думается, что уже в ближайшие 10—15 лет, используя эти и получаемые в настоящее время новые данные, удастся сформулировать общую теорию физиотерапии, которая во многом определит дальнейшие пути ее развития и будет способствовать более осмысленному и эффективному использованию лечебных физических факторов в лечебном процессе.

По-прежнему актуальной остается такая многоаспектная проблема, как **интерференция (интеракция) лечебных физических факторов**, которая заслуживает активного изучения в ближайшие годы. Один аспект ее касается взаимодействия (взаимовлияния) лечебных физических факторов и лекарственных веществ. Во всех выполненных, пусть и немногочисленных работах подчеркивается существенное влияние физических факторов на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ, которое врачами совершенно не учи-

тывается. Сегодня хорошо известно сочетанное применение этих терапевтических средств в виде таких методов, как электрофорез, фонофорез, магнитофорез и лазерофорез лекарственных веществ, а также ПУВА-терапия, фотодинамическая терапия и др. Но не меньший практический интерес представляют и различные виды комбинирования лекарственных средств и физических методов лечения. Эффект их комплексного применения, зависящий от условий комбинирования и дозиметрических параметров используемых физических факторов, обязательно должен учитываться при лечении и реабилитации больных. Обобщая имеющиеся данные, можно отметить, что в фармако-терапии лечебные физические факторы могут быть использованы для достижения следующих эффектов (результатов):

- усиление (потенцирование) действия лекарств;
- удлинение фармакотерапевтического действия;
- ослабление побочных эффектов и нежелательных реакций лекарств;
- направленный транспорт лекарственных веществ;
- преодоление фармакорезистентности лекарств;
- уменьшение дозировки используемых лекарств;
- физическая модификация растворов лекарственных веществ.

Влияние лечебных физических факторов на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ столь значительно, трудно прогнозируемо и важно для медицинской практики, что справедливо ставить вопрос о развитии физиофармакотерапии как особого раздела физиотерапии [7]. Совершенно очевидно, что в области физиофармакотерапии предстоит очень серьезная и многоплановая работа, в которой должны участвовать не только физиотерапевты и фармакологи, но и клиницисты.

Второй аспект проблемы касается комбинирования и сочетания самих физических методов лечения. Особенно актуально для настоящего и ближайшего времени развитие симульной (сочетанной) физиотерапии, основанной на одновременном применении с лечебно-профилактическими целями двух или более физических факторов. Перспективность и преимущества ее перед простым комбинированием,



то есть последовательным применением физических методов лечения, продемонстрированы в ряде работ [8, 9]. В клинической медицине уже сегодня успешно используются такие сочетанные методы, как магнитолазерная терапия, индуктотермо- и вакуум-электрофорез, фоно-электротерапия, фотомагнитотерапия и др. [10]. Вместе с тем научные основы симультанной физиотерапии не разработаны, подбор физических факторов для нее чаще осуществляется эмпирически, без должного научного обоснования, не всегда демонстрируются преимущества сочетанных методов перед монотерапией, не обосновываются показания к их применению и др. Все эти вопросы и будут решаться в самое ближайшее время.

Развитие физиотерапии всегда было теснейшим образом связано с достижениями физики и техники. В XXI веке **успехи и новые технологии в физиотерапии прежде всего будут обусловлены использованием наноматериалов и нанотехнологий**. Благодаря достижениям нанотехнологии многие фантазии и мечты человечества (победа над болезнями, космические путешествия, продление жизни человека и др.) могут стать реальностью уже в недалеком будущем [11]. Естественно, они не могут не затронуть медицину, в том числе и физиотерапию. По нашему твердому убеждению, нанотехнологии и наноматериалы скоро начнут использовать в физиотерапии, что существенно расширит ее практические возможности, положительно скажется на разработке ее теоретико-экспериментальных основ и клиническом применении физических методов лечения [12].

Наиболее реальными представляются несколько путей использования нанотехнологий в физиотерапии.

1. Применение для физико-фармакологических методов (электрофорез, магнитофорез, ультрафонофорез и др.) нанолекарств, отличающихся повышенной фармакологической активностью и высокой проникающей способностью, что позволит значительно увеличить введение препаратов и повысить эффективность лечения.

2. Наночастицы могут использоваться в качестве контейнеров для доставки лекарств или транспортных систем. Лекарства, снабженные системой доставки, имеют ряд важных преимуществ по сравнению со свободными препаратами. Физические факторы, прежде всего маг-

нитные и электрические поля, можно применять для избирательной доставки наночастиц с лекарствами в органы-мишени и длительного удержания (при необходимости) в них освобожденных препаратов. Наиболее перспективным представляется использование для этих целей нанотрубок и дендримеров [13]. Этот же подход целесообразен и в фотодинамической терапии для адресной доставки фотосенсибилизаторов. Интерес к использованию наноматериалов для доставки лекарств привлекает тем, что фуллерены и дендримеры сами обладают фармакотерапевтической активностью.

3. Велика вероятность применения наночастиц для гипертермии опухолей, в частности для магнитной гипертермии опухолей. Суть этой технологии состоит в нагревании введенных в опухоль наночастиц переменным магнитным полем, сопровождающемся избирательным разрушением опухоли. Результаты наших исследований этого метода вселяют уверенность в перспективности его клинического применения [14].

4. Использование наночастиц в качестве транспортных систем для лекарств выдвигает на повестку дня вопрос о дозированном высвобождении последних. Полагаем, что для этих целей в самое ближайшее время могут начать применять физические факторы. Первый опыт использования для высвобождения лекарственных веществ (инсулин, противоопухолевые препараты, антиоксиданты) инфракрасных лучей, электрических полей или тепла обнадеживает [15, 16].

5. Может получить распространение и имеющийся небольшой опыт использования лечебных физических факторов (ультрафиолетовые лучи, магнитные поля) для предварительного повышения физиологической и терапевтической эффективности (физическое preconditioning) биологически активных наночастиц (фуллеренов, дендримеров) или иммобилизованных в клеточные носители лекарственных веществ [17, 18].

Конечно, названным далеко не исчерпываются возможности применения нанотехнологий в физиотерапии. По мере апробации уже разрабатываемых методов и общего развития нанотехнологий число направлений использования в них лечебных физических факторов, на наш взгляд, будет возрастать, к чему должны быть готовы физиотерапевты.

Среди предполагаемых перспективных направлений развития физиотерапии заслуживают быть упомянутыми **внутриорганные воздействия физическими факторами (внутриорганный физиотерапия)**. Развитие данного направления, с одной стороны, диктуют успешный опыт и высокая терапевтическая эффективность применения внутриорганных воздействий в гинекологии, урологии, проктологии и др. С другой стороны, возрастающие технические возможности, миниатюризация приборов, совершенствование эндоскопических и других методов визуализации органов и тканей открывают новые возможности для безболезненного и доступного проведения внутриорганных воздействий. Особенно актуально развитие этого направления в отношении лечебных физических факторов, характеризующихся высокой поглощающей и низкой проникающей способностью. При их использовании реализуется лишь рефлекторный компонент действия и отсутствует непосредственное влияние энергии физического фактора на патологический процесс, что значительно ослабляет конечный терапевтический эффект.

Успешно развивающиеся в республике высокотехнологичные методы лечения будут стимулировать активное развитие и использование физиотерапевтических методов после трансплантации органов и тканей, оперативных вмешательств на сердце и головном мозге, после эндопротезирования, тяжелых поражений спинного и головного мозга, в реабилитации онкологических больных и др.

Несмотря на массу нерешенных вопросов и некоторыестораживающие практические результаты, трансплантация гемопоэтических клеток уже используется как базовый компонент лечения гематологических, онкологических, иммунологических, наследственных и нейродегенеративных заболеваний. Поэтому ученые-медики считают научные исследования в области клеточных технологий и регенеративной медицины, основанные прежде всего на введении в организм суспензии стволовых клеток, приоритетным и перспективным для различных областей медицины [19]. В одной из работ нами проанализированы возможности использования для этих целей физиотерапевтических методов [20]. Лечебные физические факторы в терапевтических дозировках способны влиять на скорость миграции, пролифе-

ративную активность и дифференцировку стволовых клеток, увеличивать количество эндогенных стволовых клеток, выделяемых костным мозгом в кровь, повышать физиологическую устойчивость и жизнеспособность стволовых клеток при их трансплантации, индуцировать выработку факторов роста и др. Эти данные представляют интерес не только для различных лабораторных технологий со стволовыми клетками, но и для регенеративной медицины. Безусловно, для практического использования модулирующего действия различных по природе физических факторов на стволовые клетки необходимо дальнейшее проведение междисциплинарных исследований.

В связи с побочными эффектами лекарственных средств, действующих на ЦНС, и трудностью преодоления ими гематоэнцефалического барьера важным направлением в стимуляции и модуляции функций мозга остается **транскраниальное использование лечебных физических факторов**. Особое внимание в ближайшем будущем будет уделено транскраниальной магнитотерапии. Как показывают исследования, транскраниальная магнитотерапия эффективно корригирует деятельность регуляторных структур головного мозга с активацией вегетативной, эндокринной и иммунной систем, купирует клинические проявления у пациентов с широким кругом заболеваний и повышает адаптацию организма к факторам внешней среды [21, 22].

Уже сегодня достигнуты определенные успехи в развитии этого метода. При ряде заболеваний научно обоснованы оптимальные условия (выбор корковых проекций, частоты магнитного поля, сочетание с другими воздействиями) лечебно-профилактического использования транскраниальной магнитотерапии [22—25]. Высокая эффективность метода диктует необходимость расширения показаний к его использованию в дальнейшем, разработки сочетанных методов, более широкое изучение особенностей действия магнитных полей с различными характеристиками, прежде всего модулированных по частоте и амплитуде, пространственно неоднородных, биосинхронизированных и др.

Транскраниальные воздействия принципиально отличаются от других физиотерапевтических методик тем, что при них имеет место прямое (непосредственное) влияние на голов-

ной мозг и его отдельные структуры, характеризующееся наибольшей специфичностью [21]. Поэтому наряду с магнитными полями используются и будут совершенствоваться в дальнейшем транскраниальные воздействия электрическими токами, электромагнитными полями, другими лечебными физическими факторами (лекарственный электрофорез, транскраниальная электростимуляция, транскраниальная поляризация и др.).

Имеются веские доказательства, что в XXI веке некоторые **новые направления развития физиотерапии будут связаны с использованием физических факторов в интенсивных дозировках**. Это уже упоминавшаяся гипертермия опухолей, для которой будут применяться не только магнитные поля различных параметров, но и варианты с применением нанотехнологий, лазерных излучений, ультразвука, электромагнитных полей и др. Новый импульс развития получит фотодинамическая терапия за счет использования достижений нанотехнологий, разработки новых фотосенсибилизаторов, их доставки в целевые органы и ткани, совершенствования светодиодной и лазерной техники. В эксперименте уже успешно используются физические факторы для повышения эффективности направленной доставки лекарств и генов в клетку [23, 26]. Речь идет о так называемых порационных методах, в основе которых лежит образование пор в мембране под действием физической энергии. Для этих целей можно использовать электрическое поле (электропорация), ультразвук (сонопорация), магнитное поле (магнитопорация), лазерное излучение (оптопорация) и др. Эти методы, как показывают предварительные исследования, позволяют осуществлять внутриклеточное введение молекул больших размеров и в значительных количествах по сравнению с традиционными физико-фармакологическими практиками. И хотя эти методы уже начали активно использоваться в косметологии, они требуют дальнейшего тщательного изучения, уточнения их безопасности и разработки более точных методических рекомендаций для клинического применения.

Медицина в настоящее время стоит на грани глобальных перемен, которые заключаются в переходе от системы здравоохранения, ориентированной на лечение заболеваний, к системе, сосредоточенной на защите индивидуального

здоровья, что должна обеспечить персонализированная (персонифицированная) медицина с ее геномными и постгеномными технологиями [27, 28]. Основным принципом персонифицированной медицины (прежде всего терапии) является выбор адекватных, индивидуализированных и эффективных лекарственных веществ и других терапевтических средств. Идеи персонифицированной медицины не могут не коснуться и физической медицины.

**Персонализированная физиотерапия** — раздел физиотерапии, изучающий феномены, определяющие эффективность лечебных эффектов физических факторов. Причины различий терапевтической эффективности физиотерапии у пациентов с одинаковыми заболеваниями обусловлены не только уровнем базовых функций, нарушенных у конкретных пациентов, но и многочисленными ассоциированными с ними клиническими состояниями, связанными с нарушениями метаболизма и поражениями органов-мишеней, а также генетическими особенностями организма [29]. Выявление и учет этих причин — путь к индивидуализации физиотерапии.

Концепция персонализированной физиотерапии основана на представлении о том, что ее эффективность у больных определяет гетерогенная совокупность показателей гено- и фенотипа пациента — детерминант эффективности. Для персонификации в физиотерапии, как полагает Г. Н. Пономаренко, необходим подход, основанный на определении эффективности использования того или иного физического фактора у пациентов, который должен быть реализован в виде математической модели прогноза эффективности лечения [30]. Успешность и перспективность такого подхода продемонстрирована на примере применения персонализированной лазеротерапии в кардиологии [31].

Говоря о персонализированной физиотерапии, нельзя забывать и о более простых, наряду с генетическими, подходах к решению этой проблемы. Прежде всего речь идет о биоуправляемых физиотерапевтических воздействиях. Как нами уже неоднократно отмечалось, суть этого подхода заключается в том, что дозиметрические параметры процедуры выбираются и корректируются на основе обратной связи с учетом не только характера патологического процесса, но и реакцией пациента на проводимое

воздействие физическим фактором. Имеющиеся отдельные примеры успешной реализации этого подхода в отношении некоторых методов (ингаляционная терапия, магнитотерапия, лазерная терапия) диктуют целесообразность его распространения на другие методы и необходимость разработки и серийного производства биоуправляемой физиотерапевтической аппаратуры.

Наряду с персонализацией физиотерапии, по-прежнему большое внимание будет уделяться **оптимизации физиотерапевтических воздействий**, что в значительной мере дополняет персонализированный подход и содействует его реализации.

Оптимизация физиотерапевтических воздействий подразумевает обоснованный выбор параметров, условий и способов применения лечебных физических факторов, обеспечивающих максимальный (оптимальный, наилучший) терапевтический результат. Этот вопрос нами поднимается с 1980 г., когда был издан межведомственный сборник научных работ «Оптимизация воздействий в физиотерапии». К сожалению, в практическом отношении воплощение этого подхода пока не достигнуто. Вместе с тем имеются веские основания полагать, что уже в ближайшие годы развитие получают все виды оптимизации:

а) параметрическая оптимизация, то есть получение наилучших терапевтических результатов путем использования научно обоснованных оптимальных дозиметрических параметров физиотерапевтических процедур;

б) хронобиологическая оптимизация, позволяющая повысить эффективность физиотерапевтических процедур за счет учета биологических ритмов организма человека, и основанное на этом определение времени проведения воздействий физическими факторами;

в) биорезонансная оптимизация, под которой понимают использование дозиметрических параметров (прежде всего несущей частоты, частоты модуляции), соответствующих биофизическим (колебательным) свойствам тканей, клеток или даже отдельных молекул; использование селективных частот воздействия позволит оказывать не только избирательное влияние на структуры организма, но и максимально специфическое действие. Простейший пример реализации такого подхода — электростимуляция мышц на основе электродиагно-

тики, позволяющей определить их хронаксию, лабильность и аккомодационную способность. В этой связи важной задачей сегодня является изучение биофизических свойств живых тканей, определение характеристических (резонансных) частот различных биологических структур и их изменений при наиболее распространенных заболеваниях.

Идеи доказательной медицины — применение на практике только тех методов лечения и диагностики, эффективность которых доказана на основе строгих научных принципов клинических исследований — начинают все больше проникать и в физиотерапию. И хотя физиотерапевты справедливо считают принципы доказательной медицины одними из самых эффективных и значимых для практической деятельности, в своей повседневной работе для выбора стратегии лечения физическими факторами все еще пользуются преимущественно эмпирическим подходом. В значительной степени это обусловлено огромным дефицитом информации о доказательных исследованиях лечебных эффектов физических факторов и отсутствием соответствующей подготовки врачей. Отдельные немногочисленные публикации по доказательной физиотерапии представлены преимущественно в иностранных журналах и лишь в последние годы они появились в отечественной научной печати. К настоящему времени издан ряд книг и статей, в которых в доступной форме изложены основные положения доказательной физиотерапии [32, 33], приведены практические рекомендации, которые могут быть использованы физиотерапевтами в повседневной деятельности.

**Доказательная физиотерапия** — добросовестное и сознательное использование лучших доказательств в принятии решения о применении у конкретного больного того или иного физического метода лечения. Важнейшими целями доказательной физиотерапии являются:

- неприменение в физиотерапевтической практике неэффективных физических методов лечения;
- исключение из физиотерапевтической практики устаревших методов, эффективность которых низкая или не имеет доказательной базы;
- разработка и клинические испытания физических методов лечения должны проводиться на основе соблюдения принципов доказа-

тельности, международных стандартов качественной клинической практики (GCP), качественной статистической практики (GSP) и надлежащей лабораторной практики (GLP). Базовыми понятиями доказательной физиотерапии являются достоверность, релевантность и эффективность [32].

В условиях ограниченных ресурсов здравоохранения использование принципов доказательности в физиотерапии позволит значительно уменьшить применение неэффективных стратегий лечения. Кроме того, оно должно способствовать пропаганде высокоэффективных физических методов лечения, которые применяются недостаточно, несмотря на наличие доказательств их эффективности. Продвижение стратегии доказательной физиотерапии требует пересмотра программ обучения врачей-физиотерапевтов, которые должны обеспечить освоение ими принципов доказательной медицины (физиотерапии) и возможности их использования в практической деятельности.

Неотъемлемым этапом разработки новых стратегий и методов физической терапии является создание соответствующих физиотерапевтических аппаратов. Уже сегодня остро стоит вопрос о соотношении технологичности, экономичности и практической целесообразности создания новых, более совершенных образцов физиотерапевтической аппаратуры. В современной аппаратуре, как уже неоднократно отмечалось, должны широко использоваться компьютерное обеспечение и новейшая элементная база, индикация положения электродов (индукторов) и дозиметрических характеристик воздействия, биологически обратная связь с пациентом. Следует постоянно улучшать эргономические и эстетические характеристики аппаратов, повышать электробезопасность и технологичность, расширять возможности для комплексного, прежде всего сочетанного, использования физических факторов, уменьшать габариты аппаратов и др. Активное развитие робототехники, происходящее сегодня в рамках технологической революции, открывает новые возможности и для приборостроения в физиотерапии. При создании современных физиотерапевтических аппаратов необходимо творческое содружество биофизиков, инженеров и физиотерапевтов.

Разработка новых физических методов лечения, использование новых стандартов лече-

ния и изменение специализации лечебно-профилактических учреждений требуют обновления формуляра физиотерапевтической аппаратуры — перечня аппаратов и устройств физиотерапии, достаточного (обязательного) для удовлетворения потребностей физиотерапевтической службы учреждений здравоохранения, в каждом из которых она решает специфические задачи. Наибольшее значение при разработке формуляра физиотерапевтической аппаратуры имеют доказанная терапевтическая эффективность генерируемых им лечебных физических факторов и тенденции развития физиотерапии в будущем. Кроме того, формуляр физиотерапевтической аппаратуры должен соответствовать современной модели врача-физиотерапевта.

Одной из проблем физиотерапии, как и медицины в целом, является медленное внедрение достижений медико-биологических наук в практику. Приходится констатировать, что с каждым годом дистанция между практической физиотерапией и результатами научных исследований в этой области медицины все больше возрастает. Ликвидировать это несоответствие в различных областях медицины, включая и физиотерапию, призвана трансляционная медицина.

Трансляционная медицина — междисциплинарная область знаний, создаваемая для обеспечения высокой эффективности медицинских услуг [34]. Ее основной задачей в физиотерапии является установление профессионального контакта между врачом-физиотерапевтом и научными работниками, занимающимися исследованиями и разработкой аппаратуры в области физической медицины, с целью активного переноса (трансляции) результатов науки в практику. Ведущей тенденцией развития трансляционных исследований должно быть обеспечение непрерывности процесса генерации и внедрения инноваций [35].

Как и трансляционная медицина вообще, **трансляционная физиотерапия** должна включать следующие фазы: первая фаза — научные исследования, направленные на разработку новых методов и аппаратуры физической терапии; вторая — клиническая оценка эффективности и безопасности разработанной технологии (метода); третья фаза — принятие решения о перспективности и целесообразности использования метода в практической физиотерапии. Следует

признать, что в силу различных причин это перспективное направление пока остается вне внимания организаторов здравоохранения и в республике не развивается.

Многие эксперты среди основных трендов развития медицинской науки называют **прецизионную (точную) медицину**. Это новое понятие (*precision medicine*) объединяет персонализированную, трансляционную и превентивную медицину. Определяют прецизионную медицину как подход к лечению и предотвращению заболевания в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных генетических вариантов, окружающей среды и образа жизни. По сути, принимается новый подход: переход к новой модели здравоохранения — от лечения болезни к управлению здоровьем [36]. В разработке этого направления весьма существенная роль принадлежит физическим факторам, в том числе и физической терапии. Это прежде всего исследования по физиогенетике, таргетной доставке лекарств, физио-профилактическим методам и др.

### Заключение

Физиотерапия теснейшим образом связана со многими другими науками (физика, биофизика, физиология, медицина, радиоэлектроника и др.), и это во многом определяет ее постоянное развитие и совершенствование. Еще С. А. Бруштейн, один из основоположников отечественной физиотерапии, подчеркивал, что «небывалый прогресс физико-химических наук, открывающий нам все новые и новые перспективы по использованию для лечения болезней сил природы, и головокружительные успехи техники, подчиняющей эти силы человеку, дают гарантию того, что физиотерапия будет продолжать обогащаться все новыми и новыми методами и область ее применения будет неизбежно расширяться». Эта важная для прогресса любой науки междисциплинарная связь сохраняется в физиотерапии и сегодня, определяя основные тенденции и успехи ее развития в XXI веке. И поэтому, вне сомнения, научный прогресс, прежде всего в физике и технике, приведет к появлению новых физических методов лечения, использующих новые виды энергии и способы их отдельного и сочетанного применения. Вместе с тем, поскольку современная физиотерапия располагает огромным арсеналом физических методов лечения, в ближайшие

годы, как отмечено в статье, основное внимание будет уделено расширению использования и совершенствованию уже известных методов, прежде всего их оптимизации, сочетанию с другими лечебными средствами, уточнению показаний к применению, их биосинхронизации и биоуправлению. Наибольшее внимание, как мы полагаем, будет уделено таким методам и направлениям, как транскраниальная и симультанная физиотерапия, физиофармакотерапия, нанофизиотерапия и др. Тем самым мы приблизимся к выполнению завета одного из организаторов отечественного (советского) здравоохранения З. П. Соловьева «...основной курс, который должен быть взят лечебной медициной — это курс на широкое использование физических методов лечения. Поставить человека как можно ближе к природе — этому громадному резерву лечебных средств — вот благородная задача».

#### Контактная информация:

Улащик Владимир Сергеевич — гл. научн. сотр., профессор.  
Институт физиологии НАН Беларуси.  
220072, г. Минск, ул. Академическая, 28;  
сп. тел. +375 17 332-16-00.

Конфликт интересов отсутствует.

### REFERENCES

1. Bogolyubov V. M., Ponomarenko G. N. *General Physiotherapy*. M.-SPb.: OOO SLL; 1998. 480 s. (in Russian)
2. Gunther R., Jantsch H. *Physikalische Medizin*. Berlin: Springer-Verlag; 1986. 436 s.
3. Pasyukov E. I. *General Physiotherapy*. M.: Meditsina; 1969. 352 s. (in Russian)
4. Ulashchik V. S., Lukomskiy I. V. *General Physiotherapy*. Minsk: Knizhnyy dom; 2004. 512 s. (in Russian)
5. Mika T., Kasprzak W. *Fizykoterapia*. Warszawa: PZWL; 2004. 447 s.
6. Ulashchik V. S. *Elements of Molecular Physiotherapy*. Minsk: Bel. navuka; 2014. 257 s. (in Russian)
7. Ulashchik V. S. *Physiopharmacotherapy as a direction in treatment, prophylaxis and rehabilitation*. *Vopr. kurortol., fizioterapii i lechebnoy fiz. kultury*. 2013; 3: 3—11. (in Russian)
8. Komarova L. A., Egorova G. I. *Combined Methods of Apparatus Physiotherapy and Balneotherapy*. SPb.: Iz-vo SPb MAPO; 1994. 223 s. (in Russian)
9. Bogolyubov V. M., Ulashchik V. S. *Combination and balance of therapeutic physical factors*. *Fizioterapiya, balneoterapiya i rehabilitatsiya*. 2004; 5: 39—46. (in Russian)
10. Ulashchik V. S. *Physiotherapy. The Newest Methods and Technologies: Reference manual*. Minsk: Knizhnyy Dom; 2013. 448 s. (in Russian)
11. Kobayasi N. *Introduction to Nanotechnology*. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2008. 134 s. (in Russian)
12. Ulashchik V. S. *Prospects for using nanotechnology in physiotherapy*. *Zdravookhranenie*. 2009; 6: 29—34. (in Russian)

13. Menshutina N. V. *Introduction to Nanotechnology*. Kaluga: Izd-vo nauch. lit. N.F. Bochkarevoy; 2006. 132 s. (in Russian)
14. Kashevsky B. E., Agabekov V. E., Kashevsky S. B., et al. *Study of cobalt ferrite nanosuspensions for low-frequency ferromagnetic hyperthermia*. *Particuology*. 2008; 6: 322—33.
15. Hirsch L. R., Halas N. J., West J. L. *Whole-blood immunoassay facilitated by gold nanoshell-conjugate antibodies*. *Methods Mol. Biol.* 2005; 303: 101—11.
16. West J. L., Halas N. J. *Engineered nanomaterials for biophotonics applications: improving sensing, imaging, and therapeutics*. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2003; 5: 285—92.
17. *Efferent Therapy / Pod red. i pri uchastii A. L. Kostyuchenko*. SPb.: Foliant; 2003. 432 s. (in Russian)
18. Lazarev A. I., Siplivyy G. V., Kukareka A. V., Siplivaya L. E. *Influence of ultraviolet irradiation and magnetic field on the immunobiological effects of antibiotics immobilized in cellular carriers*. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2008; 145(6): 663—7. (in Russian)
19. Dedov. I. I., Tuteliyan V. A. *Resolution of the XXVIII (91st) session of the General Meeting of the Russian Academy of Medical Sciences «Cellular Technologies and Regenerative Medicine»* In: *Vestnik RAMN*. 2013; 9: 4—6. (in Russian)
20. Ulashchik V. S. *Stem cells and physiotherapy*. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. 2017; 15(1): 77—84. (in Russian)
21. Ulashchik V. S. *Biomedical foundations of transcranial electrotherapy*. *Novosti med.-biol. nauk*. 2009; 4: 120—8. (in Russian)
22. Ponomarenko G. N., Bolotova N. V., Raygorodskiy Yu. M. *Transcranial Magnetic Therapy*. SPb.: Chelovek; 2016. 152 s. (in Russian)
23. Ulashchik V. S. *Transdermal Injection of Medicinal Substances and Physical Factors: Tradition and Innovation*. Minsk: Bel. navuka; 2017. 266 s. (in Russian)
24. Kisten O. V., Yevstigneyev V. V. *Transcranial Magnetic Stimulation in Epileptology*. Vilnyus: Grafija; 2013: 368 s. (in Russian)
25. Gimranov R. F. *Transcranial Magnetic Stimulation*. M.: Allana; 2002. 163 s. (in Russian)
26. Krishnan G. *Skin Penetration Enhancement Techniques Have Been Developed to Improve*. Curtin University. School of Pharmacy; 2011. 241 p.
27. Ulashchik V. S. *On some modern trends in medicine*. *Novosti med.-biol. nauk*. 2013; 7(2): 182—95. (in Russian)
28. Manak N. A. *Personalized and translational medicine: new approaches to treatment*. *Zdravookhranenie*. 2014; 9: 41—5. (in Russian)
29. Ponomarenko G. N. *Current Issues of Physiotherapy*. SPb.; 2010. 238 s. (in Russian)
30. Ponomarenko G. N. *Physiogenetics. Genotypic Basis of Physiotherapy*. SPb.: IITs Baltika; 2005. 160 s. (in Russian)
31. Krysyuk O. B., Ponomarenko G. N., Obrezan A. G. *Personalized Laser Therapy in Cardiology*. SPb.: IITs Baltika; 2006. 176 s. (in Russian)
32. Ponomarenko G. N. *Evidence-Based Physiotherapy*. SPb.; 2011. 176 s. (in Russian)
33. Herbert R., Jamtvedt G., Mead J., Hagen K. *Practical Evidence-Based Physiotherapy / Ed. J. Chalmers*. Edinburg: Elsevier; 2005. 234 p.
34. Marincola F. M. *Translational medicine: a two-way road*. *J. Transl. Med.* 2003; 1(1):1—3.
35. Ponomarenko G. N. *The concept of translational medicine in physiotherapy and rehabilitation*. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya*. 2014; 3: 4—12. (in Russian)
36. Melerzanov A. *Trends of development of medical science in 2016 (based on the review of the University of California, San Francisco: author's translation and comments*. *Vrach*. 2016; 2: 2—3. (in Russian)

Послупила 24.10.17



А. З. СМОЛЕНСКИЙ, О. А. ЮДИНА

## ОСОБЕННОСТИ ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ МИОКАРДА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ОРТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА

Городское клиническое патологоанатомическое бюро Минска, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Улучшить предтрансплантационную диагностику патологии миокарда путем определения ее структуры, выявления клинико-морфологических особенностей в сердцах реципиентов, удаленных при трансплантации сердца (ТС).

**Материал и методы.** Проведено макро- и микроисследование 150 эксплантированных сердец и 50 сердец доноров со смертью мозга, не использованных для ТС.

**Результаты.** Выявлено расхождение клинического предтрансплантационного и патоморфологического диагнозов в 25,3% случаев (38 из 150). Наибольшую трудность в диагностике представлял постмиокардитический кардиосклероз (ПМКС), который расценивался как дилатационная кардиомиопатия в 20 (21,7%) случаях, ишемическая кардиомиопатия в 4 (8,7%) и был верно диагностирован в 1 (4%) случае. Также затруднена дифференциальная диагностика заболеваний, представленных конечными стадиями хронической ревматической болезни сердца и миокардитами: не распознано 10 (6,7%) случаев. Выявлены макроскопические особенности: увеличение толщины межжелудочковой перегородки и периметра трикуспидального клапана при ПМКС. Установлено несоответствие диагнозов у 22,6% пациентов (12 из 53), которым выполнялись оперативные вмешательства на дотрансплантационном этапе, основными недиагностированными заболеваниями явились ПМКС — 6 (50%) случаев и гигантоклеточный миокардит — 2 (16,7%) случая.

**Заключение.** Имеет место сложность прижизненной диагностики терминальной стадии сердечной недостаточности с дилатацией полостей сердца, в ряде случаев являющейся значимой (миокардиты и ПМКС) для последующего ведения пациентов и оценки результатов эндомиокардиальной биопсии с решением вопроса о наличии отторжения или рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** трансплантация сердца, морфологическое исследование сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатия.

**Objective.** To improve the pre-transplantation myocardial pathology diagnosis by determining its structure and identifying the recipient's explanted heart clinical and morphological features after the heart transplantation (HT) and comparing the findings.

**Materials and methods.** 150 hearts explanted in HT and 50 donor hearts with brain death not used for HT were studied in macro- and micro-investigations.

**Results.** A discrepancy in the clinical pre-transplantation diagnosis and the pathomorphologic one was found in 25.3% (38 of 150). It was most difficult to diagnose clinically postmyocardic cardiosclerosis (PMCS) which was regarded as dilated cardiomyopathy (DCMP) in 20 (21.7%) cases, as ischaemic cardiomyopathy (ICMP) in 4 (8.7%) cases and was diagnosed correctly in 1 (4%) case. Differential diagnosis of the diseases represented by chronic rheumatic heart disease (CRHD) and myocarditis terminal stages was also difficult: 10 (6.7%) cases had not been recognized. The following macroscopic features were identified in PMCS: thickened interventricular septums and increased tricuspid valve perimeters. The diagnoses were inconsistent in 22.6% of patients (12 of 53) who underwent surgeries at the preoperative stage the main unidentified diseases being PMCS (6 cases, or 50%) and giant cell myocarditis (2 cases, or 16.7%).

**Conclusion.** The pre-transplantation diagnosis of the terminal heart failure with cardiac dilation in some cases being significant (myocarditis and PMCS) for the subsequent management and the endomyocardial biopsy evaluation for making decision on whether there is a rejection or a disease recurrence is rather difficult.

**Key words:** heart transplantation, heart morphology, cardiac failure, cardiomyopathy.

HEALTHCARE. 2018; 1: 16—21.

SPECIFIC FEATURES OF PRE-TRANSPLANTATION MYOCARDIAL PATHOLOGY IN PATIENTS UNDERGONE HEART TRANSPLANTATIONS

A. Z. Smolensky, O. A. Yudina

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой состояние, связанное с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке, которое является

серьезной проблемой здравоохранения во всем мире: страдают более 23 млн человек и эта цифра неуклонно растет. ХСН также является большой экономической проблемой: так, эконо-



номике США заболевание ежегодно обходится в 30 млрд долларов. Около половины лиц с ХСН умирают в течение 5 лет после установления диагноза [1].

Для пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности (СН) трансплантация сердца (ТС) является единственным методом лечения. Достижения в области иммуносупрессии, профилактики реакций отторжения и инфекций преобразовали то, что когда-то считалось экспериментом, в обычное вмешательство, доступное во всем мире. Сегодня ТС не только продлевает жизнь больным, но и восстанавливает ее качество [2].

Правильно поставленный диагноз пациентам с терминальной СН очень важен для определения прогноза и выбора методов лечения. Имеющиеся в арсенале кардиологов методы лабораторной и инструментальной диагностики позволяют в большинстве случаев установить правильный диагноз. Важным при установлении причины СН является морфологическое исследование эксплантированного сердца (ЭС), которое позволяет достоверно определить этиологию заболевания, явившегося показанием к ТС.

Своевременно подтвержденный диагноз кардиомиопатии (КМП), развившейся в исходе миокардита, может уберечь человека от ТС, так как в большинстве случаев данная форма дисфункции миокарда может иметь положительную динамику на фоне консервативной терапии. В большинстве случаев морфологическое исследование позволяет лишь уточнить или подтвердить данные клинических исследований, но иногда является единственным методом, позволяющим установить характер заболевания. Морфологическое исследование ЭС выявляет ошибки и недостатки клинического исследования сердца, а также уточняет прогноз заболевания для пациента. Часто при морфологическом исследовании обнаруживается несоответствие между установленным до ТС клиническим диагнозом и патоморфологическим [7, 8]. В большинстве случаев это не оказывает существенного влияния на тактику ведения пациента и прогноз [3]. Однако такие заболевания, как миокардиты, саркоидоз и амилоидоз, могут рецидивировать в пересаженном сердце, и предоставление соответствующей информации клиницистам необходимо для изменения тактики ведения пациентов [4]. В отечественной

литературе не найдено исследований, посвященных анализу и сопоставлению патологии сердца до и после трансплантации.

Целью работы явилось улучшение предтрансплантационной диагностики путем определения структуры предтрансплантационной патологии, выявления морфологических особенностей в ЭС реципиентов, а также сопоставление полученных данных с клиническими диагнозами, которые явились показанием к ТС.

### Материал и методы

На базе РНПЦ «Кардиология» с февраля 2009 г. по сентябрь 2014 г. 150 пациентам выполнено 150 ТС и 2 ретрансплантации сердца. Для сравнительного исследования отобраны 133 реципиента, которые были разделены на три группы: пациенты с дилатационной КМП (ДКМП) (71 пациент, возраст  $43,4 \pm 13,2$  года), ишемической КМП (ИКМП) (37 пациентов, возраст  $54,8 \pm 7,5$  года) и постмиокардическим кардиосклерозом (ПМКС) (25 пациентов, возраст  $37 \pm 14,5$  года). Группу сравнения составили 50 трупных доноров сердца (возраст  $33,5 \pm 6,2$  года), не страдавших сердечно-сосудистой патологией, причиной смерти которых стала черепно-мозговая травма или нарушение мозгового кровообращения. Сердца фиксировали в 10% нейтральном формалине. При макроскопическом исследовании сердец изучали следующие параметры: массу, поперечный размер на уровне задней предсердно-желудочковой борозды, продольный размер от середины задней предсердно-желудочковой борозды до верхушки. При вскрытии сердца определяли: периметр колец трикуспидального (ТК), митрального (МК), легочного (ЛК) и аортального клапанов (АоК), толщину стенок левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ) (определяли в верхней трети нижней стенки), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП). Для гистологического исследования брали кусочки миокарда ПЖ, ЛЖ, МЖП, папиллярных мышц, клапанов, коронарных артерий. Материал обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, красителем MSB. Этиологию сердечной недостаточности устанавливали после детального макро- и микроскопического исследования. Из историй болезней получены демографические данные, клинический диагноз, а также информация о проведенных до ТС

хирургических манипуляциях. Статистическую обработку данных проводили при помощи табличного процессора Microsoft Excel и программного пакета для статистического анализа STATISTICA 10.

### Результаты и обсуждение

ТС чаще выполняли мужчинам, чем женщинам (130 (86,7%) и 20 (13,3%) соответственно). Средний возраст реципиентов составил  $45,7 \pm 13,7$  года (мужчин —  $47,0 \pm 12,8$  года, женщин —  $37 \pm 16,4$  года, минимальный возраст — 10 лет, максимальный — 66 лет). Большая часть (72%) реципиентов была в возрасте от 30 до 59 лет. Различные инвазивные вмешательства как «мост» к ТС имели место у 53 (35,3%) реципиентов (табл. 1). При ДКМП чаще

выполнялись клапанные коррекции (КК) (пластика и протезирование) и установка поддерживающих устройств (ПУ). При ИКМП — коронарное шунтирование (КШ) и стентирование, КК и установка ПУ, при ПМКС — КК и установка ПУ.

После морфологического исследования спектр сердечной патологии претерпел изменения как в сторону увеличения количества нозологий, так и в сторону изменения их соотношения (табл. 2). Самый частый направительный диагноз «ДКМП» подтвержден морфологически лишь в 66 (71,7%) случаях, «ИКМП» — в 34 (73,8%). Выявлены новые нозологические формы, такие как ПМКС, ГМК и лимфоцитарный миокардит (ЛМК), которые не были диагностированы клинически. Клиническими «масками» для миокардитов были ДКМП (2 случая) и ИКМП

Таблица 1

#### Структура инвазивных вмешательств у реципиентов на дотрансплантационном этапе

Патология	Вид оперативного вмешательства		
	КК	ПУ	КШ и стентирование
ДКМП	16 (37,1%)	8 (40%)	—
ИКМП	14 (32,5%)	8 (40%)	14 (87,5%)
ПМКС	7 (16,3%)	3 (15%)	1 (6,25%)
ГМК	2 (4,7%)	1 (5%)	—
ОИМ	2 (4,7%)	—	—
Порок клапанов	2 (4,7%)	—	1 (6,25%)
Всего...	43 (100%)	20 (100%)	16 (100%)

Примечание. ГМК — гигантоклеточный миокард; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

Таблица 2

#### Характеристика клинических диагнозов, установленных на дотрансплантационном этапе, и патоморфологических диагнозов, установленных после ТС

Клинический диагноз	Абс. (%)	Морфологический диагноз	Абс. (%)
ДКМП	92 (61,3)	ДКМП	66 (71,7)
		ПМКС	20 (21,7)
		ИКМП	3 (3,3)
		ХРБС	1 (1,1)
		ГМК	1 (1,1)
		ЛМК	1 (1,1)
ИКМП	46 (30,7)	ИКМП	34 (73,8)
		ДКМП	4 (8,7)
		ПМКС	4 (8,7)
		ЛМК	1 (2,2)
		Кальциноз Аок	1 (2,2)
		ХРБС	1 (2,2)
		ГМК	1 (2,2)
ХРБС	3 (2,0)	ХРБС	3 (100)
Уремическая КМП	2 (1,3)	Уремическая КМП	2 (100)
Инфаркт миокарда	2 (1,3)	ОИМ	2 (100)
ПМКС	1 (0,7)	ПМКС	1 (100)
Опухоль	2 (1,3)	Лейомиома	1 (50)
		Лимфома	1 (50)
АКМП	1 (0,7)	АДПЖ	1 (100)
Дисгормональная КМП	1 (0,7)	Дисгормональная ДКМП	1 (100)

Примечание. ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца; АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка.

(2 случая). Расхождение дооперационных клинических диагнозов и послеоперационных морфологических диагнозов имело место в 38 (25,3%) случаях.

Установлено несовпадение диагнозов у 22,6% пациентов (12 из 53), которым на дооперационном этапе выполнялись оперативные вмешательства. В 6 (50%) случаях направительный диагноз «ДКМП» был изменен на «ПМКС». Во всех этих случаях пациентам выполнялись КК, в 2 случаях дополненные установкой ПУ. В 2 (16,8%) случаях направительные диагнозы «ДКМП» и «ИКМП» были изменены на «ГМК» (выполнялись КК и установка ПУ). По 1 (8,3%) случаю были изменены диагнозы с «ИКМП» на «ПМКС» (выполнялась КК, установка ПУ и КШ), с «ДКМП» на «ИКМП» (КК и КШ), с «ИКМП» на «ДКМП» (КК) и с «ИКМП» на порок клапана (КК и КШ).

Сравнивали анатомические особенности сердец в исследуемых группах (табл. 3). Характерной особенностью ДКМП было расширение камер сердца различной степени выраженности, толщина стенки ЛЖ была различной: от истончения (0,8 см) до резкой гипертрофии (2,4 см), установлена слабая статистически значимая связь размера полости желудочка и толщины стенки ( $r=0,12$ ;  $p<0,05$ ). В 23 (71,8%) случаях имело место расширение фиброзного кольца МК, в 15 (42,8%) — расширение фиброзного кольца ТК. В 5 (7,2%) случаях отмечен крупноочаговый кардиосклероз, но ему не сопутствовала патология коронарных артерий. Напротив, в 10 (14,4%) случаях при наличии атеросклеротического процесса, иногда с выраженным стенозом по меньшей мере в одном из сегментов одной из крупных коронарных артерий, крупно-

очаговый кардиосклероз отсутствовал. Сердце в 43 (61,4%) случаях имело округлую форму, приближающуюся к шаровидной за счет закругления верхушки. Морфология сердца при ИКМП характеризовалась выраженным атеросклеротическим процессом в крупных коронарных артериях со значительным их стенозом, а также крупноочаговым (постинфарктным) кардиосклерозом с формированием аневризм ЛЖ и/или МЖП в 13 (35%) случаях. Необходимо отметить, что верхушка сердца при ИКМП не была закруглена. Анатомические изменения сердца при ПМКС не отличались от таковых при ДКМП, что говорит о невозможности отличить эти процессы друг от друга без дополнительного гистологического исследования.

Установлены достоверные различия между исследуемой и контрольной группой по таким параметрам, как масса сердца, толщина стенок желудочков и МЖП, периметр клапанных отверстий, вертикальный и горизонтальный размеры ( $p<0,05$ ) (см. табл. 3). Внутри исследуемых групп большинство параметров не отличались друг от друга. Отмечалось увеличение толщины МЖП при ПМКС ( $1,7\pm 0,3$  см) по сравнению с ДКМП и ИКМП (по  $1,4\pm 0,4$  см,  $p<0,05$ ), также периметр ТК при ПМКС ( $13,2\pm 1,6$  см) был больше такового при ИКМП ( $11,9\pm 2,3$  см,  $p<0,05$ ). Вертикальный размер сердца в исследуемых и контрольной группах достоверно не отличался. Проведено сравнение массы сердца в исследуемых группах при выполнении клапанных коррекций (пластика колец и протезирование клапанов) и имплантации ПУ желудочков. Не выявлены достоверные различия в массе сердец в исследуемых группах при отсутствии хирургических вмешательств,

Таблица 3

## Характеристика анатомических особенностей сердец в исследуемых группах

Показатель	ДКМП	ИКМП	ПМКС	Контроль
Масса, г	551,3±149,8*	539,3±91,8*	577,8±131,7*	357,2±45,4
Толщина ЛЖ, см	1,4±0,4	1,3±0,3	1,4±0,5*	1,25±0,5
Толщина МЖП, см	1,4±0,4**	1,4±0,4**	1,7±0,3**	1,35±0,2
Толщина ГЖ, см	0,6±0,3*	0,6±0,3*	0,5±0,1	0,3±0,05
Периметр МК, см	10,9±1,9*	11±1,9*	11,9±2,4*	9,6±0,8
Периметр ТК, см	12,2±1,8	11,9±2,3**,**	13,2±1,6**,**	10,5±1,0
Периметр Аок, см	7,2±1,1	7,3±0,7	7,2±1,0	—
Периметр ЛК, см	7,6±1,2	7,7±1,1	7,3±0,5	—
Горизонтальный размер	13,7±2,3*	13,2±1,7*	13,4±2,0*	10,6±1,1
Вертикальный размер	12,0±1,8*	11,5±1,9*	11,1±2,3*	11,7±1,0

\* $p<0,05$  по сравнению с группой контроля, \*\* $p<0,05$  между отмеченными группами. Данные приведены в средних значениях ± стандартное отклонение. Распределение величин соответствовало нормальному.

а также при выполнении клапанных коррекций. Отмечалось достоверное уменьшение массы сердца при использовании ПУ при ДКМП ( $485,7 \pm 163,9$  г против  $536,7 \pm 132$  г,  $p < 0,05$ ).

У 7 (10%) пациентов с диагнозом «ДКМП», у 3 (12%) пациентов с «ПМКС» и у 1 (2,7%) с «ИКМП» вид, масса сердца, размеры камер и толщина стенок находились в пределах нормальных значений. Такой же вид имело сердце пациентки с дисгормональной ДКМП.

ДКМП это самая частая КМП, характеризующаяся дилатацией и нарушением сократимости одного или обоих желудочков, которая может возникнуть в любом возрасте [5]. Для постановки диагноза первичной ДКМП очень важна клиническая информация, включающая данные о наличии других, особенно системных заболеваний, и исключение поражения клапанов сердца, ИБС и системной артериальной гипертензии. Наследственные ДКМП составляют приблизительно 20—48% от всех ДКМП. Наследственные и приобретенные формы ДКМП клинически и морфологически не отличаются друг от друга [6]. С позиций клинического ведения пациента с СН очень важно установление причины КМП, поскольку диагностические ошибки могут повлиять на развитие заболевания и прогноз у таких пациентов.

Большой интерес представляет сопоставление клинических диагнозов, явившихся поводом для ТС, и данных морфологического исследования ЭС. Это является важным в тех случаях, когда установленный диагноз влечет за собой изменение тактики ведения пациентов и изменяет прогноз. Выявленная нами частота расхождения диагнозов составила 25,3%. А. Angelini и соавт. на материале 257 пациентов выявили частоту расхождения в 8%, где у 126 пациентов с клиническим диагнозом «ДКМП» несовпадение отмечалось в 12% случаев, у 87 пациентов с диагнозом «ИКМП» несовпадение имело место в 5% случаев [7]. А. Luk и соавт. сообщили о частом расхождении в 46% ( $n=152$ ) и отметили, что большинству пациентов до операции не выполнялась диагностическая эндомикардиальная биопсия (ЭМБ), что во многих случаях могло бы привести к постановке правильного диагноза [8]. В нашем исследовании самым частым нераспознанным заболеванием явился ПМКС, который чаще всего расценивали как ДКМП. Необходимо отметить, что, поскольку между установлением диагноза и вклю-

чением пациента в лист ожидания, а также собственно ТС может пройти значительное время, есть вероятность, что выполненная в то время ЭМБ способствовала бы выявлению миокардита в активной фазе, что позволило бы провести пациенту соответствующее лечение и значительно отсрочить или избежать ТС.

ПУ желудочков играют очень важную роль в качестве «моста» перед ТС у пациентов с СН, уменьшая или ослабляя многие структурные и функциональные изменения миокарда, нормализуя гемодинамику и уменьшая дисфункцию миокарда. У некоторых пациентов этот процесс обратного ремоделирования может приводить к восстановлению сократительной функции ЛЖ до такой степени, что устройство можно извлечь без необходимости ТС [9]. М. А. Simon и соавт. установили уменьшение объема ЛЖ через 30 сут и более после установки ПУ ЛЖ до уровня, составлявшего около половины разницы между нормой и объемом при медицинской поддержке, причем эффекты применения ПУ ЛЖ у пациентов с ИКМП и ДКМП оказались схожими [10]. Е. А. Rose и соавт., сравнивая пациентов с ПУ и медикаментозной поддержкой, отметили снижение смертности на 48% у пациентов с ПУ, несмотря на увеличение частоты осложнений, ассоциированных с ними. У пациентов с неишемической КМП без значительной дилатации ЛЖ на момент установки ПУ в 32% случаев имело место восстановление функции миокарда, достаточное для удаления устройства. В большинстве этих случаев наблюдалось восстановление сердечной функции в течение длительного периода времени. При выраженной дилатации ЛЖ восстановление функции сердца не наблюдалось [11]. В нашем исследовании выявлено достоверное уменьшение массы сердца у пациентов с ДКМП при использовании ПУ.

В 1985 г. А. Keren и соавт. впервые описали особый вариант ДКМП, который клинически характеризовался признаками застойной СН с минимальной дилатацией камер (ДКМП со слабой дилатацией камер), который может составлять до 31% от всех случаев ДКМП [13]. В нашем исследовании у 7 (10%) пациентов с диагнозом «ДКМП» вид, масса сердца, размеры камер и толщина стенок находились в пределах нормальных значений, что говорит о том, что терминальная ДКМП может развиваться без значительного расширения желудочков. Также

минимальные изменения сердца наблюдались у 3 (12%) пациентов с ПМКС.

Выявлено по 2 (1,3%) случая ГМК и ЛМК. Клинически миокардит может проявляться в очень широком диапазоне: от латентных форм до острой СН и внезапной сердечной смерти. ГМК представляет собой быстро прогрессирующее состояние, которое при отсутствии лечения приводит к летальному исходу в течение нескольких недель и месяцев. Заболевание можно выявить при помощи ЭМБ, что очень важно, поскольку оно чувствительно к иммуносупрессивной терапии [12].

### Выводы

1. На дотрансплантационном этапе имеются сложности диагностики некоторых заболеваний сердца, в особенности постмиокардического кардиосклероза и миокардитов.

2. Только морфологическое исследование эксплантированного сердца позволяет достоверно установить характер патологии, явившейся причиной развития сердечной недостаточности.

3. Правильная диагностика заболевания на дотрансплантационном этапе в некоторых случаях позволяет изменить и/или продлить консервативную терапию и отсрочить, а, возможно, и предотвратить выполнение трансплантации сердца.

4. Такие заболевания, как миокардиты и постмиокардический кардиосклероз, крайне сложно диагностировать без морфологического исследования, что достигается выполнением эндокардиальной биопсии.

5. Выявление заболеваний, способных рецидивировать в пересаженном сердце, позволяет оценить вероятность рецидива и информировать клиницистов и пациента.

#### Контактная информация:

Смоленский Андрей Зенонович — врач-патологоанатом.  
Городское клиническое патологоанатомическое бюро.  
220045, г. Минск, ул. Семашко, 8/8; сл. тел. +375 29 564-54-69.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. А. Ю.  
Сбор и обработка материала: А. З. С.  
Статистическая обработка данных: А. З. С.  
Написание текста: А. З. С.  
Редактирование: О. А. Ю.

Конфликт интересов отсутствует.

### REFERENCES

1. Mozzafarian D., Benjamin E. J., Go A. S., et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133: e38—e360.
2. Ostrovskiy Yu. P., Ostrovskiy A. Yu., Koliadko M. G. Heart transplantation. *Cardiologiya v Belarusi*. 2009; 2(3): 31—44. (in Russian)
3. Murphy L., Pinney S. P. Clinical outcomes following heart transplantation. *M. Sinai J. Med.* 2012; 79(3): 317—29.
4. Blauwet L. A., Cooper L. T. Idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis. *Heart Fail. Rev.* 2013; 18(6): 733—46.
5. Luk A., Ahn E., Soor G. S., Butany J. Dilated cardiomyopathy: a review. *J. Clin. Pathol.* 2009; 62(3): 219—25.
6. Jefferies J. L., Towbin J. A. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2010; 375(9716): 752—62.
7. Angelini A., Boffa G. M., Livi U., et al. Discordance between pre and post cardiac transplant diagnosis: implications for pre- and postoperative decision making. *Cardiovasc. Pathol.* 1999; 8(1): 17—23.
8. Luk A., Metawe M., Ahn E., et al. Do clinical diagnoses correlate with pathological diagnoses in cardiac transplant patients? The importance of endomyocardial biopsy. *Can. J. Cardiol.* 2009; 25(2): e48—e54.
9. Hetzer R., Muller J. H., Weng Y. G., et al. Midterm follow-up of patients who underwent removal of a left ventricular assist device after cardiac recovery from end-stage dilated cardiomyopathy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 120(5): 843—53.
10. Simon M. A., Primack B. A., Teuteberg J., et al. Left ventricular remodeling and myocardial recovery on mechanical circulatory support. *J. Cardiac Fail.* 2010; 16(2): 99—105.
11. Rose E. A., Gelijns A. C., Moskowitz A. J., et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(20): 1435—43.
12. Cooper L. T., Berry G. J., Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis — natural history and treatment. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336(26): 1860—6.
13. Keren A., Billingham M. E., Weintraub D., et al. Mildly dilated congestive cardiomyopathy. *Circulation*. 1985; 72: 302—9.

Поступила 06.09.17.



<sup>1,2</sup>А. В. ДАВЫДОВ, <sup>2</sup>Л. П. ТИТОВ, <sup>2</sup>А. Н. ХАРХАЛЬ, <sup>3</sup>Н. Л. КЛЮЙКО, <sup>4</sup>В. Г. БАРАУЛЯ, <sup>5</sup>Т. А. РОГАЧЕВА

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ШТАММОВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С МЕНИНГИТОМ

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь,  
<sup>3</sup>Городская детская инфекционная клиническая больница Минска, Минск, Беларусь,  
<sup>4</sup>Минский городской центр гигиены и эпидемиологи, Минск, Беларусь,  
<sup>5</sup>Городская клиническая инфекционная больница Минска, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Изучение *in vitro* активности антибиотиков в отношении штаммов пневмококка, выделенных от пациентов с менингитом, а также оценка уровней и профилей резистентности, анализ возможностей применения разных классов антибиотиков для терапии.

**Материал и методы.** С помощью референтного метода микроразведений в бульоне Мюллера — Хинтона исследована фенотипическая резистентность 19 штаммов пневмококка, выделенных в Беларуси от пациентов с внебольничным менингитом в 2013—2016 гг.; интерпретацию результатов осуществляли с использованием критериев CLSI 2017.

**Результаты.** Исследованная популяция пневмококка характеризуется крайне высокими уровнями клинически нечувствительных штаммов к бензилпенициллину (63,2%), макролидам (63,2%), тетрациклинам (52,7%), ингибиторам синтеза фолиевой кислоты (63,2%), повышенными уровнями — к цефалоспорином III—IV поколения и карбапенемам (32—37%), линкозамидам (47,4%), амфениколам (10,5%) и полной клинической чувствительностью к фторхинолонам, ансамицинам, гликопептидам и оксазолидинонам. Штаммы с природной чувствительностью к антибиотикам встречались редко (21,1%), а мульти- и чрезвычайно резистентные штаммы — с частотой 63,2% и 31,6% соответственно, подавляющее большинство их (92—100%) относились к «педиатрическим» и вакцинальным серотипам (19F, 6A/6B, 14, 23F).

**Заключение.** Столь широкое распространение менингеальных пневмококков с резистентностью к бензилпенициллину не характерно как для большинства регионов мира, так и не отмечалось ранее в Беларуси, как и не встречались резистентные к цефалоспорином III—IV поколения и карбапенемам штаммы. На сегодняшний день следует признать Беларусь регионом с высоким уровнем резистентности пневмококка к пенициллину, где весьма часто выявляются штаммы, устойчивые к цефалоспорином III—IV поколения и карбапенемам. Данные сведения необходимо использовать для коррекции национальных протоколов лечения пациентов с инфекциями центральной нервной системы. Клиницистам необходимо проявлять максимальную настороженность при терапии пневмококкового бактериального менингита и других инвазивных форм пневмококковой инфекции бета-лактамами антибиотиками.

**Ключевые слова:** пневмококк, пневмококковая инфекция, *Streptococcus pneumoniae*, пневмококковый менингит, минимальная подавляющая концентрация, резистентность к антибиотикам, цефтриаксон, пенициллин.

**Objective.** To study *in vitro* activity of antibiotics against pneumococcus strains isolated from patients with meningitis, to assess the resistance rates and resistance profiles, to analyze the usage opportunities of different classes of antibiotics for treatment.

**Materials and methods.** Examination of phenotypic resistance of 19 pneumococcus strains isolated from patients with community-acquired meningitis during 2013—2016 in Belarus broth microdilutions reference method have been used. Results interpretation have been performed according to CLSI 2017 criteria.

**Results.** Analyzed pneumococcus population is characterized by extremely high rates of clinically not susceptible strains to benzylpenicillin (63.2%), macrolides (63.2%), tetracyclines (52.7%), folate pathway inhibitors (63.2%), by evaluated rates — to III—IV generation cephalosporins and carbapenems (32—37%), lincosamides (47.4%), phenicols (10.5%) and by absolute clinical susceptibility to fluoroquinolones, ansamycins, glycopeptides and oxazolidinones. Strains with natural antibiotic susceptibility were rare (21.1%), while XDR and MDR strains ranged from 31.6% to 36.2% and mostly (92—100%) belonged to “pediatric” and vaccine serotypes (19F, 6A/6B, 14 and 23F).

**Conclusions.** Such a wide circulation of penicillin resistant meningeal pneumococcal strains is not common for most regions of the world and haven't been observed in Belarus earlier. Resistant to III—IV generation cephalosporins and carbapenems strains haven't been described in Belarus as well. For today Belarus should be considered as a region with high level of *S. pneumoniae* penicillin resistance with frequent circulation of strains with resistance to III—IV generation cephalosporins and carbapenems. These findings should be used for correction of national guidelines for treatment the patients with central nervous system infections. Clinicians should demonstrate highest clinical suspicion during beta-lactams treatment of pneumococcal bacterial meningitis and other invasive forms of pneumococcal infection.

**Key words:** pneumococcus, pneumococcal infection, *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal meningitis, minimum inhibitory concentration, resistance to antibiotics, ceftriaxone, penicillin.

HEALTHCARE. 2018; 1: 22—32.

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* STRAINS ISOLATED FROM PATIENTS WITH MENINGITIS

A. V. Davydov, L. P. Titov, A. N. Kharkhal, N. L. Klyuiko, V. G. Baraulya, T. A. Rogacheva

*Streptococcus pneumoniae* (пневмококк), открытый еще в 1881 г. G. Sternberg в США и L. Pasteur во Франции, до настоящего времени является основным возбудителем внебольничных бактериальных инфекций (менингит, пневмонии, бронхит, средний отит, синусит, бактериемия и сепсис) как у детей первых лет жизни, так и у взрослых [1]. Резистентность клинических штаммов пневмококка к используемым в терапии противомикробным препаратам впервые была выявлена в отношении оптохина еще в 1917 г., затем в 1939 г. — к сульфаниламидам, а в 1964—1965 гг. были выделены первые штаммы, резистентные к пенициллину и эритромицину [2]. В 70—80-е годы прошлого века резистентные к пенициллину, макролидам, ингибиторам синтеза фолиевой кислоты, тетрациклам и амфениколам пневмококки широко распространялись и стали основной причиной инфекционной заболеваемости и смертности людей. В результате массивного и повсеместного применения антибиотиков в популяциях *S. pneumoniae* сформировались мультирезистентные клоны, обладающие повышенной инвазивностью и фитнесом [3]. Резистентность пневмококка к фторхинолонам была описана значительно позже, однако, наряду с устойчивостью к пенициллинам и макролидам, в настоящее время она является серьезной проблемой здравоохранения [4]. Причиной появления таких клонов является не только адаптация и селекция резистентных форм под прессингом антибиотикотерапии, но и горизонтальный перенос генов резистентности посредством механизмов рекомбинации, которые имеют место в естественной нише пневмококка — верхних дыхательных путях человека. Источником этих генов преимущественно являются разнообразные родственные виды стрептококков, которые передают легко трансформируемому пневмококку как *core*-геномные, так и акцессорные детерминанты резистентности [5]. Несмотря на то что описано множество механизмов резистентности пневмококка, а опции терапии существуют даже для самых агрессивных штаммов, высокая летальность и скорость прогрессирования наиболее тяжелых форм пневмококковой инфекции (ПИ) вкупе с высокой

распространенностью менее тяжелых форм создают серьезные проблемы выбора антибиотиков для эмпирической и этиотропной терапии. В связи с этим локальные данные об антибиотикорезистентности циркулирующих среди населения региона и выделяемых от пациентов пневмококков имеют не только эпидемиологическую значимость с точки зрения отслеживания появления и распространения резистентных форм, но и клиническую, так как могут напрямую использоваться для составления и коррекции протоколов терапии ассоциированных с пневмококком инфекций [5].

Целью данного исследования являлось изучение *in vitro* активности антибиотиков в отношении штаммов пневмококка, выделенных от пациентов с менингитом, а также оценка уровней и профилей резистентности, анализ возможностей применения разных классов антибиотиков для терапии.

### Материал и методы

Материалом являлись 19 штаммов пневмококка, выделенных от пациентов в микробиологических лабораториях лечебно-профилактических учреждений страны с мая 2013 г. по декабрь 2016 г. и переданных в Республиканскую референс-лабораторию по диагностике инвазивных бактериальных заболеваний (лаборатория клинической и экспериментальной микробиологии РНПЦ эпидемиологии и микробиологии). Штаммы выделены из цереброспинальной жидкости (18/19, 94,7%) или крови (1/19, 5,3%) у пациентов (56% мужчин, 44% женщин) с внебольничными менингитом (14/19, 73,7%), менингоэнцефалитом (4/19, 21,0%) и абсцессом мозга (1/19, 5,3%) в возрасте 18 мес — 67 лет (средний — 31,2 года, межквартильный размах — 5—49,5 года).

Рейдентификацию изолятов проводили в соответствии с лабораторным руководством ВОЗ и CDC (Центры по контролю и профилактике заболеваний США) [6] на основании: микроскопии с окрашиванием по Граму, оценки морфологии колоний и гемолитической активности, отрицательной пробы на каталазу, чувствительности к оптохину, растворимости солями желчных кислот, а также молекулярно-генетического

обнаружения гена аутолизина (*lytA*), гена регуляции синтеза капсулы (*cpsA*), а также специфичных для отдельных серотипов фрагментов генов капсульного локуса с целью серотипирования по описанной ранее методике (рис. 1) [7, 8].

Определение фенотипической чувствительности к антибиотикам выполнялось в соответствии с методикой стандарта CLSI (Институт клинических и лабораторных стандартов, США) M07-A10:2015 и международного стандарта ISO 20776-1:2006, рекомендованного EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к противомикробным препаратам). Оба стандарта описывают единую референтную методику определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) путем серийных разведений субстанций антибиотиков в бульоне и инкубации бактерий в малых объемах (100 мкл). Данный метод является единственным валидированным методом определения количественных показателей фенотипической чувствительности пневмококка (МПК). В качестве питательной среды использовали сбалансированный по катионному составу бульон Мюллера — Хинтона с добавлением 5% лизированной крови лошади. Инокулюм, эквивалентный по мутности 0,5 стандарту МакФарланд, готовили путем прямой суспензии изоли-

рованных колоний чистых культур изолятов, культивированных на кровяном агаре с 5% кровью лошади в течение 18—20 ч. Целевая концентрация бактериальных клеток в бульоне составляла  $5 \cdot 10^5$  КОЕ/мл. Условия инкубации: атмосферный воздух, 20—24 ч, 35°C. Плоскодонные 96-луночные планшеты, содержащие ряды серийных двукратных разведений антибиотиков в бульоне в необходимом диапазоне концентраций, готовили заранее и хранили при  $-70^\circ\text{C}$ . Один из вариантов используемых планшетов на этапе учета результатов антибиотикочувствительности (после культивирования) представлен на рис. 2 (цв. вклейка). В качестве контрольных использовали штаммы *S. pneumoniae* как из международной коллекции — ATCC 49619, так и полученные в рамках программы контроля качества проекта CAESAR (Сеть по эпиднадзору за устойчивостью к противомикробным препаратам в странах Центральной Азии и Восточной Европы). Полученные значения МПК всех исследованных антибиотиков контрольного штамма ATCC 49619 соответствовали допустимым контрольным диапазонам CLSI, а полученные для штаммов проекта CAESAR результаты не отличались от референтных ни на одно двукратное разведение в отношении всех исследованных антибиотиков.

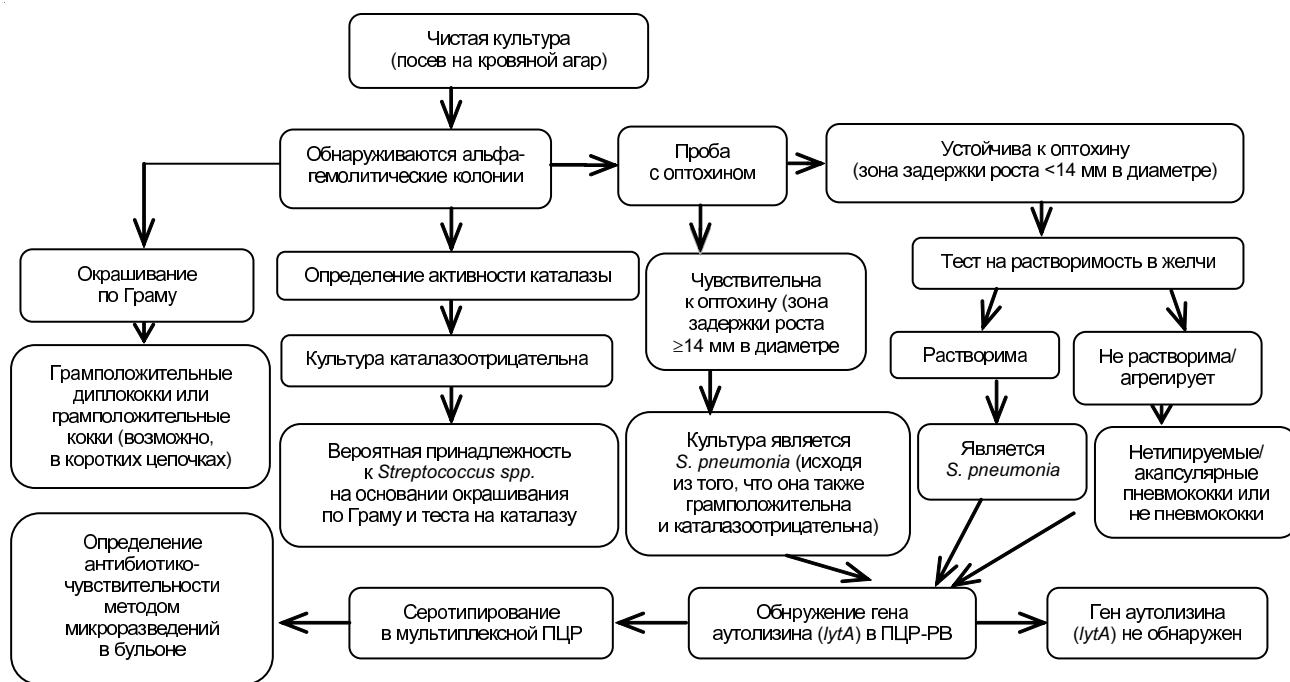


Рис. 1. Схема (алгоритм) выполнения исследования



Микробиологическую чувствительность/резистентность штаммов определяли путем сравнения фактических значений МПК антибиотиков с эпидемиологическими точками отсечения (epidemiological cut-off value, ECOFFV) базы данных EUCAST, которые разделяют популяцию на штаммы «дикого» типа (микробиологически чувствительные) и штаммы с наличием механизмов приобретенной, в том числе мутационной, резистентности (микробиологически устойчивые) [9, 10].

Для определения клинической чувствительности/резистентности штаммов полученные значения МПК интерпретировали с использованием критериев и пороговых значений CLSI 2017 (табл. 1) [10]. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA, v. 10 (StatSoft Inc., США). Показатели МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> рассчитывали методом простого упорядоченного массива данных [11]. При составлении профилей резистентности и определении множественной устойчивости учитывали все клинически нечувствительные штаммы, к которым относили как устойчивые, так и умеренно устойчивые.

### Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлена характеристика *in vitro* активности 22 антибиотиков по отношению к 19 исследуемым штаммам пневмококка (распределение МПК, показатели МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub>).

Для большинства антибиотиков (бета-лактамы, эритромицин, клиндамицин и тетрациклины) отмечаются вариации МПК в широком диапазоне (0,016—8,0 мг/л и более), за исключением рифампицина (0,032—0,125 мг/л), ванкомицина (0,25—1,0 мг/л) и линезолида (0,5—1,0 мг/л), а также фторхинолонов, МПК которых составляет 0,064—0,125 мг/л (моксифлоксацин), 0,125—0,25 мг/л (спарфлоксацин), 0,5—1,0 мг/л (левофлоксацин) и 1—2 мг/л (офлоксацин). К некоторым антибиотикам отмечено формирование резистентности высокого уровня (МПК 32—512 мг/л и более). Так, показатель МПК<sub>90</sub> для эритромицина составил более 512 мг/л, для клиндамицина — 128 мг/л, для тетрациклина — 32 мг/л. Среди исследованных штаммов распределение МПК некоторых антибиотиков не отличается от такового штаммов «дикого» типа (то есть у исследованных штаммов фенотипически не отмечается наличие механизмов резистентности к данным антибиотикам). Так, показатели МПК линезолида распределены в промежутке 0,5—1,0 мг/л и не превышают эпидемиологическую точку отсечения ECOFFV 2,0 мг/л. Такая же ситуация наблюдается для ванкомицина (МПК 0,25—1,0 мг/л, ECOFFV 1,0 мг/л), рифампицина (МПК 0,032—0,125 мг/л, ECOFFV 0,125 мг/л) и всех фторхинолоновых антибиотиков — офлоксацина (МПК 1—2 мг/л, ECOFFV 4 мг/л), левофлоксацина (МПК 0,5—1,0 мг/л, ECOFFV 2,0 мг/л),

Таблица 1

#### Критерии интерпретации результатов МПК и способы введения (режимы дозирования) антибиотиков с разработанными критериями

Антибиотик	Код	S	R	Способ введения, доза
Бензилпенициллин (менингит)	PEN	≤0,06	≥0,125	В/в, максимальная доза (≥3 МЕД каждые 4 ч)
Цефтриаксон (менингит)	CRO	≤0,5	≥2	В/в, максимальная доза
Цефотаксим (менингит)	CTX	≤0,5	≥2	В/в, максимальная доза
Цефепим (менингит)	FEP	≤0,5	≥2	В/в
Меропенем	MEM	≤0,25	≥1	В/в
Офлоксацин	OFX	≤2	≥8	В/в, в/м, п/о
Левовфлоксацин	LVX	≤2	≥8	В/в, п/о
Моксифлоксацин	MFX	≤1	≥4	В/в, п/о
Эритромицин	ERY	≤0,25	≥1	В/в, п/о
Клиндамицин	CLI	≤0,25	≥1	В/в, в/м, п/о
Тетрациклин	TET	≤1	≥4	В/в, п/о
Доксициклин	DOX	≤0,25	≥1	В/в, п/о
Хлорамфеникол	CHL	≤4	≥8	В/в, п/о
Ко-тримоксазол	SXT	≤0,5	≥4	В/в, п/о
Рифампицин	RIF	≤1	≥4	В/в, п/о
Ванкомицин	VAN	≤1	—	В/в, п/о
Линезолид	LNZ	≤2	—	В/в, п/о

Примечание. В/в — внутривенно; в/м — внутримышечно; п/о — перорально.

Таблица 2

## Фенотипическая чувствительность к антибиотикам штаммов пневмококка

Антибиотик	МПК (мг/л) и количество штаммов																			
	≤0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Пенициллин	1			6		2	2	1		2	5								0,25	4
Ампициллин			1	3	3		1	4			3	3	1						0,5	8
Амоксициллин		1	3	2	1	3	2		1	2	1	3							0,125	8
Цефуроксим			1	6		1	1	3			3	1	3						0,5	16
Цефтриаксон			2	4	1	5		3	4									0,25	2	
Цефотаксим		2		5	3		2	1	2	4									0,064	2
Цефепим		2	2	3		3	1	1	4	3									0,125	2
Меропенем			7		2	3		2	5										0,125	1
Эртапенем				5	3	1	2		6	2									0,25	2
Офлоксацин									9	10									2	2
Левифлоксацин								9	10										1	1
Моксифлоксацин					2	17													0,125	0,125
Спарфлоксацин						2	17												0,25	0,25
Эритромицин		1	4	2					2	1								9	2	≥512
Клиндамицин			4	6											1	7	1		0,032	128
Тетрациклин					1	5	3			1		1	2	5	1				2	32
Доксициклин					3	6		1	1		6	2							0,5	8
Хлорамфеникол								2	7	8		1	1						4	16
Ко-тримоксазол						5	2	2	2	1	4	3							2	16
Рифампицин				1	15	3													0,064	0,125
Ванкомицин						1	16	2											0,5	1
Линезолид							4	15											1	1

Примечание. Эпидемиологические точки отсечения отмечены утолщенной границей.

моксифлоксацина (МПК 0,064—0,125 мг/л, ECOFFV 0,5 мг/л) и спарфлоксацина (МПК 0,125—0,25 мг/л, ECOFFV не опубликовано, но, вероятно, близко к 1,0 мг/л). Для большинства же антибиотиков полученное распределение МПК свидетельствует о наличии в исследованной популяции пневмококка штаммов с механизмами приобретенной и/или мутационной резистентности к данным препаратам (то есть микробиологически устойчивых). Причем доля таких штаммов весьма внушительна для некоторых антибиотиков — 47,4—73,7% среди бета-лактамов (9—14 штаммов из 19), 63,2% для эритромицина, 52,6% для ко-тримоксазола и тетрациклина, 47,4% для клиндамицина и доксициклина, 10,5% для хлорамфеникола. Следует, однако, понимать, что наличие механизмов приобретенной и/или мутационной резистентности хотя обычно и увеличивает показатели МПК штаммов в разы и даже на порядки, но далеко не всегда свидетельствует о клинической нечувствительности (наличии повышенного риска неблагоприятного исхода терапии) [9,10]. Таким образом, сведения, полученные при сравнении фактических значений МПК с ECOFFV, и данные о микробиоло-

гической резистентности не отражают какую-либо доказательную клиническую значимость, а применяются преимущественно для эпидемиологических целей, сигнализируют о появлении, росте распространенности или изменении (эволюции) штаммов не «дикого» типа в популяции [10].

Для оценки результатов определения антибиотикочувствительности штаммов с клинически значимой точки зрения необходимо использование надежных предикторов исходов терапии, коими являются клинические интерпретативные критерии и пороговые значения (clinical breakpoints), которые разрабатываются и устанавливаются с учетом активности антибиотиков (распределения МПК изолятов) *in vitro*, параметров фармакокинетики-фармакодинамики и данных клинических исходов терапии совместно с индивидуальными показателями МПК штаммов [10]. В соответствии с ними полученный результат МПК интерпретируется по следующим категориям (интерпретациям): чувствительность, резистентность (устойчивость) и промежуточная категория (умеренная чувствительность/резистентность). Категория чувствительности (susceptible — S) обозначает, что изоляты инги-

бируются обычно достигаемыми концентрациями антибиотика при использовании рекомендованных дозировок для терапии инфекции соответствующей локализации, что приводит к высоковероятной клинической эффективности. Промежуточная категория (intermediate — I) включает изоляты с такими МПК антибиотиков, которые численно приближаются к обычно достигаемым в крови и тканях концентрациям; для этих изолятов вероятность положительного клинического ответа может быть ниже, чем для чувствительных изолятов, однако предполагается клиническая эффективность в локализациях (тканях и органах), где антибиотик физиологически концентрируется (например, фторхинолоны и бета-лактамы в моче), либо при возможности использования дозировки, превышающей стандартную (например, бета-лактамы). Также эта категория включает буферную зону, которая призвана предотвратить влияние мелких, неконтролируемых, технических факторов на возникновение серьезных расхождений в интерпретации результатов, что особенно актуально для лекарственных веществ с узким диапазоном токсичности. Категория резистентности (resistant — R) обозначает, что изоляты не ингибируются обычно достигаемыми концентрациями антибиотика при использовании стандартных режимов дозирования и/или что изоляты имеют МПК, попадающие в границы с высоковероятным присутствием специфических механизмов резистентности бактерий (например, бета-лактамазы), в то время как клиническая эффективность препарата против таких изолятов не была достоверно продемонстрирована в терапевтических исследованиях.

На рис. 3 (цв. вклейка) представлены уровни резистентности к антибиотикам 19 штаммов пневмококка. Наблюдается крайне высокая доля штаммов с резистентностью (МПК 0,125 мг/л и более) к бензилпенициллину (12/19 штаммов, 63,2%). Максимальная МПК пенициллина составила 4,0 мг/л и наблюдалась сразу у 26,3% штаммов (5/19). Несмотря на то что многими исследователями отмечается глобальная тенденция роста резистентности пневмококка к пенициллину (особенно в регионах, где не внедрена массовая иммунизация), столь высокие уровни инвазивных штаммов пневмококка со сниженной чувствительностью к пенициллину практически никогда ранее не отмечались как в европейских странах (в 2005—2015 гг., по данным

EARS-Net, составили 1—25%, за исключением пиковых 27,1% в 2008 г. в Венгрии, 30,2% в 2011 г. в Испании, 32,3% в 2013 г. в Польше, 36,2% в 2005 г. во Франции, 37,0% в 2009 г. в Болгарии, 42,9% в 2008 г. на Кипре, 69,2% в 2008 г. в Румынии), так и в России (от 4,0—21% в 1980—2000 гг. до 11—26% в 2001—2010 гг.), США (пиковые 25,1% в 1999 г.), Южной Америке (34,7% в 2009 г.), Австралии и Океании (28,8% в 2009 г.) и Китае (от 10% в 1997 г. до 43% в 2001 г.). Показатели выше 50% регистрируются только в некоторых регионах Среднего Востока, Африки и Азии: 80% в Корее, 65% в Японии, 71% во Вьетнаме, 58% в Таиланде в 1996—2001 гг., 79% в Ливане в 2010 г., 90% в Саудовской Аравии в 2012 г., 64% в ЮАР в 2009 г. [3, 5, 12—16]. В Беларуси ограничен доступ к данным о чувствительности инвазивных пневмококков к антибиотикам, тем не менее она не считается страной с широкой циркуляцией пенициллин-резистентных штаммов. Так, отмечался низкий уровень нечувствительных к пенициллину штаммов в Минске и Могилеве в 2009 г. — 6,3% (1/16 штаммов) [17]. В 2009 г. в исследовании «ПеГАС» с долей инвазивных штаммов 46% уровень нечувствительных штаммов составил 15% (4/26 штаммов) [18]. Исследование инвазивных штаммов в Городской клинической инфекционной больнице Минска с использованием дисковой диффузии не обнаружило нечувствительные штаммы в 1988—1993 гг., но в 1994—1999 гг. их доля составила 13—29% [19]. Менингеальные штаммы были охарактеризованы в лаборатории Городской детской инфекционной клинической больницы Минска (вероятно, методом дисковой диффузии или с использованием анализаторов) в 1991—2000 гг. как 27% устойчивых (4/15 штаммов), а в 2001—2010 гг. — уже 88% устойчивых (28/32 штаммов) [20].

Чувствительными к цефалоспорином III—IV поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим — МПК 0,5 мг/л и менее) и меропенему (МПК 0,25 мг/л и менее) оказались только 63,2—68,4% из 19 исследованных штаммов. Причем нечувствительные штаммы распределились либо с преобладанием резистентных (21,2—26,3%) — относительно цефалоспоринов III поколения (МПК 2,0 мг/л и более) и карбапенемов (МПК 2,0 мг/л и более), либо с преобладанием промежуточных (21,1%) и меньшей долей резистентных (15,8%) относительно цефепима (МПК 1; 2,0 мг/л и более). Хотя нечувствительные к

цефалоспорином III поколения инвазивные штаммы появляются в глобальном масштабе и в некоторых регионах распространены достаточно широко [21], в России доля таких штаммов составляла всего от 3% в 1980—2000 гг. до 11% в 2008—2010 гг. [22], в Польше — 10% в 2013 г. [23], а в Беларуси убедительные данные о появлении таких штаммов до настоящего исследования опубликованы не были [24]. Следует отметить, что эти менингеальные штаммы были выделены в Минске и Витебской области от пациентов как первых лет жизни, так и зрелого возраста.

Уровень чувствительности к эритромицину (МПК 0,25 мг/л и менее), клиндамицину (МПК 0,25 мг/л и менее), тетрациклину (МПК 1 мг/л и менее), доксициклину (МПК 0,25 мг/л и менее) и ко-тримоксазолу (МПК 0,5 мг/л и менее) составил соответственно 36,8%, 52,6%, 47,4%, 47,4% и 89,5%, однако в стандартах CLSI отсутствуют четкие указания о возможности тестирования менингеальных штаммов пневмококка по отношению к данным антибиотикам (а значит, и применения для терапии менингита), хотя для них всех доступен внутривенный способ введения и некоторые хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, MLS<sub>B</sub>-фенотип, характеризующийся перекрестной резистентностью ко всем макролидам (14-, 15- и 16-членным), а также к линкозамидам и стрептограмину В, наблюдался у 47,4% исследованных штаммов (9 из 19), в то время как M-фенотип (резистентность к 14- и 15-членным макролидам с сохранением чувствительности к 16-членным макролидам, лин-

козамидам и стрептограмину В) встречался с частотой 15,8% (3/19 штаммов) [2]. Соотношение данных фенотипов среди эритромицинрезистентных штаммов составило 75% для MLS<sub>B</sub> к 25% для M-фенотипа. Уровень резистентности штаммов пневмококка к хлорамфениколу (МПК 8 мг/л и более) составил 10,5%.

По отношению к остальным антибиотикам (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, рифампицин, ванкомицин и линезолид) все протестированные 19 штаммов продемонстрировали полную чувствительность.

При оценке профиля резистентности и серотипового состава менингеальных штаммов пневмококка к антибиотикам (табл. 3) видно, что штаммы «дикого» типа, характеризующиеся природной чувствительностью ко всем исследованным антибиотикам, встречаются с низкой частотой 21,1% (4/19), а доля чувствительных к пенициллину и макролидам штаммов составляет 31,6% (6/19). Практически все пенициллинрезистентные штаммы за исключением одного (8,3%) демонстрируют клиническую нечувствительность и к другим классам антибиотиков: 91,7% (11/12) — к макролидам, 75,0% (9/12) — к тетрациклинам и ко-тримоксазолу, 66,7% (8/12) — к линкозамидам, 58,3% (7/12) — к цефалоспорином III—IV поколения и карбапенемам. Таким образом, у 16,7% (2/12) пенициллинрезистентных штаммов наблюдается резистентность к трем классам антибиотиков, 25,0%, 41,7% и 8,3% были резистентны к четырем, пяти и шести классам антибиотиков соответственно. Абсолютно все нечувствительные к цефалоспорином III поколения штаммы также

Таблица 3

### Профиль резистентности и серотиповая принадлежность 19 менингеальных штаммов пневмококка

Серотип	Профиль резистентности и их характеристика																Кол-во и доля штаммов, %			
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
3, 3, 13, 17F	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	21,1	
12F, 17F	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	SXT	—	—	—	2	10,5	
35C	—	—	—	—	—	—	—	—	ERY	CLI	TET	DOX	CHL	SXT	—	—	MDR	1	5,3	
19F	PEN	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	5,3	
6A, 6A/6B	PEN	—	—	—	—	—	—	—	ERY	—	—	—	—	SXT	—	—	MDR	2	10,5	
23F	PEN	—	—	—	—	—	—	—	ERY	CLI	TET	DOX	—	—	—	—	MDR	1	5,3	
6B	PEN	—	—	—	—	—	—	—	ERY	CLI	TET	DOX	—	SXT	—	—	XDR	1	5,3	
19F	PEN	CRO	—	FEP	MEM	—	—	—	ERY	—	TET	DOX	—	SXT	—	—	MDR	1	5,3	
19F	PEN	CRO	CTX	FEP	MEM	—	—	—	ERY	CLI	TET	DOX	—	—	—	—	MDR	1	5,3	
14, 19F, 19F, 19F	PEN	CRO	CTX	FEP	MEM	—	—	—	ERY	CLI	TET	DOX	—	SXT	—	—	XDR	4	21,1	
6A/6B	PEN	CRO	CTX	FEP	MEM	—	—	—	ERY	CLI	TET	DOX	CHL	SXT	—	—	XDR	1	5,3	
	PEN	CRO	CTX	FEP	MEM	OFX	LVX	MFX	ERY	CLI	TET	DOX	CHL	SXT	RIF	VAN	LNZ	XDR	0	0,0

Примечание. Прочерк обозначает клиническую чувствительность к данному антибиотику; указание кода антибиотика — нечувствительность.

демонстрируют сниженную чувствительность к цефалоспорином IV поколения и карбапенемам. Среди пенициллинчувствительных пневмококков 3 (42,9%) из 7 являлись нечувствительными к ко-тримоксазолу, а 1 (14,3%) из 7 — к макролидам, линкозамидам, тетрациклинам, амфениколам и ко-тримоксазолу.

Чрезвычайно резистентные штаммы (extensively drug-resistant — XDR), определяемые как нечувствительные к 5 и более классам антибиотиков в ряду бета-лактамов, макролидов, линкозамидов, тетрациклинов, фторхинолонов, ингибиторов синтеза фолиевой кислоты [25, 26] встречались с частотой 31,6% (6/19 штаммов) и относились к серотипам: 14-му (1/6 штамм, 17%), 6A/6B (2/6 штамма, 33%) и 19F (3/6 штамма, 50%). Следует отметить, что данные штаммы относятся исключительно к вакцинальным серотипам, входящим в состав всех современных пневмококковых вакцин, а также к «педиатрическим» серотипам, определяемым как 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F и имеющим общие эпидемиологические характеристики (преимущественное распространение среди детей или при носительстве, наличие антибиотикорезистентности) [5, 27]. Действительно, возраст данных пациентов составлял от 1,5 до 7 лет, за исключением 1 случая менингита у 54-летнего пациента. Все описанные случаи пневмококкового менингита, вызванные чрезвычайно резистентными штаммами, терапия которых ассоциирована с наибольшими трудностями, теоретически могли быть предупреждены при условии проведения предшествующей вакцинации у данных пациентов, то есть они относятся к предупреждаемым вакцинацией. Штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug-resistant (MDR), мультирезистентные), опреде-

ляемые как нечувствительные к любым 3 и более классам антибиотиков [26, 28, 29], составили 63,2% от общего числа и относились к серотипам: 19F (5/12 штаммов, 41,7%), 6A/6B (4/12 штамма, 33,3%), 14-му, 23F и 35C (по 1/12 штамму, 8,3%). Таким образом, большинство мультирезистентных менингеальных штаммов (11/12, 92%) относились также к вакцинальным и «педиатрическим» серотипам, а соответствующие им случаи менингита — к предупреждаемым вакцинацией.

При сравнении полученных в данном исследовании уровней резистентности пневмококка к антибиотикам с результатами из близлежащих регионов за последние 5 лет (табл. 4) видно, что в Беларуси отмечаются более высокие уровни устойчивости к пенициллину, цефалоспорином III поколения, макролидам, линкозамидам и мультирезистентности, но сопоставимые для ко-тримоксазола и фторхинолонов. Наиболее близкими являются полученные в Польше результаты, где высокие уровни резистентности объясняются авторами широкой циркуляцией вакцинальных серотипов за счет низкого охвата детей вакцинацией [30]. Наблюдаемые в Беларуси столь высокие уровни резистентности пневмококка к антибиотикам хоть и не являются типичными для большинства регионов, но отмечались в довакцинальный период также в некоторых странах (Румыния, Эстония, Япония и др. [13, 31]. Дополнительным фактором, подтверждающим достоверность полученных результатов, является наличие столь же высоких уровней резистентности среди других форм ПИ в Беларуси, где результаты не подвержены в такой мере влиянию факторов селекции штаммов и пациентов за счет раннего начала антибиотикотерапии. Так, полученные уровни резистентности

Таблица 4

**Характеристика резистентности *S. pneumoniae* в ряде стран за последние 5 лет**

Антибиотик	Уровень резистентных и умеренно устойчивых штаммов (суммарно), %				
	Польша [23, 30]	Литва [31]	Россия [32]	Украина [33]	Германия [15, 34]
Пенициллин	23—45	10—29	28	13	4—11
Цефотаксим/цефтриаксон	10	—	—	4	1
Фторхинолоны	0	0	—	1	1
Эритромицин	30—54	15—33	26	12	8
MLS <sub>B</sub> - / M-фенотип	87 / 13	—	—	71 / 29	—
Клиндамицин	26—53	10—33	20	—	5
Ко-тримоксазол	53	20—32	57	61	13
Ванкомицин	0	0	—	—	—
MDR	22—49	8—26	22	—	—

к пенициллину (менингеальные пороговые значения МПК 0,12 мг/л и более) составили 74% (n=115) при остром среднем отите, 62% (n=26) при заболеваниях нижних дыхательных путей, 50% (n=18) при синусите, а также 50—70% по отношению к эритромицину (неопубликованные данные).

Таким образом, проведенное изучение *in vitro* активности 22 антибиотиков по отношению к 19 исследуемым штаммам и полученные данные распределений МПК свидетельствуют о том, что циркулирующая в Беларуси среди пациентов с внебольничными инфекциями ЦНС популяция пневмококка характеризуется разнообразным распространением штаммов с наличием механизмов приобретенной (в том числе мутационной) резистентности по отношению к антибиотикам разных классов. Отмечено широкое распространение таких (микробиологически резистентных) штаммов для бета-лактамов (47—74%), макролидов (63%), линкозамидов (47%), тетрациклинов (53%) и ингибиторов синтеза фолиевой кислоты (53%), низкое — для амфениколов (11%) и полное отсутствие для фторхинолонов, ансамицинов, гликопептидов и оксазолидинонов.

Применение современных критериев интерпретации результатов антибиотикочувствительности позволило установить уровни клинически резистентных, умеренно резистентных и чувствительных штаммов и тем самым оценить возможности использования разных классов антибиотиков при терапии пневмококкового менингита в Беларуси. Циркулирующие среди пациентов с внебольничными инфекциями ЦНС пневмококки характеризуются крайне высокими уровнями клинически нечувствительных штаммов к бензилпенициллину (63,2%), макролидам (63,2%), тетрациклинам (52,7%), ингибиторам синтеза фолиевой кислоты (63,2%), повышенными уровнями — к цефалоспорином III—IV поколения и карбапенемам (32—37%), линкозамидам (47,4%), амфениколам (10,5%) и полной клинической чувствительностью к фторхинолонам, ансамицинам, гликопептидам и оксазолидинонам. Штаммы с природной чувствительностью к антибиотикам встречались редко (с частотой 21,1%), а мульти- и чрезвычайно резистентные штаммы — с частотой 63,2% и 31,6% соответственно. Подавляющее большинство среди обнаруженных резистентных штаммов (100% среди чрезвычай-

но резистентных и 92% среди мультирезистентных) относятся к «педиатрическим» и вакцинальным серотипам (19F, 6A/6B, 14, 23F), а значит, ассоциированные с ними случаи ПИ являются предупреждаемыми вакцинацией. Среди эритромицинрезистентных штаммов 25% экспрессировало M-фенотип, в то время как MLS<sub>B</sub>-фенотип наблюдался у 75%.

Столь широкое распространение менингеальных штаммов пневмококка с резистентностью к пенициллину не характерно как для большинства регионов мира (в том числе, соседних), так и не отмечалось ранее в Беларуси. Резистентные к цефалоспорином III—IV поколения и карбапенемам менингеальные штаммы пневмококка не регистрировались в стране ранее, хотя встречаются на сопредельных территориях. Таким образом, на сегодняшний день следует признать Беларусь регионом с высоким уровнем резистентности пневмококка к пенициллину, где весьма часто выявляются штаммы, резистентные к цефалоспорином III—IV поколения и карбапенемам, причем как среди детей первых лет жизни, так и среди взрослых. По сравнению с выявляемыми в настоящее время в близлежащих регионах в Беларуси отмечаются более высокие уровни устойчивости к пенициллину, цефалоспорином III поколения, макролидам, линкозамидам и мультирезистентности, но сопоставимые уровни для ко-тримоксазола и фторхинолонов. В связи с этим для эмпирической терапии внебольничного бактериального менингита в Беларуси не должны использоваться схемы для территорий с природной чувствительностью пневмококка к пенициллину, а должны применяться подходы для территорий со сниженной чувствительностью. Монотерапия цефалоспорином III поколения (цефтриаксон/цефотаксим) и даже комбинация пенициллина или аминопенициллина (ампициллин/амоксициллин) с цефалоспорином III поколения может быть ассоциирована с неблагоприятным исходом, поэтому в данные схемы необходимо добавление ванкомицина или рифампицина, к которым фактов резистентности в регионе не выявлено. Современные схемы этиотропной терапии пневмококкового менингита [35, 36], основанные на оценке фактической резистентности изолята к пенициллину и цефалоспорином III поколения, могут успешно применяться в Беларуси с учетом следующих фактов: а) нечувствительные к

цефалоспорином III поколения штаммы также демонстрируют сниженную чувствительность к цефалоспорином IV поколения и карбапенемам; б) среди пенициллинрезистентных штаммов только невысокая их доля (41,7%) демонстрирует клиническую чувствительность к цефалоспорином III—IV поколения и меропенему; в) даже чувствительные к пенициллину изоляты могут проявлять резистентность к хлорамфениколу и другим антибиотикам, в то время как фактов резистентности к моксифлоксацину, ванкомицину, рифампицину и линезолиду в регионе не выявлено.

Данные сведения необходимо использовать для коррекции национальных протоколов лечения пациентов (взрослых и детей) с инфекциями ЦНС. Клиницистам необходимо проявлять максимальную настороженность при терапии пневмококкового бактериального менингита и других инвазивных форм пневмококковой инфекции бета-лактамами антибиотиками.

#### Контактная информация:

Давыдов Александр Владимирович — ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии. Белорусский государственный медицинский университет. 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сп. тел. +375 17 275-59-33.

#### Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

- Lynch J. P., Zhanel G. G. *Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16(3): 217—25.
- Cornick J. E., Bentley S. D. *Streptococcus pneumoniae: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides. Microbes Infect.* 2012; 14(7): 573—83.
- Hackel M., Lascols C., Bouchillon S., et al. *Serotype prevalence and antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae clinical isolates among global populations. Vaccine.* 2013; 31(42): 4881—7.
- Jones R. N., Sader H. S., Mendes R. E., et al. *Update on antimicrobial susceptibility trends among Streptococcus pneumoniae in the United States: report of ceftaroline activity from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998—2011). Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 75(1): 107—9.
- Kim L., McGee L., Tomczyk S., et al. *Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant Streptococcus pneumoniae in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29(3): 525—52.
- World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. *Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenzae: WHO manual. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2011. 311 p.*
- Davydov A. V., Titov L. P., Klyuiko N. L. i dr. *Serotypic characteristic of Streptococcus pneumoniae strains isolated from children with acute otitis media and sinusitis. Zdravookhranenie.* 2016; 3: 12—20. (in Russian)
- Davydov A. V., Titov L. P., Kharkhal' A. N. *The usage of multiplex PCR for serogenotyping the strains of Streptococcus pneumoniae as a part of the monitoring for pneumococcal infection in Belarus. In: Molecular diagnostics: proceedings collection of IX Russian scientific-practical conference with international participation. Moscow, 18—20 April 2017. Tambov; 2017; pt. 2: 336—8. (in Russian)*
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. Available at: <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchControllersearch.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=-1&Specium=12>. Date of access: 30.09.2017.*
- CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100. 27th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017. 224 p.*
- Hamilton-Miller J. M. *Calculating MIC50. J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 27(6): 863—4.
- El Moujabber G., Osman M., Rafei R., et al. *Molecular mechanisms and epidemiology of resistance in Streptococcus pneumoniae in the Middle East region. J. Med. Microbiol.* 2017; 66(7): 847—58.
- Song J. H., Jung S. I., Ko K. S., et al. *High Prevalence of Antimicrobial Resistance among Clinical Streptococcus pneumoniae Isolates in Asia (an ANSORP Study). Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48(6): 2101—7.
- Beloshitskiy G. V., Koroleva I. S. *Drug resistance of pneumococci isolated from the spinal fluid and blood of patients with meningitis. Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni.* 2006; 3: 32—6. (in Russian)
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance Atlas of Infectious Diseases. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Available at: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas>. Date of access: 30.09.2017.*
- Song J. H., Lee N. Y., Ichiyama S., et al. *Spread of Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae in Asian Countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. Clin. Infect. Dis.* 1999; 28(6): 1206—11.
- Muravyev A. A., Chagaryan A. N., Bratus E. V. i dr. *Serological Characteristics and Antimicrobial Susceptibility of Streptococcus pneumoniae Isolated from Children Under 5 Years and Patients >65 Years in Belarus and Ukraine. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya.* 2013; 15(2): 147—58. (in Russian)
- Kachanko E. F., Karpov I. A., Krechikova O. I. i dr. *Investigation of antimicrobial resistance of clinical strains of Streptococcus pneumoniae in Republic of Belarus. ARS Medica.* 2011; 48(12): 37—44. (in Russian)
- Danilov D. E., Karpov I. A., Kadis R. V. i dr. *Resistance to antibiotics of virulent pneumococcal isolates. Meditsina.* 2002; 2: 40—1. (in Russian)

20. Astapov A. A., Varenik V. M., Penyaz' T. V. *Pneumococcal neuroinfectious among children: prospects for treatment*. In: *Current Problems of Infectious Human Pathology: scientific proceedings collection*. Minsk; 2011; 4: 214—9. (in Russian)
21. Isaacman D. J., McIntosh E. D., Reinert R. R. *Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines*. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14(3): 197—209.
22. Beloshitskiy G. V., Koroleva I. S., Mironov K. O. *Phenotypic and Genotypic Characteristics of Pneumococci Isolated from Patients with Pneumococcal Meningitis*. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2011; 13(3); 261—6. (in Russian)
23. Skoczynska A., Kuch A., Sadowy E. et al. *Recent trends in epidemiology of invasive pneumococcal disease in Poland*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015; 34(4): 779—87.
24. Davydov A., Salavei M., Titov L., et al. *The First Report of Ceftriaxone-Resistant Streptococcus pneumoniae Meningitis in Belarus*. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2017; 11: 188—9.
25. Golden A. R., Rosenthal M., Fultz B., et al. *Characterization of MDR and XDR Streptococcus pneumoniae in Canada, 2007-13*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015; 70(8): 2199—202.
26. Magiorakos A. P., Srinivasan A., Carey R. B., et al. *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18(3): 268—81.
27. Feikin D. R., Klugman K. P., Facklam R. R., et al. *Increased prevalence of pediatric pneumococcal serotypes in elderly adults*. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41(4): 481—7.
28. Whitney C. G., Farley M. M., Hadler J., et al. *Increasing prevalence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States*. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(26): 1917—24.
29. Jacobs M. R., Koornhof H. J., Robins-Browne R. M., et al. *Emergence of multiply resistant pneumococci*. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299(14): 735—40.
30. Korona-Glowniak I., Maj M., Siwiec R., et al. *Molecular Epidemiology of Streptococcus pneumoniae Isolates from Children with Recurrent Upper Respiratory Tract Infections*. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158909.
31. Staceviciene I., Petraitiene S., Vaiciuniene D., et al. *Antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae, isolated from nasopharynx of preschool children with acute respiratory tract infection in Lithuania*. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 216.
32. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., et al. *Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive Streptococcus pneumoniae circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia*. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 20: 58—62.
33. Feshchenko Y., Dzyublik A., Pertseva T., et al. *Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011-13 in Ukraine*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71 (Suppl. 1): i63-9.
34. Imohl M., Reinert R.R., van der Linden M. *Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany*. *Int. J. Med. Microbiol.* 2015; 305(7): 776—83.
35. Van de Beek D., Cabellos C., Dzupova O., et al. *ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22 (Suppl. 3): S37—62.
36. Solovey N. V., Karpov I. A., Davydov A. V. *i dr. Diagnosis treatment and prophylaxis of community-acquired bacterial meningitis: the review of the guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2017; 19(2): 102—15. (in Russian)



О. В. ШИЛОВА

## ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

*Шизофрения является дорогостоящим расстройством. В структуре затрат преобладают не прямые расходы, связанные со снижением трудоспособности. Среди медицинских затрат на 1-м месте расходы на стационарное лечение.*

*Для снижения экономического бремени и оптимизации расходов наиболее важную роль играют организационные подходы, направленные на решение социальных вопросов, и внедрение методов нестационарного лечения.*

**Ключевые слова:** шизофрения, медицинские и косвенные затраты, экономическое бремя.

*Schizophrenia is an expensive disorder. In the structure of costs, the indirect costs associated with the reduced work capacity prevail. Among the medical costs, the inpatient treatment cost is in the first place.*

*In order to reduce the economic burden and to optimize the costs, the organizational approaches aimed at solving social issues and introducing methods of non-stationary treatment play the most important role.*

**Key words:** schizophrenia, medical and indirect costs, economic burden.

HEALTHCARE. 2018; 1: 33—40.

ECONOMIC ASPECTS OF PROVIDING MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

O. V. Shylova

Во всем мире увеличение запросов на услуги здравоохранения, повышение стоимости диагностики и лечения за счет высокотехнологичного оборудования и дорогостоящих препаратов отстают от возможностей экономик государств по их обеспечению. Расчеты эффективности применяемых и внедряемых новых методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации различных патологий давно стали основой планирования любой системы здравоохранения [1].

Психические расстройства — серьезная проблема мирового здравоохранения. С точки зрения ВОЗ, по многим показателям (DALY, prevalence, cost burden) их опережают только заболевания системы кровообращения [2]. При этом, по результатам различных исследований, данные о наличии экономической эффективности оказания медицинской помощи пациентам с психическими расстройствами существуют лишь в отношении тревожных, депрессивных и некоторых других невротических расстройств. Большинство психических расстройств имеют хроническое, длительное течение и неоднозначный или негативный социальный прогноз, а лечение их и предоставление медико-социальной помощи пациентам являются высокозатратными и экономически неэффективными [3]. К числу наиболее дорогостоящих и обременительных заболеваний для любой системы

здравоохранения, с точки зрения мировой науки, относится шизофрения. Начало заболевания в молодом возрасте, преимущественно хроническое течение, высокий процент стационарного лечения и расходы на медикаменты — вот далеко не полный перечень медицинских проблем [4]. Кроме этих экономических и медицинских сложностей актуальна достаточно быстрая потеря трудоспособности и социальных связей, высокая эмоциональная и экономическая нагрузка на родственников, а также на социальные службы и пенитенциарные органы.

Распространенность шизофрении оценивается на уровне 0,5—0,8% от численности населения и мало изменяется с течением времени. Колебания в численности пациентов в различных государствах не связаны с географическими, социально-экономическими, экологическими причинами, а зависят от доступности специализированной медицинской помощи, подготовленности психиатров, национальных и культуральных традиций [5].

В течение последних десятилетий достигнут значительный прогресс в понимании генетических, нейрогуморальных причин шизофрении и в ее лечении. Несмотря на это, данное психическое расстройство остается одним из самых обременительных и дорогостоящих во всем мире [6]. Значительное финансовое и социальное бремя, возлагаемое как на систему здравоохранения,

так и на общество в целом, семью и других лиц, обеспечивающих уход, связано с тем, что пациенты требуют длительного и интенсивного медицинского и медико-социального обслуживания. Оказание медицинской помощи и реабилитации имеет неопределимый медицинский и социальный эффект. Размер же экономического бремени, необходимого для планирования и оценки эффективности медицинской помощи, а также его структура, способы расчета отличаются в различных странах.

Целью работы является оценка экономических аспектов деятельности психиатрической службы в области оказания медицинской помощи пациентам с шизофренией, выраженности экономического бремени и возможных путей его снижения.

### Материал и методы

На основе анализа электронных баз и интернет-порталов собраны сведения об исследованиях, посвященных экономическим аспектам шизофрении в странах Европы, Азии, США.

Ограничения исследования имеют ряд особенностей:

- различные методы и способы расчетов, различная трактовка некоторых терминов в исследованиях;
- различные системы организации и финансирования систем здравоохранения;
- разные годы проведения исследований, отсутствие поправки на инфляцию и курсы валют;
- отсутствие данных по всей структуре ущерба от заболевания.

### Результаты и обсуждение

Некоторые наиболее общие и поддающиеся классификации показатели сведены для наглядности в таблицу.

Исследование, проведенное P. Andlin-Sobock и соавт., показало, что стоимость лечения, реабилитации и социального обслуживания 1 случая шизофрении значительно отличается в различных государствах Европы [7]. При однородно организованных исследованиях она варьирует от 2360 евро в год в Эстонии, 2958 евро в Испании до 13 862 евро (по некоторым данным — 36 978 евро) в Швейцарии. Однако в каждой стране стоимость лечения пациентов с шизофренией была выше, чем расходы на другие психические заболевания. Самыми ста-

бильными, по сравнению с расходами на другие услуги, были затраты на психофармакологическое лечение. Разница в сумме общих затрат была связана не с параметрами самого расстройства, а с региональными или социально-демографическими характеристиками. Полученные результаты подтверждают наиболее значительные различия именно в прямых затратах на пациентов с шизофренией по всей Европе [7].

По данным 2016 г., затраты за год на 1 пациента варьировали от 5818 долларов США в Таиланде до 94 587 долларов США в Норвегии. Основными драйверами затрат были прямые затраты на здравоохранение и потери производительности. Факторы, связанные с более высокими индивидуальными издержками, включали демографию пациентов, тяжесть заболевания и методы, используемые для расчета затрат на потери производительности и сопутствующие заболевания [8].

В большом аналитическом обзоре, несмотря на отличия методов оценки и показателей распространенности, были рассчитаны расходы и соотнесены к потерям ВВП. При этом расходы на лечение шизофрении варьировали от 4% (Ирландия) до 14% ВВП (Испания). Больничная помощь была основным драйвером затрат на здравоохранение, но варьировала в структуре затрат от 19% (США) до 92% (Бельгия), демонстрируя большую изменчивость как в схемах лечения, так и в организации медицинской помощи. Расходы на социальную и медико-социальную помощь варьировали от 1,3% (Корея) до 13,8% ВВП (США), а стоимость услуг других лиц, осуществляющих уход, — от 1,2% (Австралия) до 12,7% ВВП (Испания). Потери производительности, связанные с безработицей, варьировали от 6,2% (Австралия) до 21,3% ВВП (США). Потери производительности, связанные с преждевременной смертностью, варьировали от 0,01% (Канада) до 3,85% ВВП (Ирландия). Неоднородность результатов исследователи объясняют различными методами оценки («Friction costs» и «Human Capital»). Медианные расходы на лечение шизофрении составили 1,1% от общих расходов на здравоохранение. Потери производительности, связанные с заболеваемостью, составляли основное бремя затрат на шизофрению. Бремя, связанное с потерей качества жизни, не оценивалось [9].

## Расходы на шизофрению в различных странах

Государство	Затраты на 1 пациента	Медицинские расходы*		Другие прямые	Непрямые расходы*	Социальные и другие	Общая стоимость
		стационар	другие				
Норвегия	94 587 долларов США						
Эстония	2360 евро						
Швейцария	13 862 евро; 36 978 евро?						
Франция	3534 евро	2,34 млрд долларов США /—/77	970 млн долларов США /—/				
Испания	2958 евро						
Таиланд	5818 долларов США; 2600 долларов США?				—/—/62		925 млн долларов США
США	—	2,8 млрд долларов США /19/—	19,9 млрд долларов США	7,6 млрд долларов США	32,4 блн долларов США /21,3/52	8,0 млрд долларов США /13,8/—	62,7 блн долларов США
Австралия					—/6,2/—		
Швеция	55 100 евро				—/—/60		
Великобритания		2,2 млрд фунтов стерлингов/—/—			3,4 фунтов стерлингов; 11,8? млрд	4,7 млрд фунтов стерлингов	6,7 млрд фунтов стерлингов
Бельгия		—/—/92					
Канада	—	2,02 млрд долларов США			4,83 млрд долларов США /—/70		6,85 млрд долларов США
Китай	2586,2 долларов США		—/—/33,4		—/—/66,6		
Германия	14 000 евро; 18 000 долларов США?				25—30 тыс. евро/1 пац.		

Примечание. \*(в денежных единицах/в % ВВП/в % по структуре); ? — по другим данным.

Результаты данных исследований показали также, что самые высокие затраты были в странах с наиболее высоким уровнем национального дохода и выделяемым процентом расходов на здравоохранение. По сравнению с европейскими странами в государствах с более низким уровнем развития экономики затраты на лечение пациентов с шизофренией более низкие, качество и эффективность помощи при этом меньше [10].

По данным E. Q. Wu, в США шизофрения приводит к значительным финансовым затратам [11]. Данные литературы свидетельствуют лишь об общей сумме затрат. Особенности страховой системы здравоохранения в государстве приводят к тому, что не все пациенты попадают в поле зрения психиатров. Часть из них, не располагающих частной медицинской страховкой и оказавшиеся вне федеральной программы «Medicaid», находятся в тюрьмах или

являются асоциальными [12]. Ведущим компонентом общих ежегодных расходов на шизофрению при этом считаются косвенные расходы из-за безработицы среди данного контингента. Общая стоимость шизофрении в США уже в 2002 г. была оценена в 62,7 блн долларов США. При этом прямые затраты здравоохранения составили 22,7 млрд долларов США: 7,0 млрд долларов США на амбулаторное лечение, 5,0 млрд на препараты, 2,8 млрд на стационарное лечение, 8,0 млрд на долгосрочный (социальный) уход. Общие прямые расходы, не связанные со здравоохранением, оценены в 7,6 млрд долларов США. Суммарные косвенные дополнительные расходы оценивались в 32,4 блн долларов США. Необходимо учитывать, однако, что в США самые высокие расценки в мире на медицинские услуги, хотя затраты и составляют около 4 тыс. долларов США в год на человека, или 15% ВВП [11].

В Канаде, по оценкам, в 2004 г. общие расходы на здравоохранение в связи с шизофренией (прямые и непрямые) составили 2,02 млрд долларов США. В сочетании с высоким уровнем безработицы из-за шизофрении, которая привела к дополнительной потере 4,83 млрд долларов США, общий размер ущерба в 2004 г. составил 6,85 млрд долларов США. Самый значимый компонент общего ущерба был связан с потерями производительности, вызванными заболеваемостью шизофренией (70% от общих затрат) [13].

В Китае затраты на 1 случай шизофрении в год составили 2586,2 доллара США (общие затраты), в том числе прямые и косвенные — 862,81 (33,4%) и 1723,40 (66,6%) соответственно [14]. Для каждого случая общая стоимость, прямые расходы и прямые медицинские затраты на лечение в стационарных условиях были выше, чем в амбулаторных ( $p < 0,05$ ). Расчеты показали, что совокупные годовые показатели общей стоимости прямых, в том числе медицинских затрат, а также затрат в связи с временной и стойкой потерей трудоспособности у городских пациентов с шизофренией были значительно выше, чем у сельских ( $p < 0,05$ ). Результаты многофакторного пошагового регрессионного анализа показали, что с более высокой стоимостью достоверно коррелировали 5 переменных: профессиональный статус, диагностический подтип (резидуальная шизофрения), проживание (выше у городских пациентов), стационарное или амбулаторное лечение (в стационаре) и научный центр (южный). Доказано, что изучение экономических издержек шизофрении с точки зрения человеческого капитала имеет много ограничений. Этот подход предполагает наличие полной занятости и отсутствие ограничений в трудоустройстве. В условиях безработицы результаты оценки потерь производительности за счет безработицы, снижения количества рабочих дней и преждевременной смертности являются завышенными [14].

В Швеции для исследования эффективности использования ресурсов здравоохранения относительно стоимости заболевания среди пациентов, страдающих шизофренией, был применен метод соотношения расходов, выделяемых на стационарное лечение, с глобальной оценкой функционирования пациентов [15]. Среднегодовая стоимость психиатрического

лечения одного пациента с шизофренией в 2008 г., основанная на выборке из 2161 пациента, для государства составила 42 700 евро (95% ДИ (41 500—44 000)). К этому следует добавить расходы, выделяемые сообществом психического здоровья — около 12 400 евро на 1 пациента. Итого общая стоимость на 1 пациента — 55 100 евро. Двумя самыми большими статьями расходов в общей сумме были косвенные расходы, связанные с потерей производительности (60%), и расходы государственного сектора психического здоровья (22% от общей стоимости) [15]. Пациенты, которые были госпитализированы в 2008 г., были более затратными для психиатрического сектора, чем те, кто принимал лечение амбулаторно: 71 700 евро против 37 700 евро ( $p < 0,0001$ ).

В результате обнаружено, что затраты, количество госпитализаций и общий уровень функционирования были тесно связаны. Попытки улучшить глобальное функционирование и избежать госпитализаций с помощью эффективного амбулаторного лечения и реабилитации могут не только уменьшить страдания пациентов и их родственников, но и снизить социальные и экономические издержки.

Хотя часть исследований в развивающихся странах проводятся без учета значимости шизофрении с социальной точки зрения, исследование, проведенное в Таиланде, подтвердило мировую тенденцию, что заболевание является, хотя далеко не самым распространенным расстройством, но очень дорогостоящим. Стоимость шизофрении была оценена в 2600 долларов США на 1 пациента в год или 925 млн долларов США для государства. На косвенные расходы в связи с высоким уровнем безработицы среди пациентов, прогулов и пропусков работы пациентов и их семей приходился 61% от общего экономического бремени шизофрении. Самым большим компонентом прямых медицинских затрат является стоимость стационарного лечения (50%), за которыми следуют амбулаторные услуги и расходы на лекарства [16].

Наиболее полно структура экономического бремени была изучена в Великобритании в 2004—2005 гг. и 2007 г. [17—19]. Отмечено, что примерно 220 000 человек в Англии и Уэльсе имеют диагноз шизофрении. В 2007 г. на нее приходилось около 30% от общих расходов на услуги психического здоровья и социальной помощи для взрослых. Она также вносит

существенный вклад в экономические издержки от потери производительности из-за безработицы или отсутствия на работе. По оценкам, общая стоимость шизофрении для государства составила 6,7 млрд фунтов стерлингов. Прямые затраты на лечение и уход, которые поступали из государственного бюджета, составили около 2 млрд фунтов стерлингов в 2005 г., 2,2 млрд — в 2007 г., по прогнозам, 6,5 млрд — к 2026 г. Бремя косвенных расходов на общество было огромным — 4,7 млрд фунтов стерлингов, стоимость неформального ухода и частных расходов, понесенных семьями, было оценено примерно в 615 млн фунтов стерлингов. Стоимость потерь производительности из-за безработицы, временной нетрудоспособности и преждевременной смертности больных составила 3,4 млрд фунтов стерлингов. Стоимость потерянной производительности опекунов — 32 млн фунтов стерлингов, ориентировочная стоимость в системе уголовного правосудия — около 1 млн. Около 570 млн фунтов стерлингов были выплачены в качестве пособий, и стоимость администрации, связанной с этим, составила около 14 млн [17].

Был произведен расчет экономической эффективности раннего вмешательства. Исходя из неопубликованных данных Института психиатрии, Фонд Короля оценивает, что за первый год внедрения услуг по раннему вмешательству при инвестировании 813 фунтов стерлингов на человека в следующем году появляется экономия в размере 1803 фунтов стерлингов в результате снижения количества госпитализаций. Экономическая эффективность вмешательства могла составить от 4 до 22 млн фунтов стерлингов в год при 60—100%-м внедрении. Если бы услуги раннего вмешательства могли быть развернуты для достижения 100%-го охвата к 2026 г., тогда можно было бы получить экономию в размере 18,4 млн фунтов стерлингов [18].

Примерно 19% лиц, занятых уходом за пациентами с шизофренией, пропустили в среднем 12,5 рабочих дня в год по сравнению со средним показателем в Великобритании 4,4 дня в год. Финансовые издержки от этого существенны. Только в Англии общая косвенная стоимость шизофрении в 2012 г. составила 11,8 млрд фунтов стерлингов. Из-за этого потерянная и нарушенная занятость из-за шизофрении оценивалась в 3,4 млрд фунтов стер-

лингов, в то время как снижение последствий для упущенных налоговых поступлений было переведено на 715 млн фунтов стерлингов в удержанном налоге. Дополнительные расходы на пособие по социальному обеспечению для лиц с шизофренией составили 470 млн фунтов стерлингов [19].

В Германии анализ ряда исследований доказывает, что шизофрения имеет социальную стоимость в несколько миллиардов евро в год. После корректировки инфляции затраты на 1 пациента в год в период между 1980 г. и 2002 г. были относительно стабильными — на уровне от 14 000 до 18 000 евро. Кроме того, родственники столкнулись с расходами от 950 до 1700 евро из-за расстройства пациентов. Косвенные издержки в основном связаны с досрочным выходом на пенсию или безработицей и составили от 25 000 до 30 000 евро на 1 пациента при использовании подхода человеческого капитала [20].

Во Франции шизофренией болеют около 300 000 человек, что составляет 0,5% от общей численности населения в возрасте 15 лет и старше. Французский государственный психиатрический сектор здравоохранения обеспечивает дотациями лишь около 150 000 взрослых пациентов, страдающих шизофренией: 50% от стоимости амбулаторного лечения, 50% находящихся в частичной или полной занятости, а также стоимость стационарного лечения. Для французского здравоохранения это очень много (2% от общего объема медицинских расходов во Франции), поскольку шизофрения считается серьезным заболеванием [21].

По результатам исследования во Франции, в общей выборке из 288 пациентов в возрасте 18—64 лет средняя общая стоимость составила 3534 евро на 1 пациента. Около половины затрат пришлось на стационарное лечение (1390 евро). Далее в структуре — стоимость дневного ухода (1331 евро) и расходы на лекарства (570 евро), затем стоимость посещения психиатра (165 евро). Исходя из оценки выборки экстраполировались ежегодные прямые расходы на медицинскую помощь для всех больных шизофренией в стране. Это составило 621 млн евро для стационарного лечения и 595 млн евро для дневного ухода, что составляет 77% от общего годового уровня прямых расходов (581 млн евро). Затраты на медикаменты (255 млн евро) составили 16,1%

от общего годового объема прямых затрат. Остальные 6,9% включали посещение психиатра на дому (74 млн евро), лечение врачами общей практики (11 млн евро), консультации других врачей (12 млн евро) и психологов (10 млн евро). Распределение ресурсов показало, что стационарное лечение лидирует в структуре прямых затрат. Безработица была определена в качестве основного компонента косвенной стоимости шизофрении для государства [21, 22].

По результатам другого исследования во Франции, соотношение прямых и косвенных годовых расходов на медицинскую помощь пациентам с шизофренией таково: Fr 12,4 млрд (2,34 млрд долларов США) и Fr 5,2 млрд (970 млн долларов США) соответственно. При этом увеличился вклад расходов на лекарства в общей стоимости лечения (с 5,5 до 16,1%). По данным исследования М. Кнарр и соавт., изменение стоимости лечения за счет использования новых атипичных антипсихотиков с 1998 г. по 2002 г. увеличило вклад медикаментов в общую стоимость из-за их более высокой стоимости [22]. Это позволило снизить количество и стоимость госпитализаций (с 85 до 77,0%), что потенциально снижает общее бремя шизофрении, в том числе не прямые расходы. Прямые затраты включают медицинскую помощь, представленную стоимостью лечения в стационарных условиях (55%), в отделениях дневного пребывания (30%), а также амбулаторные посещения (9,5%) и расходы на лекарства (5,5%). Таким образом, затраты на стационарное лечение оставались самыми высокими в структуре французских прямых затрат при оказании помощи пациентам с шизофренией [22].

Обнаружены также определенные клинико-экономические закономерности при оказании помощи пациентам с шизофренией. Так, наличие продуктивной (галлюцинации, бред, депрессия) симптоматики, а также более высокая частота рецидивов были связаны с более высокой стоимостью лечения. Удовлетворенность общим состоянием здоровья и негативные симптомы шизофрении (апатия, эмоционально-волевое обеднение) в начале исследования были связаны с меньшими затратами. Для врачей общей практики и врачей других специальностей негативные симптомы шизофрении коррелировали с меньшими затратами, а лечение пациентов с депрессивными симптомами — с более высокими. Показатели соци-

ального и профессионального функционирования на исходном уровне не влияли на стоимость лечения [22].

Обнаружено также, что расходы на лечение были ниже у пациентов, работающих по найму. Существует обратная связь между удовлетворенностью пациентов здоровьем и жизненной ситуацией и затратами на лечение у врачей-психиатров. Чем больше пациенты были удовлетворены своим здоровьем, тем ниже затраты системы здравоохранения.

Большая часть глобального экономического ущерба от шизофрении связана с трудностями, с которыми сталкиваются пациенты в поиске и сохранении оплачиваемой работы. Безработица у пациентов трудоспособного возраста была основной составляющей косвенных расходов [23].

Отсутствуют данные, включающие нематериальные затраты, связанные с качеством жизни, а также прямые расходы, не связанные со здравоохранением (например, связанные с затратами правоохранительных органов и системы уголовного правосудия).

Шизофрения имеет существенные психологические и экономические последствия не только для людей с болезнью, но и для членов их семей. Проведенное в 5 странах Европы исследование показало, что члены семей, обеспечивающие уход за взрослыми, страдающими шизофренией, в среднем расходуют на это от 6 до 9 ч в день, обеспечивая пациентам необходимую поддержку [24—26].

Данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что психическое здоровье опекунов подвергается тяжелому психологическому дистрессу. Состояние около 40% из них соответствовало критерию, указывающему на высокий риск развития депрессии (оценка 16 или выше по шкале CES-D). В демографических исследованиях в популяции латиноамериканцев установлено, что от 13 до 18% родственников пациентов, страдающих шизофренией, соответствуют этому критерию [27].

В ряде исследований отмечается, что перераспределение ресурсов и выделение средств на специализированные программы раннего вмешательства являются лучшей альтернативой, так как это снижает расходы в долгосрочной перспективе как за счет сокращения использования стационаров, так и в результате снижения объема недополученного ВВП [28].

Таким образом, многочисленные исследования подтверждают не только высокую экономическую затратность шизофрении, но и сложную структуру этих затрат. При значительных различиях в общей сумме затрат в разных государствах преобладают непрямые расходы, связанные с безработицей, снижением трудоспособности и недополучением валового продукта. В определении приоритетов важно, чтобы организаторы здравоохранения в области психиатрии были осведомлены о высоких прямых и косвенных затратах на оказание медицинской помощи пациентам с шизофренией. Лица, принимающие решения, должны признать широту экономических последствий, далеко выходящих за рамки системы здравоохранения, помнить, что почти 80% пациентов, страдающих шизофренией, остаются безработными, в результате чего потери производительности особенно велики. Снижению данных расходов может способствовать система мер, направленных на создание управляемых рабочих мест, мест с поддержкой, стимуляция деятельности специализированных мастерских.

В структуре прямых медицинских расходов на 1-м месте стоят расходы на стационарное лечение. Большую роль отводят статьям расходов, связанным с уходом и социальной помощью. Обеспечение комплексного лечения (например, лечение в сочетании с психосоциальной помощью) может сократить некоторые расходы (прежде всего, на госпитализацию). Это может, однако, потребовать некоторого увеличения объема инвестиций в здравоохранение (в том числе на обучение персонала, укрепление амбулаторного звена) и времени, проводимого медперсоналом с пациентами. Внедрение новых медико-социальных реабилитационных программ, групп раннего (антикризисного) вмешательства на дому может способствовать снижению медицинского компонента бремени шизофрении в перспективе.

Детальное знание социальных расходов также может быть полезным при оценке экономической эффективности новых стратегий лечения для улучшения оказания медицинской помощи пациентам с шизофренией.

**Контактная информация:**

Шилова Оксана Владимировна — к. м. н., доцент, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии.  
Гомельский государственный медицинский университет.  
246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сл. тел.: +375 232 31-59-45.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## REFERENCES

1. Zharko V. I. *Public health of the Republic of Belarus: achievements and perspectives. In: Materials of Republican Scientific-Practical Conf., Cons. 90th Anniversary of Health Care of the Republic of Belarus. Minsk: BelMAPO, 2009: 4—14. (in Russian)*
2. Thornicroft G., Alem A., Antunes Dos Santos R., et al. *WPA guidance on steps, obstacles and mistakes to avoid in the implementation of community mental health care. World Psychiatry. 2010; 9(2): 67—77.*
3. Maj M. *Mistakes to avoid in the implementation of community mental health care. World Psychiatry. 2010; 9(2): 65—6.*
4. Obiyedkov V. G. *Clinical and economic analysis of patients with schizophrenia with frequent hospitalizations. Zdravookhranenie. 2012; 8: 26—9. (in Russian)*
5. Sartorius N., Gaebel W., Cleveland H.-R. *WPA guidance on how to combat stigmatization of psychiatry and psychiatrists. World Psychiatry. 2010; 9(3): 131—44.*
6. Maj M. *The WPA Action plan is in progress. World Psychiatry. 2009; 8: 65—6.*
7. Andlin-Sobock P., Jonsson B., Wittchen H. U., Olesen J. *Cost of disorders of the brain in Europe. Eur. J. Neurol. 2005; 12: 1—27.*
8. Jin H., Mosweu I. *The societal cost of schizophrenia: a systematic review. Pharmacoeconomics. 2017; 35(1): 25—42.*
9. Charrier N., Chevreul K., Durand-Zaleski I. *The cost of schizophrenia: a literature review. Encephale. 2013; 39: 49—56.*
10. Salize H. J., McCabe R., Bullenkamp J., et al. *Cost of treatment of schizophrenia in six European countries. Schizophr. Res. 2009; 111(1—3): P. 70—7.*
11. Wu E. Q., Birnbaum H. G., Shi L., et al. *The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. J. Clin. Psychiatry. 2005; 66(9): 1122—9.*
12. Reingle Gonzalez J. M., Connell N. M. *Mental health of prisoners: identifying barriers to mental health treatment and medication continuity. Am. J. Public Health. 2014; 16: e1—e6.*
13. Goeree R., Farahati F., Burke N., et al. *The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. Curr. Med. Res. Opin. 2005. 21(12): 2017—28.*
14. Zhai J., Guo X., Chen M., et al. *An investigation of economic costs of schizophrenia in two areas of China. Int. J. Ment. Health Syst. 2013; 7(1): 26.*
15. Ekman M., Granstrom O., Omerov S., et al. *The societal cost of schizophrenia in Sweden. J. Ment. Health Policy Econ. 2013; 16(1): 13—25.*
16. Phanthanane P., Whiteford H., Vos T., Bertram M. *Economic burden of schizophrenia: empirical analyses from a survey in Thailand. J. Ment. Health Policy Econ. 2012; 15(1): 25—32.*
17. Mangalore R., Knapp M. *Cost of schizophrenia in England. J. Ment. Health Policy Econ. 2007; 10(1): 23—41.*
18. *Costing statement: Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management (Implementing the NICE guideline on Psychosis and schizophrenia in adults). Putting NICE guidance into practice. 2014: 8 p. [Electronic resource]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/costing-statement-191763901>. Date of access: 23.06.2017.*
19. Bajorek Z., Hind A., Bevan S. *The impact of long term conditions on employment and the wider UK economy. 2016:*

70 p. [Electronic resource]. Available at: [http://www.theworkfoundation.com/wp-content/uploads/2016/11/397\\_The-impact-of-long-term-conditions-on-the-economy.pdf](http://www.theworkfoundation.com/wp-content/uploads/2016/11/397_The-impact-of-long-term-conditions-on-the-economy.pdf). Date of access: 23.06.2017.

20. Konnopka A., Klingberg S., Wittorf A., Konig H. H. The cost of schizophrenia in Germany: a systematic review of the literature. *Psychiatr. Prax.* 2009; 36(5): 211—8.

21. Sarlon E., Heider D., Millier A., et al. A prospective study of health care resource utilisation and selected costs of schizophrenia in France. *BMC Health Serv. Res.* 2012; 12: 269.

22. Knapp M., Mangalore R., Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2004; 30(2): 279—83.

23. Bond G. R., Drake R. E., Becker D. R. Applicability of USA model of individual hiring and employment support in other countries. *World Psychiatry.* 2012; 1: 35—42.

24. Llorca P. M., Miadi-Fargier H., Lancon C., et al. Cost-effectiveness analysis of schizophrenic patient care

settings: impact of an atypical antipsychotic under long-acting injection formulation. *Encephale.* 2005; 31(2): 235—46.

25. Lowyck B., de Hert M., Peeters E., et al. A study of the family burden of 150 family members of schizophrenic patients. *Eur. Psychiatry.* 2004; 19(7): 395—401.

26. Awad A. G., Voruganti L. N. The burden of schizophrenia on caregivers: a review. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26(2): 149—62.

27. Magana S. M., Ramirez Garcia J. I., Hernandez M. G., Cortez R. Psychological distress among latino family caregivers of adults with schizophrenia: the roles of burden and stigma. *Psychiatr. Serv.* 2007; 58(3): 378—84.

28. Yamaguchi H., Takahashi A., Takano A., et al. Direct effects of short-term psychoeducational intervention for relatives of patients with schizophrenia in Japan. *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2006; 60(5): 590—7.

Поступила 30.06.17.

### **Вниманию читателей!**

С апреля 2017 г. Государственное учреждение «Республиканская научная медицинская библиотека» получило доступ к **Электронному библиотечному абонементу (ЭБА)** Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ Российской Федерации сроком на 1 год. В ЭБА доступны книги, авторефераты, диссертации, периодические издания.

Заказ документов через ЭБА осуществляется в зале каталогов (каб. 315).

*Ждем Вас в нашей библиотеке!*





<sup>1</sup>Н. И. КРУТИЛИНА, <sup>2</sup>Е. Д. ЖМАКИНА, <sup>3</sup>Д. В. ЧИЖ

## ДОЗОВРЕМЕННЫЕ СООТНОШЕНИЯ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДОЗЫ ПРИ БРАХИТЕРАПИИ РАКА КОЖИ

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

<sup>2</sup>Гродненская областная клиническая больница, Гродно, Беларусь,

<sup>3</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

*Приведен обзор данных литературы, посвященных изучению роли режима фракционирования и характера распределения дозы излучения в облучаемом объеме при брахитерапии эпителиального рака кожи. Изложены особенности клинического и дозиметрического планирования аппликационной и внутритканевой брахитерапии.*

**Ключевые слова:** эпителиальный рак кожи, брахитерапия, объемы облучения, фракционирование дозы, линейно-квадратичная модель.

*A review of the literature data devoted to studying of roles of the dose of radiation fractionation mode and distribution nature in the irradiated volume of the epithelial cancer of skin brachytherapy is provided. Specific features of application and interstitial brachytherapy clinical and dosimetric planning are described.*

**Key words:** epithelial cancer of skin, brachytherapy, radiation volumes, dose fractionation, linear-quadratic model.

HEALTHCARE. 2018; 1: 41—48.

DOSE-TIME RATIO AND SPACE DEPENDING DOSE DISTRIBUTION IN SKIN CANCER BRACHYTHERAPY

N. I. Krutilina, E. D. Zhmakina, D. V. Chizh

Рак кожи является распространенным онкологическим заболеванием с высокими показателями заболеваемости и выраженной тенденцией к их увеличению.

В Республике Беларусь в 2015 г. рак кожи в общей структуре онкологической заболеваемости занимал 1-е место у женщин, составляя 21,9% и 3-е место у мужчин — 13,6%. В последние 10 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи увеличилась приблизительно в 1,5 раза и составила в 2015 г. 75,0 на 100 000 населения (в 2006 г. — 51,0 на 100 000 населения) у мужчин и 105,0 на 100 000 населения (в 2006 г. 70,4 на 100 000 населения) у женщин [1].

Судя по грубым интенсивным показателям заболеваемости, у женщин рак кожи регистрируется чаще, чем у мужчин, у городских жителей несколько чаще (92,6 на 100 000 населения), чем у сельских (85,9 на 100 000 населения) [1]. Чаще рак кожи развивается в возрасте старше 50 лет, преимущественно у женщин, заболеваемость увеличиваясь примерно в 3 раза, достигает пика к 80—84 годам [2—4]. В последние 10 лет отмечается рост заболеваемости раком кожи у лиц молодого и трудоспособного возраста [1].

Среди эпителиальных злокачественных новообразований кожи (ЭЗНК) наиболее часто встречаются базальноклеточный рак кожи (БКРК) и плоскоклеточный рак кожи (ПКРК), на долю которых приходится около 90% от всех злокачественных новообразований кожи. У преобладающего большинства пациентов (98,7%) рак кожи выявляется на I—II стадиях [1, 2, 5]. Злокачественные новообразования могут возникнуть на любом участке кожного покрова, но преимущественной локализацией является кожа лица (75,9—97,8%) [1].

В настоящее время для лечения ЭЗНК применяют различные методы, но основными являются хирургический и лучевая терапия.

Хирургическое удаление опухоли считается достаточно эффективным методом лечения рака кожи при его локализации на коже туловища и конечностей, однако данный метод нежелателен при лечении опухолей, располагающихся в косметически значимых зонах.

### Брахитерапия рака кожи

Одним из современных и высокоэффективных методов лучевой терапии является брахитерапия, или контактная лучевая терапия. Ее

применяют для облучения опухолей кожи лица, расположенных в анатомически сложных областях [6—10].

При брахитерапии применяют различные формы имплантатов (капсулы, трубочки) и аппликаторы. При помощи интрастатов и аппликатора радиоактивные нуклиды вводятся непосредственно в опухоль или располагаются вблизи нее. В зависимости от способа введения брахитерапия подразделяется на внутритканевую и аппликационную [10]. В настоящее время брахитерапию проводят на шланговых аппаратах с высокой активностью источников излучения. Облучение осуществляется по принципу *remote afterloading* — автоматическое последовательное введение интрастатов и радиоактивных источников с низкой мощностью дозы или высокой мощностью дозы.

#### **Внутритканевая брахитерапия**

Внутритканевая, или интерстициальная брахитерапия, показана для облучения ЭЗНК века, внутреннего угла глаза, носа, губ, где невозможно равномерное облучение опухоли с использованием других методов лучевой терапии, а также при наличии признаков высокого риска: толщина опухоли более 4 мм, диаметр опухолевого образования более 20 мм [6, 11]. В пораженный участок под местной анестезией раствором лидокаина или новокаина вводят от 1 до 6 гибких интрастатов в зависимости от объема опухоли. Важно, чтобы интрастаты были имплантированы на глубину 2,5—4,5 мм ниже поверхности кожи, поскольку более поверхностное их расположение может привести к появлению в последующем телеангиэктазий, некроза кожи или замедленному заживлению тканей вдоль местонахождения источника [12—14]. От макроскопического объема опухоли (GTV — *gross tumor volume*), который определяется визуально, должен быть отступ не менее 5 мм для БКРК и 7—10 мм для ПКРК вокруг опухолевого поражения. Это так называемый клинический объем облучения (CTV — *clinical tumor volume*), в котором могут находиться микроскопические включения опухолевой ткани. Отступ на планируемый объем облучения (PTV — *planning tumor volume*) в интерстициальной брахитерапии считается большинством исследователей нецелесообразным, поскольку интрастаты вводятся в кожу и фиксируются в ней, при этом PTV можно считать равным CTV [15—18].

Для планирования внутритканевой гамма-терапии применяют стереореконструкцию распо-

ложения интрастата или интрастатов по рентгенограммам, выполненным со смещением не менее 35°. Расположенные в одном помещении система визуализации, средство управления системой и планирующая станция позволяют получать необходимую информацию в нужный момент. Рентгеновские снимки пересылаются на планирующую станцию гамма-терапевтического аппарата. В это же время проводится измерение длины каждого гибкого интрастата, а также определение границ начала и окончания опухоли применительно к каждому гибкому интрастату.

Основные характеристики изодозного распределения, такие как минимальная доза, средняя центральная доза, зона высокой дозовой нагрузки, индекс гомогенного распределения дозы, определяются согласно рекомендациям МКРЕ «Спецификация доз и объемов для внутритканевой терапии» [7, 8, 19]. Публикация МКРЕ посвящена спецификации и протоколированию внутритканевой брахитерапии.

В случае облучения одной плоскости катетеры с источниками располагаются в плоскости на расстоянии 10 мм друг от друга для создания максимума дозы (100%) в слое ткани толщиной 10 мм. При расположении катетеров на расстоянии 10 мм друг от друга 100% облучение планируемого объема изображается красной изодозной кривой (рис. 1, цв. вклейка).

Предписываемое значение дозы создается в мишенной плоскости, параллельной плоскости источников и находящейся от нее на расстоянии 0,5 см. Графическое изображение гибких интрастатов с изодозным распределением должно оптимально соответствовать объему мишени. Время облучения опухоли на каждой конечной точке также может оптимизироваться для достижения целевого дозового покрытия. За максимумом ионизации идет крутой спад дозы. Как видно на рис. 1, 50%-я изодозная кривая располагается на расстоянии нескольких мм от 100%-й изодозы. Полная реализация энергии излучателей на расстоянии до нескольких мм позволяет создавать высокие дозы облучения в органе-мишени без повреждения окружающих тканей.

Более толстые слои ткани (обычно до 25 мм) облучаются источниками, расположенными по разные стороны слоя в двух параллельных плоскостях. Требуемая активность источников делится поровну между плоскостями и в каждой плоскости располагается согласно правилам при облучении одной плоскости. Если рас-

стояние между плоскостями превышает 10 мм, вводятся поправочные коэффициенты, чтобы минимальная доза была меньше предписанной не более чем на 10%. Предписанная доза назначается в каждой из внутренних плоскостей, расположенных на расстоянии 5 мм от плоскостей источников [8, 19, 20].

Внутриканевая брахитерапия отличается от других видов лучевой терапии тем, что она сопровождается меньшим количеством осложнений, период реабилитации после проведения облучения значительно короче, и, следовательно, пациент меньше времени проводит в больнице, при этом достигается хороший косметический эффект.

### Аппликационная брахитерапия

Аппликационная брахитерапия — метод, при котором радиоактивные препараты ( $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ), расположенные в определенном порядке на аппликаторе, образуют излучающую поверхность. Аппликатор может изготавливаться для каждого пациента индивидуально из пластмассы или другого подобного материала.

В настоящее время из доступных аппликаторов, применяемых в брахитерапии для лечения поверхностных поражений кожи, используют аппликаторы «Лейпциг» и «Валенсия» [17, 21—24]. Они имеют фиксированную геометрию (диаметр 10—45 мм) и короткое расстояние от источника до кожи (13—15 мм). Аппликаторы разделены на две категории: горизонтальные с параллельной зоной к облучаемой поверхности и вертикальные с источником, перпендикулярным обрабатываемой поверхности. Аппликаторы «Лейпциг» и «Валенсия» применяют для облучения поверхностных образований с максимальной глубиной инвазии 5 мм. В данном случае обеспечивается плоская, однородная изодоза в PTV.

При выборе размера аппликатора учитывают размер опухоли и необходимость облучения зоны ее субклинического распространения.

Как видно на рис. 2 (цв. вклейка), GTV оценивается визуально и измеряется линейкой. Отступ от GTV должен быть не менее 5 мм для БКРК и 7—10 мм для ПКРК вокруг опухолевого поражения. Эта зона определяется как CTV, в котором могут находиться микроскопические элементы опухолевой ткани. Расширение зоны облучения на 1,5 мм от CTV на возможные погрешности при установке аппликатора расценивается как PTV, который обозначен красной линией [20, 25, 26].

Для расчета лечебных доз большинство пользователей применяют планы библиотеки для аппликаторов «Лейпциг» и «Валенсия», поскольку материал, из которого они изготовлены, дает артефакты во время моделирования их положения. Для определения изодозного распределения пользователь ссылается на атлас профилей доз, предоставленный фирмой-производителем. Эти профили представляют собой распределение дозы в водном фантоме и не принимают во внимание гетерогенную структуру, а также возможную кривизну кожи. Введение сложного программного обеспечения, такого как «Varian Brachyvision Acuros», дает возможность моделировать положение аппликатора и осуществлять планирование лечения [20, 27].

Дозное поле при аппликационном методе характеризуется быстрым падением мощности дозы по мере прохождения излучения в тканях. Необходимая для лечения доза излучения создается в 1 см тканей и подлежащие здоровые ткани не повреждаются. При облучении поверхностных образований с максимальной глубиной 5 мм обеспечивается плоская однородная изодоза в PTV. Ограничивающим фактором лечения опухолей на большей глубине является высокая доза на поверхности кожи из-за обратного рассеивания излучения, а также резкого бокового отклонения глубинной дозы относительно центральной оси источника (рис. 3, цв. вклейка).

Как видно, плоская однородная изодоза, обозначенная красной линией, обеспечивается на глубине 4 мм. Проведены исследования, которые позволяют утверждать, что процент глубинной дозы и отклонения вдоль центральной оси источника начинаются на глубине более 5 мм.

Контактная лучевая терапия в отличие от других методов лучевого лечения дает лучший терапевтический эффект благодаря таким преимуществам, как высокая концентрация дозы излучения в клинических объемах мишени, быстрый спад дозы к периферии, оптимальное щажение нормальных тканей, оптимизация процедуры предлучевой подготовки и облучения пациентов без увеличения риска поражения здоровых тканей.

Недостатками метода являются трудности в достижении равномерного распределения поглощенной дозы в опухоли при облучении поверхности с неровным рельефом, что может послужить причиной появления рецидивов.

### Радиобиологические особенности рака кожи. Роль режима фракционирования дозы при брахитерапии рака кожи

Рак кожи, по данным литературы, относится к опухолям с относительно высокой чувствительностью к лучевому воздействию [28]. Вместе с тем на конечный результат лучевой терапии оказывают существенное влияние суммарная доза радиации, поглощенная в опухоли, величина дозы за фракцию и общее время облучения. Дозовременные соотношения традиционного курса облучения (2 Гр, 5 раз в неделю) не всегда являются оптимальными. Достижение клеточной радиобиологии, теоретическое и клиническое обоснование эффекта уменьшения клеточной выживаемости с увеличением дозы за фракцию, а также возможность более быстрой остановки роста некоторых опухолей при повышенных разовых дозах стимулировали использование режима гипофракционирования дозы. При планировании лечения в режиме нетрадиционного фракционирования дозы необходимо учитывать биологически эквивалентные толерантные дозы для нормальных тканей по отношению к стандартному курсу лучевой терапии. Биологически эффективная доза (BED) является неотъемлемой частью линейно-квадратичной модели радиационных эффектов, полученной с помощью определенной комбинации дозы на фракцию и общей дозы в конкретной ткани. BED характеризуется определенным отношением  $\alpha/\beta$  и рассчитывается при помощи уравнения:

$$BED = N[1 + d(\alpha/\beta)],$$

где  $N$  — число фракций;  $d$  — доза за фракцию;  $\alpha/\beta$  — коэффициент радиочувствительности в дозе, при которой линейные и квадратичные коэффициенты равны:  $\alpha d = \beta d^2$ , отсюда  $d = \alpha/\beta$  [28].

Линейно-квадратичная модель адекватно представляет результаты с суточным ритмом дробления дозы в диапазоне разовых доз от 1 до 22 Гр. Кроме того, она позволяет выявить различия в дозовременных зависимостях для быстро пролиферирующих (острые лучевые эффекты) и медленно пролиферирующих (поздние лучевые эффекты) тканей. Кинетические модели свободны от ограничений эмпирических изоэффективных формул и позволяют рассчитать эквивалентные традиционному режиму дозы к любой выбранной для клинических испытаний схеме дозного фракционирования. Ис-

пользование моделей вместе с математическими методами оптимизации открывает возможности для расчета оптимальных дозовременных планов облучения, то есть определения величин разовых доз и интервалов между ними, которые приводили бы к максимальному регрессу опухоли при минимальном повреждении нормальных тканей [28]. Нормальные ткани и опухоль по-разному отвечают на изменения в дозовом фракционировании. Частично это можно объяснить различием в репопуляции клеток. Однако это влияние легко устраняется подходящим выбором полного времени облучения. Следовательно, различия возникают в основном из-за разной внутренней радиочувствительности, связанной с разными  $\alpha$ -компонентами. Поздно реагирующие ткани демонстрируют большие изменения в чувствительности по отношению к изменению дозы за фракцию, чем рано реагирующие ткани. Это согласуется с пониженным  $\alpha$ -коэффициентом. Коэффициент  $\alpha$  определяет начальный наклон этих кривых, коэффициент  $\beta$  — степень их кривизны. Отношение  $\alpha/\beta$ , определяемое как радиобиологический эквивалент, является характерным для каждого типа ткани, нормальной или опухолевой, и количественно соответствует дозе, при которой линейная функция ( $\alpha d$ ) равна квадратичной ( $\beta d^2$ ) и оценивается в дозовых единицах Гр (рис. 4) [28].

Как видно на рис. 4, существует зависимость отношения изоэффективных доз от дозы за фракцию при различных значениях отношения  $\alpha/\beta$ . За стандартный принят режим 2 Гр за фракцию. Сплошные кривые — для низких значений отношения  $\alpha/\beta$  (для тканей с поздней реакцией); пунктирные линии — для высоких значе-

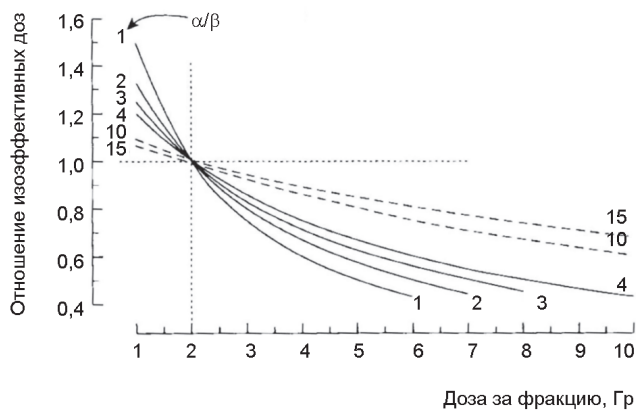


Рис. 4. Зависимость отношения изоэффективных доз от дозы за фракцию при различных значениях отношения  $\alpha/\beta$  [28]

ний отношения  $\alpha/\beta$  (ткани с ранней реакцией и большинство опухолей).

Кривые для поздних реакций (низкое отношение  $\alpha/\beta$ ) более крутые, чем для рано реагирующих тканей или опухолей (высокое отношение  $\alpha/\beta$ ). При этом ранние реакции нормальных и опухолевых тканей характеризуются высокими значениями  $\alpha/\beta$  — порядка 10 Гр, а поздние — низкими — около 2,5—3 Гр. В случае лучевого лечения БКРК принято считать, что  $\alpha/\beta$  для ранних реакций равно 10 Гр, в случае же лучевого лечения ПКРК это соотношение равно 6,07 Гр.

Возможности линейно-квадратичной модели позволяют определить величины разовых доз, рассчитать нестандартные курсы лечения, которые были бы эквивалентны традиционному режиму, а также приводили бы к максимальному регрессу опухоли при сокращении общего курса лечения (гипофракционирование дозы).

Первые результаты клинического использования высокодозной брахитерапии рака кожи опубликованы в 1995 г. V. H. Svoboda и соавт. применили высокодозную брахитерапию с использованием различных аппликаторов из силиконовых и резиновых материалов у 76 пациентов с ЭЗНК (106 локализаций опухолевых очагов) [29]. В результате проведенного облучения достигнута полная регрессия всех образований. Ранняя лучевая реакция в виде эритемы кожи наблюдалась у большинства пациентов, влажный лучевой эпидермит констатирован лишь в 27 случаях. В 53 зонах поражения отмечался отличный косметический эффект, в остальных имела место незначительная пигментация или атрофия кожи. В сроки наблюдения более 9 мес после завершения брахитерапии рецидивы не зарегистрированы [29].

За более чем 20-летний период применения данного метода совершенствовались технические, клинические, дозиметрические аспекты облучения, разрабатывались различные варианты распределения дозы излучения во времени. Благоприятные результаты получены при применении стандартного режима фракционирования дозы с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8—2 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) 60—65 Гр за 33—36 фракций [30—32]. В течение 5-летнего периода авторы не выявили ни у одного пациента рецидива опухоли, в 98% случаев констатированы лучевые изменения кожи I—II степени. Однако следует принять во внимание, что продол-

жительность такого курса облучения составляет 5—6 нед и более, а это существенно увеличивает время пребывания пациента в стационаре или требует многократного посещения кабинета лучевой терапии при амбулаторном лечении. Особенности контингента пациентов, подлежащих брахитерапии, требуют иного подхода к проблеме распределения канцерцидной дозы радиации во времени. Благодаря достижениям в радиологии появились условия для разработки на основе линейно-квадратичной модели клеточной выживаемости нестандартных режимов фракционирования дозы с увеличением РОД и сокращением курса лучевой терапии. При этом учитываются изоквивалентные (изоэффективные) дозы для нормальных тканей по отношению к стандартному курсу лучевой терапии.

В 1999 г. A. Kohler-Brock и соавт. опубликовали результаты высокодозной аппликационной брахитерапии (аппликатор «Лейпциг») в режиме среднего фракционирования дозы (РОД 3 Гр) [23]. За 10—13 фракций к опухоли подводилась СОД 33—40 Гр. Длительность курса облучения составляла 2—3 нед. Авторы получили хорошие результаты — из 520 облученных очагов поражения 509 (98%) полностью резорбировались.

Оценку своего первого опыта применения брахитерапии в режиме среднего фракционирования дозы с использованием аппликатора «Лейпциг» в проспективном исследовании дали R. Gauden и соавт. Были обследованы 200 пациентов с ЭЗНК (236 очагов поражения). Опухоли располагались преимущественно на коже головы и шеи. РОД составляла 3 Гр, СОД 36 Гр за 12 фракций в течение 2,5 нед. В результате проведенного лечения полная резорбция опухоли наблюдалась в 232 (98%) из 236 очагов. Ранние лучевые повреждения кожи I степени констатированы в 168 (71%) очагах, II степени — в 81 (34%). Отличный и хороший косметический эффект отмечался в 208 (88%) случаях и лишь в 13 (5,5%) случаях наблюдалась поздняя лучевая реакция в виде пигментации кожи [33]. Увеличение РОД позволило уменьшить общую продолжительность облучения до 2—3 нед по сравнению со стандартным фракционированием дозы.

На 46-м ежегодном собрании Американского общества терапевтических радиационных онкологов (ASTRO) 3—7 сентября 2004 г. в Атланте были представлены результаты применения высокодозной брахитерапии в режиме крупного фракционирования дозы для лечения

ЭЗНК [10]. Группа исследователей во главе с E. Rio ретроспективно оценили результаты лечения 97 пациентов с ЭЗНК, 88 из них имели базалиому кожи, 9 — плоскоклеточный рак. Впервые установленный рак кожи диагностирован у 40 пациентов (1-я группа), у 57 пациентов перед облучением выполнялось оперативное вмешательство (2-я группа). У пациентов 1-й группы брахитерапия проводилась с РОД в среднем 5,5 Гр (в диапазоне 5,0—6,5 Гр), СОД 50—60 Гр; у пациентов 2-й группы — РОД в среднем 5,2 Гр (в диапазоне 5,0—6,0 Гр), СОД 50—60 Гр. Полная резорбция опухоли наблюдалась у 92,5% пролеченных в 1-й группе и у 88% — во 2-й. Пятилетняя выживаемость была выше в 1-й группе (91%), чем во 2-й (80%). По результатам сравнительного анализа полученных данных, брахитерапия впервые выявленного рака кожи лица в режиме гипофракционирования дозы обеспечивает высокий уровень местного эффекта, хороший и отличный косметический результат по сравнению с хирургическим лечением, которое может оставлять после себя косметические дефекты.

J. Scowronek и соавт. из Великопольского онкологического центра провели ретроспективный анализ результатов высокодозной брахитерапии у 497 пациентов с ЭЗНК, 434 из которых получали только брахитерапию, у 63 пациентов лучевая терапия применялась дополнительно после хирургического вмешательства. Авторы использовали крупнофракционированное облучение, СОД составляла 50—60 Гр за 10 фракций (430 человек) и 30—40 Гр за 6—7 фракций (67 человек). Через 12 мес у 356 (82,8%) пациентов констатирована полная ремиссия, прогрессирование заболевания отмечалось у 74 (17,2%) обследованных. У всех пациентов после облучения диагностирована острая лучевая реакция кожи. Поздние лучевые реакции кожи I степени отмечены у преобладающего большинства пациентов — 380 (78,1%), II степени — у 85 (17,1%) и III степени — у 24 (4,8%) обследованных [34, 35]. Несмотря на неоднородность анализируемого материала, как и в предыдущем исследовании, авторы смогли констатировать высокую эффективность и хорошую переносимость брахитерапии в режиме гипофракционирования дозы у пациентов с впервые выявленным раком кожи. Однако при проведении крупнофракционированного облучения пациентов с ЭЗНК после хирургического вмешательства эффективность лече-

ния была ниже, лучевые реакции кожи более выражены, а косметический эффект хуже.

Опыт использования крупнофракционированного облучения представили M. Ghaly и соавт. [36]. С января 2008 г. по март 2010 г. ими были пролечены аппликатором «Валенсия» 32 пациента (45 очагов поражения) с ЭЗНК. Макроскопический размер опухоли определяли визуально, но распространение ее в глубину оценивали с помощью ультразвукового изображения [37—39]. Все опухоли имели глубину инвазии 4 мм. Облучение проводили в режиме крупного фракционирования дозы, СОД составляла 42 Гр и подводилась за 6 или 7 фракций 2 раза в неделю. Биологически эквивалентная доза равна 70 Гр. Общая продолжительность лечения составляла 3—3,5 нед. Через 47 мес после завершения лечения в 98% случаев рецидивы не выявлялись. Острые лучевые реакции кожи были невыраженными (I степень). Более тяжелых лучевых изменений кожи (II и III степень) не наблюдалось.

В 2015 г. группа экспертов в области радиационной онкологии, медицинской физики и дерматологии провела анализ данных литературы и подвела итоги клинического применения и дозиметрического обеспечения брахитерапии рака кожи [25].

В исследовании проанализированы различные режимы фракционирования дозы: стандартный режим фракционирования, применение средних фракций (РОД 3 Гр, СОД 33—40 Гр за 5—10 фракций ежедневно; РОД 4 Гр, СОД 44—48 Гр за 11 фракций 3 раза в неделю); крупнофракционированное облучение (РОД 5 Гр, СОД 40 Гр за 8 фракций ежедневно или 2 раза в неделю; РОД 5 Гр, СОД 40—50 Гр за 8—10 фракций 2 раза в неделю; РОД 5,8 Гр, СОД 45 Гр за 8 фракций ежедневно; однократное облучение очаговой дозы от 12 до 22 Гр) [40—48]. Все авторы работ, представленных в данном анализе, отмечали высокий уровень местного эффекта, невыраженные ранние и поздние лучевые реакции кожи, отличный и хороший косметический результат, полученный у 94,4% пациентов.

Между тем неоднородность представленных клинических материалов с использованием различных разовых, суммарных очаговых доз, ритмов облучения и различной общей продолжительностью лучевой терапии, а также незначительное количество проведенных рандоми-

зированных исследований и опубликованных системных обзоров не позволяют в настоящее время сделать вывод, какой из изученных режимов фракционирования дозы является наиболее оптимальным и предпочтительным при брахитерапии у пациентов с ЭЗНК. Данная проблема по-прежнему является актуальной и требует дальнейшего изучения.

### Выводы

1. Результаты статистического анализа заболеваемости раком кожи свидетельствуют о постоянном росте числа впервые выявленных пациентов с данной патологией, среди которых преобладают лица пожилого и старческого возраста с I и II стадиями заболевания. При этом за последние 10 лет отмечается рост заболеваемости у лиц молодого и трудоспособного возраста, что требует разработки новых подходов к выбору безопасных и эффективных методов консервативного лечения.

2. Существующие методы лучевой терапии рака кожи предполагают достаточно продолжительный стационарный или амбулаторный курс лечения, что является экономически затратным.

3. Исследование радиобиологии эпителиального рака кожи свидетельствует о целесообразности применения в клинике брахитерапии в режиме гипофракционирования дозы.

4. Предлагается множество вариантов распределения дозы излучения во времени с использованием различных разовых и суммарных очаговых доз и длительности курса лучевого лечения рака кожи. Однако неоднородный клинический материал, проведенные, преимущественно ретроспективные нерандомизированные исследования, не позволяют объективно оценить эффективность лечения, постлучевые изменения тканей и косметический эффект, что свидетельствует об актуальности проведения проспективных исследований по разработке новых методов брахитерапии в режиме гипофракционирования дозы.

#### Контактная информация:

Крутилина Нина Ивановна — профессор кафедры онкологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

220013, ул. П. Бровки, 3 корп. 3; сл. тел.: +375 17 265-35-52.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. И. К., Е. Д. Ж., Д. В. Ч.

Сбор и обработка материала: Н. И. К., Е. Д. Ж., Д. В. Ч.

Статистическая обработка данных: Е. Д. Ж.

Написание текста: Н. И. К., Е. Д. Ж., Д. В. Ч.

Редактирование: Н. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

### REFERENCES

1. Okeanov A. E., Moiseyev P. I., Levin L. F. *Statistics of oncologic diseases in the Republic of Belarus (2002—2011)*. Belorusskiy kantser-registr. Minsk: RNPTs OMR im. N. N. Aleksandrova; 2016. 280 s. (in Russian)
2. Dariyalova S. L., Chissov V. I. *Diagnosis and treatment for malignant tumors*. M.: Meditsina, 1993: 29—30. (in Russian)
3. Nurov A. U., Gaydarova U. M., Desterbekova E. N. *On role of certain factors inducing development of malignant neoplasms of skin*. Vestnik dermatologii. 1991; 2: 33—7. (in Russian)
4. Lear J. T., Smith A. G. *Basal cell carcinoma*. J. Med. 1997; 73(863): 538—42.
5. Jemal A., Murray T., Ward E., et al. *Cancer statistics*. CA Cancer J. Clin. 2005; 55(1); 10—30.
6. Klepper L. Ya., Klimanov V. A. *Determination of mathematic models parameters for predicting probable treatment complications in normal organs and tissues*. Meditsinskaya fizika. 2002; 1: 23—39. (in Russian)
7. Klepper L. Ya., Ushkova V. L. *Optimal and Paris system of publishing information about interstitial irradiation therapy for malignant tumors*. Meditsinskaya fizika. 2008; 3: 29—34. (in Russian)
8. Klepper L. Ya. *Optimal distribution of system of parallel intrastats within interstitial irradiation therapy (quazivariation characteristic)*. Meditsinskaya fizika. 2011; 3: 5—14. (in Russian)
9. Guix B., Finestres F., Tello J., et al. *Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000; 47(1): 95—102.
10. Rio E., Bardet E., Ferron C., et al. *Interstitial brachytherapy of periorificial skin carcinomas of the face: a retrospective study of 97 cases*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005; 63(3): 753—7.
11. Crook J. M., Mazon J. J., Marinello G., et al. *Interstitial iridium 192 for cutaneous carcinoma of external nose*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1990; 18: 243—8.
12. Ballester-Sanchez R., Pons-Llanas O., Perez-Calatayud J., Hetal. *Dermoscopy margin delineation in radiotherapy planning for superficial or nodular basal cell carcinoma*. J. Dermatol. 2015; 172: 1162—3.
13. Brodland D. G., Zitelli J. A. *Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma*. Am. Acad. Dermatol. 1992; 27: 241—8.
14. Jambusaria-Pahlajani A. T., Schmults C. D., Miller C. J., et al. *Test characteristics of high-resolution ultrasound in the preoperative assessment of margins of basal cell and squamous cell carcinoma in patients undergoing Mohs micrographic surgery*. Dermatol. Surg. 2009; 35: 9—15.
15. Ballester R., Pons O., Llavador M., et al. *Depth determination of skin cancers treated with superficial brachytherapy: ultrasound vs. histopathology*. J. Contemp. Brachyther. 2014; 6: 417—23.
16. Desai T. D., Desai A. D., Horowitz D. C., et al. *The use of high-frequency ultrasound in the evaluation of superficial and nodular basal cell carcinomas*. Dermatol. Surg. 2007; 33: 1220—7.
17. Khan L., Choo R., Breen D., et al. *Recommendations for CTV margins in radiotherapy planning for nonmelanoma skin cancer*. Radiother. Oncol. 2012; 104: 263—6.

18. Schmid-Wendtner M. D., Walter Burgdorf M. D. *Ultrasound scanning in dermatology*. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 217—4.
19. Meigooni Ali S. *Dose and volume specification for reporting interstitial therapy*. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements). ICRU Report 51. Bethesda; 1996. 42 p.
20. Carmona V., Perez-Calatayud J., Lliso F., et al. *A program for the independent verification of brachytherapy planning system calculations*. *J. Contemp. Brachyther.* 2010; 2: 129—33.
21. Durim D., Laliscia C., Manfredi B., et al. *Non-melanoma skin cancer treated with high-dose-rate brachytherapy and Valencia applicator in elderly patients: a retrospective case series*. *J. Contemp. Brachyther.* 2015; 7: 437—44.
22. Gauden S., Egan C., Pracy M. *HDR brachytherapy for the treatment of skin cancers using standard surface applicators*. *Brachytherapy.* 2008; 7: 159.
23. Kohler-Brock A., Pragger W., Pohlmann S. *The indications for and results of HDR afterloading therapy in diseases of the skin and mucosa with standardized surface applicators (the Leipzig® Applicator)*. *Strahlenther Onkol.* 1999; 175: 170—4.
24. Perez-Calatayud J., Granero D., Ballester F., et al. *A dosimetric study of the Leipzig applicators*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 579—84.
25. Ouhib Z., Kasper M., Perez Catatayud J., et al. *Aspects of dosimetry and clinical practice of skin brachytherapy: The American Brachytherapy Society working group report*. *Brachytherapy.* 2015; 14(6): 840—58.
26. Delishaj D., Laliscia C., Manfredi B., et al. *Non-melanoma skin cancer treated with high-dose-rate brachytherapy and Valencia applicator in elderly patients: a retrospective case series*. *J. Contemp. Brachyther.* 2015; 7: 437—44.
27. Fulkerson R. K., Micka J. A., Dewerd L. A. *Dosimetric characterization and output verification for conical brachytherapy surface applicators*. [Electronic resource]. NCBI Resources: Electronic brachytherapy source. *Med Phys.* Part I. 2014 (41). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506635>.
28. Klimanov V. A. *Radiobiologic and dosimetric planning of irradiation and radionuclide therapy. Part 1. Radiologic bases for irradiation therapy. Radiobiologic and dosimetric planning of distant irradiation therapy using inhibitory bundles and gamma-irradiation and electrones*. M.: NIYaU MIFI; 2011. 500 s. (in Russian)
29. Svoboda V. H., Kovarik J., Morris F. *High dose-rate microselectron molds in the treatment of skin tumors*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31: 967—72.
30. Kuncman L., Kozlowski S., Pietraszek A., et al. *Highly conformal CT based surface mould brachytherapy for non-melanoma skin cancers of earlobe and nose*. *J. Contemp. Brachyther.* 2016; 8: 195—200.
31. Maronas M., Guinot L., Arribas L., et al. *Treatment of facial cutaneous carcinoma with high dose rate contact brachytherapy with customized molds*. *Brachytherapy.* 2011; 10: 221—7.
32. Montero A., Hernanz R., Capuz A., et al. *High-dose-rate (HDR) plesiotherapy with custom-made molds for the treatment of non-melanoma skin cancer*. *Clin. Transl. Oncol.* 2009; 11: 760—4.
33. Gauden R., Pracy M., Avery A., et al. *HDR brachytherapy for superficial non-melanoma skin cancers*. *J. Med. Imag. Radiat. Oncol.* 2013; 57: 212—7.
34. Skowronek J., Chichel A., Piotrowski T. *HDR brachytherapy of skin cancer. Wielkopolski Cancer Centre's experience*. *Wspolcz Onkol.* 2005; 9: 347—54.
35. Skowronek J. *Brachytherapy in the treatment of skin cancer: an overview*. *Postepy Dermatologii i Alergologii (Advances in Dermatology and Allergology)*. Waw. 2015; 32(5): 362—7.
36. Ghaly M., Zinkin H., Dannenberg M., et al. *HDR Brachytherapy with Standardized Surface Applicators in the Treatment of Superficial Malignant Skin Lesions*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72: 505—6.
37. Ballester-Sanchez R., Pons-Llanas O., Llavador-Ros M., et al. *Depth determination of skin cancers treated with superficial brachytherapy: ultrasound vs. histopathology*. *J. Contemp. Brachyther.* 2015; 6: 356—61.
38. Granero D., Perez-Calatayud J., Ballester F., Ouhib Z. *Radiation leakage study for the Valencia applicators*. *Phys. Med.* 2013; 29: 60—4.
39. Tormo A., Celada F., Rodriguez S., et al. *Non-melanoma skin cancer treated with HDR Valencia applicator: clinical outcomes*. *J. Contemp. Brachyther.* 2014; 6: 167—72.
40. Arenas M., Arguis M., Diez-Presa L., et al. *Hypofractionated high-dose-rate plesiotherapy in nonmelanoma skin cancer treatment*. *Brachytherapy.* 2015; 14: 859—65.
41. Ballester-Sanchez R., Pons-Llanas O., Candela-Juan C., et al. *Electronic brachytherapy for superficial and nodular basal cell carcinoma: a report of two prospective pilot trials using different doses*. *J. Contemp. Brachyther.* 2016; 8: 48—55.
42. Bhatnagar A. *Nonmelanoma skin cancer treated with electronic brachytherapy: results at 1 year*. *Brachytherapy.* 2013; 12: 134—40.
43. Chren M., Torres J., Stuart S., et al. *Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: A prospective cohort study*. *Arch. Dermatol.* 2011; 147: 540—6.
44. Fabrini M., Perrone F., De Liguoro M., et al. *High-dose-rate brachytherapy in a large squamous cell carcinoma of the hand*. *Brachytherapy.* 2008; 7: 270—5.
45. Frakulli R., Galuppi A., Cammelli S., et al. *Brachytherapy in non-melanoma skin cancer of eyelid: a systematic review*. *J. Contemp. Brachyther.* 2015; 7: 497—502.
46. Granero D., Perez-Calatayud J., Gimeno J., et al. *Design and evaluation of a HDR skin applicator with flattening filter*. *Med. Phys.* 2008; 35: 495—503.
47. Haseltine J., Parker M., Wernicke A., et al. *Clinical comparison of brachytherapy versus hypofractionated external beam radiation versus standard fractionation external beam radiation for non-melanomatous skin cancers*. *J. Contemp. Brachyther.* 2016; 8: 191—6.
48. Kanikowski M. *HDR brachytherapy of skin cancer in material of Greater Poland Cancer Center*. *J. Contemp. Brachyther.* 2009; 1: 197.





Л. Н. СУСЛОВ

## ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ

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

**Цель исследования.** Выявление предикторов развития острой почечной недостаточности у пациентов после перенесенной резекции единственной почки.

**Материал и методы.** В исследование включены 125 пациентов, которым выполнена резекция единственной почки *in situ* в отделении онкоурологии РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова с августа 2000 г. по апрель 2016 г. включительно.

**Результаты.** По данным многофакторного анализа установлено, что статистически значимым фактором развития острой почечной недостаточности у пациентов после перенесенной открытой резекции единственной почки *in situ* при использовании тепловой ишемии является размер опухоли (отношение шансов (ОШ) 2,2; 95% ДИ (1,2—4,6),  $p=0,023$ ). Установлена статистически значимая связь мультифокальности (ОШ 6,8; 95% ДИ (1,4—41,8),  $p=0,023$ ), а также уровня калия в сыворотке крови до операции (ОШ 28,9; 95% ДИ (3,5—463,5),  $p=0,006$ ) на риск развития острой почечной недостаточности после резекции единственной почки при выполнении операции в условиях локальной гипотермии.

**Заключение.** Статистически значимым фактором развития острой почечной недостаточности при выполнении резекции единственной почки в условиях тепловой ишемии является размер опухоли, в условиях локальной гипотермии — мультифокальность и уровень калия в сыворотке крови до операции. Согласно результатам исследования, время ишемии не оказывало влияния на риск развития острой почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, единственная почка, резекция почки, скорость клубочковой фильтрации, функция почки.

**Objective.** To determine the acute kidney injury prognostic factors after partial nephrectomy for renal masses in the solitary kidney.

**Materials and methods.** One hundred and twenty five patients with solitary kidneys managed with *in situ* open partial nephrectomy at the Oncourology Department of the N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus were examined in August, 2000 up to April, 2016.

**Results.** A multifactor logistic regression revealed that the maximum tumor size odds ratio (OR) 2.2; 95% CI (1.2—4.6),  $p=0.023$ ) was the strongest predictor of acute kidney injury after the solitary kidney *in situ* open partial nephrectomy when warm ischemia was used. The strongest predictors of acute kidney injury for patients after partial nephrectomy with cold ischemia were determined to be multifocality (OR 6.8; 95% CI (1.4—41.8),  $p=0.023$ ) as well as the baseline serum potassium (OR 28.9; 95% CI (3.5—463.5),  $p=0.006$ ).

**Conclusion.** The retrospective comparative study suggests that development of acute kidney injury after partial nephrectomy of the solitary kidney during warm ischemia is strongly associated with the tumour size while during the cold ischemia the multifocality and the baseline serum potassium are associated with acute kidney injury significantly. The study outcomes showed that the ischemia duration did not lead to a significant reduction of the renal function in the early postoperative period.

**Key words:** acute kidney injury, solitary kidney, partial nephrectomy, glomerular filtration rate, kidney function.

HEALTHCARE. 2017; 1: 49—56.

PROGNOSTIC FACTORS OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER SOLITARY KIDNEY PARTIAL NEPHRECTOMY

L. N. Suslov

Учитывая возросший интерес к функциональному состоянию почки после выполненной нефрэктомии или резекции, выявление потенциальных факторов риска развития острой почечной недостаточности (ОПН) является крайне актуальным [1]. Большинство исследований направлены на изучение ранних и поздних функциональных результатов в сроки от нескольких

недель до нескольких лет. Изучение же факторов риска развития ОПН в первые дни послеоперационного периода в литературе освящено недостаточно широко [2].

Принимая во внимание, что даже незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в послеоперационном периоде сопряжено с увеличением количества

осложнений, включая возрастание риска смерти [3, 4], выявление факторов риска развития ОПН позволит выделить пациентов группы риска и модифицировать их лечение.

Целью исследования явилось выявление предикторов развития ОПН у пациентов после перенесенной резекции единственной почки (ЕП).

### Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные пациентов, прооперированных в отделении онкоурологии РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова с августа 2000 г. по апрель 2016 г. включительно с опухолью анатомически или функционально ЕП. В категорию пациентов с врожденной ЕП включены лица с контралатеральной гипоплазированной почкой. Из исследования исключали пациентов с выполненной экстракорпоральной резекцией почки и нефрэктомией, а также с резекцией ЕП, выполненной без пережатия почечных сосудов. У всех обследованных выполнены радикальные резекции.

Для статистического анализа из медицинской документации были отобраны следующие показатели: демографические — пол, возраст; клиничко-анатомические — сторона поражения, размер опухоли, причина наличия ЕП, время от нефрэктомии с контралатеральной стороны, симптомы заболевания; из данных лабораторных исследований — показатели общего анализа крови, уровень креатинина в пред- и послеоперационном периоде, уровень калия в предоперационном периоде, время и тип ишемии, применение сормантола, гемотрансфузия; объем оставшейся паренхимы почки. В случае мультифокального поражения оценивали наибольшую по размеру опухоль.

Объем оставшейся паренхимы почки рассчитывали по формуле эллипсоида по данным послеоперационного УЗИ [5]. Функциональные результаты включали расчет СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) с использованием формулы Modification of Dietin Renal Disease (MDRD) [6].

СКФ в раннем послеоперационном периоде оценивали по наибольшему уровню креатинина в плазме крови у пациента в течение госпитализации. Развитие ОПН определялось согласно классификации RIFLE и соответствовало категории «F»: увеличение сывороточного креатинина в 3 раза от исходного значения или

подъем более 354 мкмоль/л с увеличением на более 44 мкмоль/л или снижение СКФ на 75% и более [4].

Согласно критериям включения, в настоящее исследование отобраны 125 пациентов, которым была выполнена резекция ЕП *in situ*. Мужчин было 75 (60,0%), женщин — 50 (40,0%). Возраст колебался от 28 до 80 лет, медиана составила 58,5 года. Симптомы заболевания и наличие сахарного диабета отмечены у 22 (17,6%) и у 18 (14,4%) пациентов соответственно. Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Количественные независимые переменные исследования, предположительно связанные с ОПН, представлены средним и стандартным отклонением ( $M \pm Sd$ ), при нарушении закона нормального распределения — медианой и размахом ( $Me [min; max]$ ). Качественные показатели представлены частотами и процентами ( $n, \%$ ) в соответствующих группах.

Для определения влияния периоперационных факторов на риск развития ОПН выполняли однофакторный анализ, сравнение количественных переменных проводили по *t*-критерию в случае нормального закона распределения, критерию Манна — Уитни — в ином случае. Качественные переменные сравнивали по критерию хи-квадрат.

Таблица 1

### Характеристика пациентов

Показатель	Абс. (%)
Пол:	
жен.	50 (39,0)
муж.	75 (61,0)
Симптомы заболевания:	
наличие	22 (17,6)
отсутствие	103 (82,4)
Сторона поражения:	
правая	67 (53,6)
левая	58 (46,4)
Причины статуса ЕП:	
нефрэктомия с контралатеральной стороны:	
почечно-клеточный рак	84 (67,2)
другие злокачественные опухоли	3 (2,4)
доброкачественные опухоли	4 (3,2)
коралловидный камень	5 (4,0)
врожденная ЕП	14 (11,2)
другие причины	15 (12,0)
Длительность статуса ЕП, лет:	
<1	15 (12,0)
1—5	24 (19,2)
>5	77 (61,6)
невозможно оценить	9 (7,2)
Рецидивные опухоли	4 (3,2)

В предварительный многофакторный анализ на основе модели логистической регрессии включены такие переменные, как возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), наличие диабета, уровень СКФ до операции, наличие мультифокального опухолевого поражения почки, размер опухоли, длительность ишемии, гемотрансфузия и использование сормантола. Далее модель редуцировалась на основе критерия ВИС [7]. Окончательно размер эффекта (отношение шансов — ОШ) рассчитывали как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов редуцированной регрессии и их 95% доверительных интервалов (ДИ).

Результаты анализа считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Все расчеты проводили в статистическом пакете R, версия 3.1.3 [8].

### Результаты и обсуждение

Как известно, опухоль ЕП является императивным показанием к выполнению органосохраняющего лечения, основной задачей которого у данной категории пациентов должно быть максимальное сохранение функционирующих нефронов [9]. Учитывая редкое распространение, технические сложности выполнения операции и высокий риск развития послеоперационных осложнений, в первую очередь ОПН, большинство урологов отмечают необходимость лечения пациентов с опухолью ЕП в высокоспециализированных центрах [10]. Изучение функции почки после хирургических вмешательств на ней проблематично при наличии второй почки, именно поэтому пациенты с ЕП являются предметом повышенного внимания при изучении в том числе и ОПН [2].

Более половины пациентов, включенных в настоящее исследование, страдали раком обеих почек — 81 (64,8%), у 16 (12,8%) из них выявлен синхронный рак почки. В большинстве случаев причиной выполнения нефрэктомии на 1-м этапе послужили тотальное поражение почки опухолью, наличие опухолевого тромба или макрогематурия. Медиана длительности статуса ЕП составила 95 [1; 1; 843] мес. На догоспитальном этапе среднее значение СКФ составило  $58,7 \pm 14,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлен у 68 (54,4%) пациентов, в том числе хроническая болезнь почек (ХБП) IV—V стадии (СКФ менее 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у 2. Медиана наибольшего размера опухоли составила 4 [1; 11] см. Муль-

тифокальное опухолевое поражение диагностировано у 25 (20%) пациентов, медиана количества опухолей составила 3 [2; 13].

Во всех 125 случаях при резекции почки проводили пережатие почечных сосудов, только артерии — у 71 (56,8%), артерии и вены — у 54 (43,2%) пациентов. Интраоперационно в 54 (43,2%) случаях использовали метод локальной гипотермии — охлаждение поверхности почки стерильным льдом в течение 5—7 мин после пережатия почечных сосудов. Медиана (размах) длительности тепловой ишемии составила 15 [8; 32] мин, холодной — 28,5 [13; 90] мин. Гемотрансфузию в течение интра- и послеоперационного периода проводили у 24 (19,2%) пациентов. Объем сохраненной паренхимы удалось оценить у 77 (61,6%) пациентов, медиана (размах) данного показателя составила 231 [81—470] см<sup>3</sup>.

Согласно данным литературы, посвященной изучению функции почки, ЕП — значимый фактор риска развития ОПН после резекции почки [10, 11]. Так, S. C. Campbell и соавт. сообщают о частоте развития ОПН после резекции ЕП, составляющей 27% (30 пациентов из 112), против 2% при наличии противоположной ( $p < 0,005$ ) [11]. Также пациенты с ЕП являются потенциальными кандидатами для временного или постоянного гемодиализа, необходимость в котором в раннем послеоперационном периоде, по данным A. F. Fergany и соавт., наблюдается в 3,5% и 0,5% случаев соответственно [10].

Всего по данным биохимического анализа крови в раннем послеоперационном периоде ОПН зарегистрирована у 28 (22,4%) пациентов, что соответствует данным литературы [12, 13]. При этом средний уровень СКФ в раннем послеоперационном периоде составил  $29 \pm 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а степень снижения СКФ —  $49 \pm 23\%$ . Среди пациентов данной группы резекция почки в 17 (60,7%) случаях сопровождалась пережатием почечной артерии и вены. Из 68 (54,4%) пациентов, у которых до начала специального лечения уровень СКФ был менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ОПН развилась у 13 (19,1%) и у 15 (26,3%) лиц с нормальной функцией почки до операции. Временный гемодиализ проведен у 9 (32,1%) пациентов с ОПН, в том числе у 5 (33,3%) обследованных с нормальной исходной функцией почки до операции и у 4 (30,8%) из группы с исходной ХБП III—IV стадии. Всего 1 пациент был переведен на интермиттирующий гемодиализ,

что было связано с выполненной нефрэктомией ввиду развившихся осложнений (некорригируемая макрогематурия). Госпитальных летальных исходов не было, 90-дневная летальность составила 1,6%. Один (0,8%) пациент умер от прогрессирования опухолевого процесса, 1 (0,8%) — от других причин.

При сравнении групп пациентов с тепловой и холодной ишемией почки, можно отметить,

что они не различались по полу, возрасту, симптомам заболевания сопутствующей патологии, а также клинико-лабораторным показателям (табл. 2). Однако холододовая ишемия чаще всего применялась у пациентов с большим размером опухоли ( $p=0,001$ ), при мультифокальных опухолях ( $p=0,034$ ). Также длительность статуса ЕП у пациентов с холодной ишемией была значительно больше, чем у лиц с тепловой ише-

Таблица 2

## Характеристика пациентов в зависимости от типа ишемии

Показатель	Тепловая ишемия (n=71)	Холодовая ишемия (n=54)	p
Демографические показатели			
Пол, абс. (%):			0,74
жен.	27 (38)	23 (42,6)	
муж.	44 (62)	31 (57,4)	
Возраст, лет	59±9	58±9	0,501
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,4 [18,8; 49,3]	28,8 [21,1; 65]	0,686
Время статуса ЕП, мес	80 [1,1; 763]	143,9 [1,2; 843]	0,012
Наличие диабета, абс. (%)	10 (14,1)	8 (14,8)	>0,99
Наличие симптомов, абс. (%)	12 (16,9)	10 (18,5)	0,306
Лабораторные показатели			
Эритроциты, ·10 <sup>12</sup> /л	4,8±0,5	4,8±0,5	0,744
Гемоглобин, г/л	141±15	141±16	0,997
Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	6,9±3,4	6,5±1,4	0,357
Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	242±83	258±72	0,256
СОЭ, мм/ч	13 [2; 57]	14 [2; 72]	0,500
Мочевина, ммоль/л	6,4 [4,5; 21,9]	6,5 [3,8; 13,8]	0,188
Креатинин, мкмоль/л	100 [67; 365]	99,5 [71; 290]	0,674
Билирубин, мкмоль/л	11,3 [5; 41,4]	10,7 [4,8; 40,2]	0,564
Общий белок, г/л	73±5	76±5	0,002
Калий, ммоль/л	4,8±0,5	4,7±0,4	0,597
Протеинурия, абс. (%)	9 (12,7)	10 (18,9)	0,487
СКФ перед операцией, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	59±15	59±15	0,988
ХБП до операции, абс. (%)	41 (57,7)	27 (50,0)	0,496
Характеристики опухоли			
Размер опухоли	3,5 [1; 8]	4,4 [1,9; 11]	0,001
Мультифокальность, абс. (%)	9 (12,7)	16 (29,6)	0,034
Интраоперационные показатели			
Длительность ишемии	15 [8; 32]	28,5 [13; 90]	<0,001
Пережимаемые сосуды, абс. (%):			<0,001
артерия	54 (76,1)	17 (31,5)	
артерия и вена	17 (23,9)	37 (68,5)	
Применение сормантола, абс. (%)	41 (57,7)	44 (81,5)	0,009
Интраоперационная гемотрансфузия, абс. (%)	2 (2,8)	6 (11,1)	0,075
Послеоперационные показатели			
Наличие гемодиализа, абс. (%):			0,103
временный	2 (2,8)	6 (11,1)	
постоянный	1 (1,4)	0	
Послеоперационная гемотрансфузия, абс. (%)	4 (5,6)	13 (24,1)	0,007
Ранний послеоперационный уровень креатинина, мкмоль/л	156 [89; 862]	239,5 [120; 777]	<0,001
Ранний послеоперационный уровень СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	34±15	24±14	<0,001
Степень снижения СКФ в раннем послеоперационном периоде, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	42±21	59±22	<0,001
ОПН, абс. (%)	9 (12,7)	19 (35,2)	0,006
Объем сохраненной паренхимы, см <sup>3</sup>	232±67	239±72	0,668

мией: 143,9 [1,2; 842,8] мес и 80 [1,1; 762,8] мес, соответственно ( $p=0,012$ ). Согласно как интра-, так и ранним послеоперационным показателям, данные группы также статистически значимо различались между собой (см. табл. 2).

Учитывая изначальное различие групп пациентов с тепловой и холодовой ишемией между собой, влияние потенциальных факторов на развитие ОПН оценивалось в зависимости от типа ишемии (рисунок). На графиках наглядно представлена связь между уровнем калия и временем ишемии и развитием ОПН для пациентов с использованной холодовой ишемией, а также влияние размера опухоли при тепловой ишемии почки.

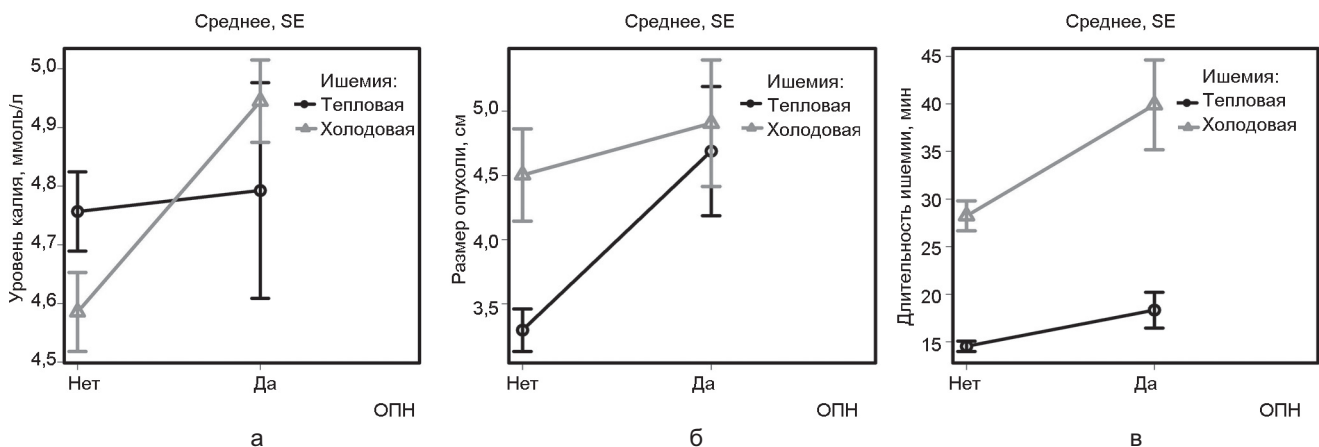
ОПН — грозное осложнение высокотехнологичных хирургических вмешательств, она ассоциирована с повышенной морбидностью, смертностью и высокими затратами на лечение [14]. По данным литературы, основные факторы риска ОПН — возраст, наличие диабета и негроидная раса [15, 16]. Наличие у пациента исходной ХБП увеличивает риск развития ОПН более чем в 10 раз по сравнению со здоровыми пациентами [15, 16]. В свою очередь, согласно проведенным исследованиям, ОПН может предопределять развитие ХБП [16, 17], которая является независимым предиктором не только развития сопутствующей патологии, но и повышения риска смертности как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и от любых причин [18]. По утверждению А. Ishani и соавт., при развитии ОПН вероятность развития терминальной стадии ХБП в 6,74 раза больше, чем у лиц, у которых не было зафиксировано развитие ОПН в течение госпитализации [16]. Таким

образом, можно сделать вывод, что данные, полученные в раннем послеоперационном периоде, могут помочь прогнозировать дальнейшую судьбу пациента [19].

Причиной развития ОПН в раннем послеоперационном периоде после резекции почки может быть как ее ишемическое повреждение, так и потеря функционирующих нефронов в результате выполненной операции [2]. Изучив влияние времени ишемии и объем паренхимы у 83 пациентов с ЕП, прооперированных в Кливленд Клиник (США), авторы сообщили о развитии ОПН в 54% случаев, единственный фактор риска, по данным мультивариантного анализа, — время ишемии, но не ее тип: каждая минута ишемии связана с увеличением риска ОПН в 1,06 раза ( $p=0,016$ ) [20]. К подобным выводам приходили и другие авторы. Так, согласно данным R. H. Thompson и соавт., риск ОПН увеличивался в 1,22 раза ( $p=0,036$ ) при увеличении времени тепловой ишемии на каждые 5 мин, медиана которого составила 21 [4—55] мин [21].

Согласно результатам настоящего исследования, группы пациентов с тепловой и холодовой ишемией изначально различались между собой (см. табл. 2), что обусловлено применением гипотермии более часто при мультифокальности — в 16 (29,6%) случаях против 9 (12,7%) при тепловой ишемии ( $p=0,034$ ), а также при больших размерах опухоли — 4,4 [1,9; 11] см и 3,5 [1; 8] см соответственно ( $p=0,001$ ). Схожие характеристики групп пациентов представлены и в других исследованиях, посвященных изучению ишемии почки [13, 22].

По результатам монофакторного анализа (табл. 3) установлено, что из всех исследуемых



Влияние уровня калия в сыворотке крови (а), размера опухоли (б) и длительности ишемии (в) на развитие ОПН в зависимости от типа ишемии

## Однофакторный анализ риска развития ОПН

Показатель	Отсутствие ОПН (n=97)	Наличие ОПН (n=28)	p
Пол, абс. (%):			0,237
жен.	42 (43,3)	8 (28,6)	
муж.	55 (56,7)	20 (71,4)	
Возраст, лет	59±8	57±11	0,379
Длительность статуса ЕП, мес	88,8 [1,1; 843]	103,7 [1,4; 689]	0,763
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,1 [18,8; 65]	30,0 [21,3; 52,5]	0,468
Наличие сахарного диабета, абс. (%)	13 (13,4)	5 (17,9)	0,775
Наличие симптомов заболевания, абс. (%)	15 (15,5)	7 (25)	0,376
Размер опухоли, см	3,5 [1; 11]	4,5 (2; 10)	0,004
Мультифокальность, абс. (%)	14 (14,4)	11 (39,3)	0,009
СКФ исходно, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	59±14	58±17	0,676
ХБП исходно, абс. (%)	55 (56,7)	13 (46,4)	0,456
Эритроциты, ·10 <sup>12</sup> /л	4,8±0,5	4,8±0,4	0,626
Гемоглобин, г/л	142±17	139±13	0,425
Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	6,04 [2,64; 30]	6,4 [4,8; 10]	0,304
Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	249±76	249±87	0,994
СОЭ, мм/ч	11 [2; 71]	16 [2; 72]	0,121
Мочевина, ммоль/л	6,4 [3,8; 21,9]	6,9 [4,3; 14,7]	0,278
Креатинин, мкмоль/л	98 [67; 365]	105 [71; 290]	0,360
Билирубин, мкмоль/л	11,3 [5; 41,4]	10,6 [4,8; 40,2]	0,558
Общий белок, г/л	74±5	75±6	0,516
Калий, ммоль/л	4,7±0,5	4,9±0,4	0,043
Протеинурия, абс. (%)	12 (12,4)	7 (25,9)	0,154
Длительность ишемии, мин	16 [8; 60]	27 [14; 90]	< 0,001
Тип ишемии, абс. (%):			0,006
тепловая	62 (57,4)	9 (32,1)	
холодовая	35 (32,4)	19 (67,9)	
Пережимаемые почечные сосуды, абс. (%):			0,057
артерия	60 (61,9)	11 (39,3)	
артерия и вена	37 (38,1)	17 (60,7)	
Использование сомантола, абс. (%)	67 (69,1)	18 (64,3)	0,804
Интраоперационная гемотрансфузия, абс. (%)	5 (5,2)	3 (10,7)	0,535
Послеоперационная гемотрансфузия, абс. (%)	6 (6,2)	11 (39,3)	< 0,001
Объем сохраненной паренхимы, см <sup>3</sup> (59/18)	239±64	224±84	0,468

показателей только длительность ишемии и ее тип, размер опухоли, мультифокальность и гемотрансфузия статистически значимо влияли на развитие ОПН.

Согласно выполненному мультифакторному анализу (табл. 4), время тепловой ишемии не показало статистической значимости в отношении риска развития ОПН ( $p=0,257$ ), возможно, из-за более быстрого выполнения резекции почки при тепловой ишемии, медиана которой составила 15 [8; 32] мин. Также не выявлена корреляция времени холодной ишемии и риска развития ОПН ( $p=0,07$ ), возможно, при увеличении количества пациентов, включенных в исследование, время холодной ишемии покажет свою статистическую значимость.

Противоречивы данные и о влиянии размера опухоли на развитие ОПН. Так, в исследова-

нии В. R. Lane и соавт., посвященном изучению и развитию ОПН после резекции ЕП, не выявлена корреляция между размером опухоли и риском развития почечной недостаточности ( $p=0,1$ ). Статистически значимым показателем явился уровень СКФ до операции ( $p=0,00001$ ) и процент сохраненной паренхимы почки ( $p=0,0002$ ) [13].

В то же время, изучив сведения о 537 пациентах в базе данных Кливленд Клиник (США) и клиники Мэйо (США), R. H. Thompson и соавт. пришли к выводу, что размер опухоли, как и в нашем исследовании, статистически значимо различается в группах тепловой и холодной ишемии ( $p<0,01$ ) и статистически значимо влияет на развитие послеоперационных осложнений при тепловой ишемии более 20 мин ( $p=0,007$ ) и холодной ишемии более 35 мин ( $p=0,008$ ) [22]. По данным R. Ghavamian и соавт., размер ре-

Таблица 4

## Результаты многофакторного анализа (иерархическая логистическая регрессия)

Показатель	$\beta$	p	ОШ (95% ДИ)
Холодовая ишемия против тепловой	-8,92	0,280	—
Тепловая ишемия			
Длительность ишемии, на 1 мин	0,10	0,257	1,1 (0,9—1,3)
Размер опухоли, на 1 см	0,77	0,023	2,2 (1,2—4,6)
Мультифокальность	1,07	0,345	2,9 (0,3—27,3)
Калий, на 1 ммоль/л	0,57	0,554	1,8 (0,3—12,4)
Холодовая ишемия			
Длительность ишемии, на 1 мин	0,06	0,070	1,1 (1,0—1,1)
Размер опухоли, на 1 см	-0,08	0,636	0,9 (0,6—1,3)
Мультифокальность	1,92	0,023	6,8 (1,4—41,8)
Калий, на 1 ммоль/л	3,36	0,006	28,9 (3,5—463)

зецированной опухоли почки также различается в группах с развившейся почечной недостаточностью, как острой так и хронической, и группой с нормальной функцией почки в послеоперационном периоде. Медиана размера опухоли составила 5,7 см против 4 см соответственно [12].

Мы пришли к выводу, что существенным фактором, статистически значимо коррелирующим с развитием ОПН после операций с использованием тепловой ишемии, является размер опухоли. Так, вероятность развития ОПН у пациентов данной группы в 2,2 раза больше при увеличении размера опухоли на каждый сантиметр, ОШ 2,2 (95% ДИ (1,2—4,6),  $p=0,023$ ). Однако размер опухоли не увеличивает вероятность наступления ОПН при использовании гипотермии ( $p=0,636$ ).

Учитывая различие групп пациентов с тепловой и холодовой ишемией по мультифокальности (9 (12,7%) и 16 (29,6%) соответственно, ( $p=0,034$ )), вероятность развития ОПН в последней группе была в 6,8 раза выше (ОШ 6,8; 95% ДИ (1,4—41,8)). Наиболее значимым фактором, влияющим на развитие ОПН в группе с холодовой ишемией, по нашим данным, является исходный уровень калия в сыворотке крови (ОШ 28,9 (95% ДИ 3,5—463)). Хорошо известно, что около 90% калия экскретируется почками и снижение СКФ является важным предиктором гиперкалиемии [23, 24]. Вероятным механизмом, влияющим на снижение СКФ при повышенном уровне калия, является нарушение его экскреции ЕП в результате скрытого течения развивающейся почечной недостаточности, поскольку более 80% эпизодов гиперкалиемии вызваны нарушением экскреции калия ввиду ХБП [25]. Кроме того, нарушение обмена калия может

быть обусловлено нарушением поступления натрия в дистальные канальцы и собирательные трубочки, снижением минералокортикоидной активности альдостерона или нарушением работы собирательных трубочек [26, 27]. Также одним из механизмов, связывающих гиперкалиемию и нарушение работы почки, является наличие сахарного диабета и интерстициального нефрита [28].

Таким образом, статистически значимым фактором развития ОПН у пациентов после перенесенной открытой резекции ЕП *in situ* при использовании тепловой ишемии является размер опухоли (ОШ 2,2 (95% ДИ 1,2—4,6),  $p=0,023$ ).

Установлена статистически значимая связь мультифокальности (ОШ 6,8; 95% ДИ (1,4—41,8),  $p=0,023$ ), а также уровня калия в сыворотке крови до операции (ОШ 28,9; 95% ДИ (3,5—463,5),  $p=0,006$  и риска развития ОПН после резекции ЕП при выполнении операции в условиях локальной гипотермии.

**Контактная информация:**

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

Конфликт интересов отсутствует.

**REFERENCES**

1. Caddeo G., Williams S.T., McIntyre C. W., Selby N. M. Acute kidney injury in urology patients: incidence, causes and outcomes. *Nephrol. Urol. Mon.* 2013; 5: 955—61.
2. Zhang Z., Zhao J., Dong W., et al. Acute ipsilateral renal dysfunction after partial nephrectomy in patients with a contralateral kidney: Spectrum Score to unmask ischemic injury. *Eur. Urol.* 2016; 70(4): 692—8.
3. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M., et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in

patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1597—605.

4. Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D., et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit. Care Med.* 2006; 34(7): 1913—7.

5. Jones T. B., Riddick L. R., Harpen M. D., et al. Ultrasonographic determination of renal mass and renal volume. *J. Ultrasound Med.* 1983; 2(4): 151—4.

6. Levey A. S., Bosch J. P., Lewis J. B., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130(6): 461—70.

7. Venables W. N., Ripley B. D. *Modern Applied Statistics with S.* New York: Springer-Verlag; 2002. 498 p.

8. R CoreTeam. R: A language and environment for statistical computing. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2016. Available at: <https://www.R-project.org>.

9. Novick A. C., Derweesh I. Open partial nephrectomy for renal tumours: current status. *B. J. U. Int.* 2005; 95 (Suppl. 2): 35—40.

10. Fergany A. F., Saad I. R., Woo L., Novick A. C. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J. Urol.* 2006; 175(5): 1630—3.

11. Campbell S. C., Novick A. C., Strem S. B., et al. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. *J. Urol.* 1994; 151: 1177—80.

12. Ghavamian R., Cheville J. C., Lohse C. M. Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *Urology.* 2002; 168(2): 454—9.

13. Lane B. R., Russo P., Uzzo R.G., et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *J. Urol.* 2011; 185(2): 421—7.

14. Chertow G. M., Burdick E., Honour M., et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3365—70.

15. Xue J. L., Daniels F., Star R. A., et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1135—42.

16. Ishani A., Xue J. L., Himmelfarb J., et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 223—8.

17. Chawla L. S., Eggers P. W., Star R.A., Kimmel P. L. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 58—66.

18. Huang W. C., Levey A. S., Serio A. M., et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006; 7(9): 735—40.

19. Thomas A. A., Demirjian S., Lane B. R., et al. Acute kidney injury: novel biomarkers and potential utility for patient care in urology. *Urology.* 2011; 77: 5—11.

20. Zhang Z., Zhao J., Dong W., et al. Acute Kidney Injury after partial nephrectomy: Role of parenchymal mass reduction and ischemia and impact on subsequent functional recovery. *Eur. Urol.* 2016; 69: 745—52.

21. Thompson R. H., Lane B. R., Lohse C. M., et al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology.* 2012; 79: 356—60.

22. Thompson R. H., Frank I., Lohse C. M., et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multiinstitutional study. *J. Urol.* 2007; 177: 471—6.

23. Jain N., Kotla S., Little B. B., et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109: 1510—3.

24. Michel A., Martin-Perez M., Ruigomez A., Garcia Rodriguez L. A. Risk factors for hyperkalaemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case—control study in UK general practice. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17: 205—13.

25. Gennari F. J. Disorders of potassium homeostasis. Hypokalemia and hyperkalemia. *Crit. Care Clin.* 2002; 18: 273—88.

26. Palmer B. F. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56: 387—93.

27. Siamopoulos K. C., Elisaf M., Katopodis K. Iatrogenic hyperkalaemia — points to consider in diagnosis and management. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2402—6.

28. Biff F., Palmer A. Physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56(2): 387—93.

Поступила 06.05.17.



А. А. КОТОВ

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

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

**Цель исследования.** Улучшить отдаленные результаты лечения пациентов, страдающих местнораспространенным раком желудка (РЖ), путем применения адъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ), направленной на снижение риска возникновения локорегионарного рецидива (ЛРР) и отдаленных метастазов.

**Материал и методы.** Материалом для исследования послужили сведения о 254 пациентах, находившихся на лечении в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова по поводу РЖ стадий IB—IIIC. В проспективном рандомизированном исследовании изучены результаты применения адъювантной ХЛТ по разработанной схеме по сравнению с группой хирургического контроля. Разработанная схема включала 3D-конформную лучевую терапию в режиме гипофракционирования (разовая очаговая доза 4 Гр, суммарная очаговая доза 32 Гр, эквивалентная 46 Гр) и монокимиотерапию тегафуром 10—15 мг/кг/сут в два приема, непрерывно в течение 5 мес.

**Результаты.** Адъювантная ХЛТ местнораспространенного РЖ улучшила отдаленные результаты лечения операбельного РЖ: медиана выживаемости увеличилась с 44,72 до 66,24 мес, 5-летней выживаемости — с 45,4±4,9 до 58,6±5,4% ( $p=0,0466$ ), 5-летней безрецидивной выживаемости — с 41,6±4,9 до 53,8±5,6% ( $p=0,0228$ ).

Улучшение результатов лечения достигнуто за счет снижения частоты развития ЛРР в 3,5 раза ( $p=0,002$ ) и системного лимфогенного метастазирования в 3 раза ( $p=0,041$ ).

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак желудка, адъювантная химиолучевая терапия, гипофракционирование, локорегионарный рецидив.

**Objective.** To improve the long-term results of the locally advanced gastric cancer treatment thanks to adjuvant chemoradiotherapy targeted at reducing the risk of locoregional relapsing and long-term metastases development.

**Materials and methods.** The data of treating 254 patients at the A. A. Aleksandrov Oncology and Medical Radiation RSPC for gastric cancer Gr. IB-IIIC served the material for the study. The outcomes of applying the adjuvant chemoradiotherapy technique elaborated at the Center were compared with those in the control group exposed to the surgical treatment during a prospective randomized study. The original adjuvant treatment included hypofractionated 3D-conformal radiation therapy (STD 4 Gy, TTD 32 Gy, equivalent TTD 46 Gy) and oral tegafur administrations of 10—15 mg/kg daily (in two steps) for 5 months.

**Results.** The adjuvant chemoradiotherapy of the locally advanced gastric cancer improved the long-term outcomes: the survival median — from 44.7 months in the surgery-only group to 66.2 months in the chemoradiotherapy group, the 5-year survival — from 45.4%±4.9% to 58.6%±5.4% ( $p=0.0466$ ), the 5-year disease-free survival — from 41.6%±4.9% to 53.8%±5.6% ( $p=0.0228$ ) thanks to the 3.5-fold decrease of the locoregional recurrences and the 3-fold ( $p=0.002$ ) decrease of the distant lymphogenous metastases development ( $p=0.041$ ).

**Key words:** locally advanced gastric cancer, adjuvant chemoradiotherapy, hypofractionation, locoregional recurrence.

HEALTHCARE. 2018; 1: 57—61.

LONG-TERM RESULTS OF ADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

A. A. Kotau

Первая успешная резекция желудка по поводу рака привратника выполнена Т. Бильротом 29 января 1881 г. [1]. Несмотря на мировой опыт лечения рака желудка (РЖ), насчитывающий 136 лет, высокие показатели заболеваемости и смертности при этой патологии как в Республике Беларусь [2], так и в мире [3], свидетельствуют об актуальности проблемы и в XXI веке.

Только радикальное хирургическое вмешательство дает пациентам возможность излечения от РЖ; однако при местнораспространенных формах заболевания отдаленные результаты хирургического лечения неудовлетворительны за счет возникновения локорегионарного рецидива (ЛРР) и отдаленных мета-

стазов [4, 5]. Характер прогрессирования опухолевого процесса свидетельствует о необходимости комплексного подхода к лечению пациентов, включающего дополнительное локальное противоопухолевое воздействие на ложе опухоли и зоны регионарных лимфатических путей с целью предупреждения ЛРР и системную терапию для снижения риска возникновения отдаленных метастазов.

В статье представлены отдаленные результаты разработанного метода лечения РЖ с использованием адъювантной 3D-конформной лучевой терапии (ЛТ) в режиме гипофракционирования и монокимиотерапии (МХТ) пероральной формой препарата фторпиримидинового

ряда (ПФП) тегафуром, направленными на снижение риска возникновения ЛРР и отдаленных метастазов после радикальной операции.

### Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные о пациентах, находившихся на лечении по поводу РЖ IB—IIIC стадий в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в 2008—2015 гг.

В проспективное рандомизированное исследование включены 254 пациента в возрасте от 21 до 70 лет после радикальной операции с лимфодиссекцией в объеме Д2. В группу адьювантного лечения рандомизирован 121 пациент и 133 — в группу хирургического контроля. Стадирование проводили по классификации TNM 7-й редакции [6]. По основным прогностическим критериям исследуемые группы были сопоставимы.

Адьювантное лечение начиналось через 4—5 нед после операции и включало ЛТ в разовой очаговой дозе (РОД) 4 Гр, суммарной очаговой дозе (СОД) 32 Гр (эквивалентна СОД 46 Гр при стандартном фракционировании дозы) и МХТ тегафуром в дозе 10—15 мг/кг/сут в два приема непрерывно в течение 5 мес, начало лечения за 24 ч до первого сеанса ЛТ.

Облучение проводили на линейных ускорителях электронов тормозным фотонным излучением по методике 3D-конформной ЛТ с 3—6 полей. В объем облучения включали 2 см проксимального и дистального краев резекции, ложе опухоли, зоны регионарного лимфогенного метастазирования, а при прорастании опухоли в стенку верхней трети желудка — и левый купол диафрагмы. Зоны регионарного лимфогенного метастазирования для каждой локализации опухоли соответствовали 1-й и 2-й группам лимфоузлов по японской классифи-

кации РЖ Classification of Gastric Cancer — 2nd English Edition [7] с дополнительным включением верхних парааортальных лимфоузлов (№16а).

Для расчета общей и безрецидивной выживаемости пациентов применяли метод Каплана — Мейера, статистические различия в группах оценивали с использованием log-rank теста. Сравнение групп по качественным номинальным признакам проводили по критерию  $\chi^2$  Пирсона и точному критерию Фишера в соответствии с условиями применимости. Статистически значимыми считались различия при уровне  $p < 0,05$ . Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы R-Statistics version 3.2.0 (2015), The R Foundation for Statistical Computing.

### Результаты и обсуждение

Лечение характеризовалось удовлетворительной переносимостью: частота ранних побочных эффектов III степени не превышала 4,5% (тошнота) и 3,3% (лейкопения); IV степень токсичности не отмечена. В позднем периоде у 8,1% пациентов зарегистрирована постлучевая энтеропатия II степени тяжести.

Медиана наблюдения составила в основной группе 36 [2—86] мес, в контрольной — 32,7 [0,3—91,3] мес.

К настоящему времени прогрессирование опухолевого процесса установлено у 46 (38,0%) пациентов основной группы и 69 (51,9%) контрольной. Сведения о прогрессировании опухолевого процесса приведены в таблице.

По представленным данным, адьювантная ХЛТ статистически достоверно уменьшила частоту возникновения ЛРР в 3,5 раза ( $p = 0,002$ ) и метастазов в отдаленных лимфоузлах в 3 раза ( $p = 0,041$ ).

### Характер прогрессирования опухолевого процесса

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Случаи прогрессирования	46 (38,0%)	69 (51,9%)	0,027
Частота морфологической верификации	26 (56,5%)	35 (50,7%)	0,542
Характер прогрессирования установлен	38 (82,6%)	58 (84,1%)	0,838
Сопровождающийся рецидивом в анастомозе	2 (1,7%)	4 (3,0%)	0,478
Сопровождающийся локорегионарным рецидивом	6 (5,0%)	23 (17,3%)	0,002
Сопровождающийся отдаленными метастазами:	35 (92,1%)	49 (84,5%)	0,269
в лимфоузлах	3 (7,9%)	23 (24,1%)	0,041
по брюшине	22 (57,9%)	31 (53,4%)	0,668
в печени	8 (21,1%)	12 (20,7%)	0,966
в легких и плевре	4 (10,5%)	3 (5,2%)	0,324
в костях	3 (7,9%)	4 (6,9%)	0,854

Безрецидивная выживаемость в основной и контрольной группах представлена на рис. 1.

Как следует из представленных данных, медиана безрецидивной выживаемости в основной группе не достигнута, в контрольной группе составила 39,12 мес; 3-летняя безрецидивная выживаемость составила в основной группе  $65,8 \pm 4,5\%$  в контрольной —  $53,2 \pm 4,6\%$ ; 5-летняя безрецидивная выживаемость составила в основной группе  $53,8 \pm 5,6\%$ , в контрольной —  $41,6 \pm 4,9\%$  ( $p=0,0228$ ).

К настоящему времени умерли 107 (42,1%) пациентов, включенных в исследование, в том числе в основной группе — 43 (35,5%), в контрольной — 64 (48,1%) пациента.

Общая выживаемость в группах представлена на рис. 2.

Установлено, что в основной группе медиана общей выживаемости составила 66,24 мес, 3-летняя выживаемость —  $70,6 \pm 4,3\%$ , 5-летняя —  $58,6 \pm 5,4\%$ . В контрольной группе медиана общей выживаемости составила 44,72 мес, 3-летняя и 5-летняя —  $55,8 \pm 5,6\%$  и  $45,4 \pm 4,9\%$  соответственно ( $p=0,0466$ ).

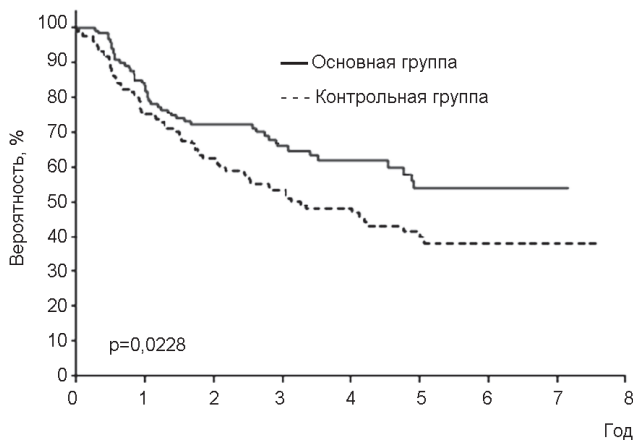


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость

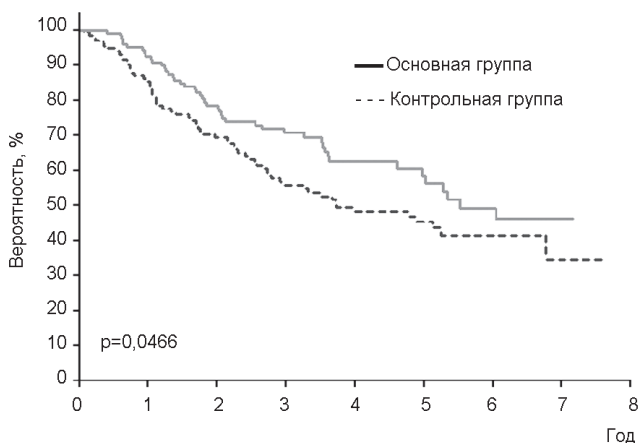


Рис. 2. Общая выживаемость

Применение ХЛТ в послеоперационном периоде при РЖ получило признание после публикации J. S. Macdonald и соавт. результатов проспективного рандомизированного исследования SWOG 9008/INT-0116, в котором благодаря адъювантной ХЛТ достигнуто значительное улучшение показателя выживаемости пациентов, страдающих местнораспространенным РЖ (медиана выживаемости на 9 мес, 3-летней выживаемости на 9%,  $p<0,001$ ), главным образом за счет снижения частоты возникновения ЛПП на 10% ( $p=0,001$ ) [8].

Широкое внедрение разработанного режима адъювантной ХЛТ в Северной Америке и других странах сопровождалось новыми сообщениями, подтвердившими результаты исследования J. S. Macdonald. Так, по данным мета-анализа, опубликованного F. Fiorica и соавт., применение адъювантной ХЛТ статистически достоверно уменьшило риск смерти от РЖ на 55%, (OR=0,45, 95% CI: 0,32—0,64;  $p<0,00001$ ) [9]. При мета-анализе, проведенном N. Ohri и соавт., подтверждена роль адъювантной ХЛТ в улучшении общей выживаемости пациентов, страдающих РЖ (HR=0,78, 95% CI: 0,70—0,86,  $p<0,001$ ) [10].

Ряд исследователей считают адъювантную ХЛТ лишь компенсацией неадекватной лимфодиссекции [11]. Однако во многих, и в том числе азиатских, исследованиях получено подтверждение эффективности ХЛТ у пациентов после операций с лимфодиссекцией Д2 [12—14].

Так, по данным ретроспективного корейского исследования, опубликованного S. Kim и соавт., адъювантная ХЛТ по схеме SWOG 9008/INT-0116 после операции с лимфодиссекцией Д2 привела к улучшению отдаленных результатов лечения [13]. Медиана общей выживаемости в группе адъювантного лечения составила 95,3 мес против 62,6 мес в контрольной группе, 5-летняя выживаемость — 57% против 51% ( $p=0,02$ ). Частота ЛПП составила 14,9% в группе ХЛТ против 21,7% в контрольной группе ( $p=0,005$ ) [13]. В публикации 2013 г. на основании 13-летнего опыта авторами подтверждена роль адъювантной ХЛТ в улучшении 5-летней безрецидивной выживаемости с 76,7 до 85,9% ( $p<0,001$ ) за счет снижения возникновения ЛПП с 19,8 до 14,7% [14].

Таким образом, в настоящее время роль адъювантной ЛТ в снижении риска возникновения

ЛРР РЖ сомнений не вызывает. Результаты настоящего исследования подтвердили эффективность разработанной ХЛТ в первую очередь за счет снижения частоты ЛРР в 3,5 раза.

Одним из основных недостатков режима SWOG 9008/INT-0116 является длительная ЛТ — 25 сеансов на протяжении почти 5 нед [8].

Подведение необходимых высоких доз излучения при одновременном укорочении курса лечения может быть достигнуто применением крупнофракционированного облучения (гипофракционирование дозы). С целью снижения риска лучевых реакций при увеличении разовой дозы целесообразно сочетание гипофракционирования с более точными, прецизионными видами ЛТ, такими как 3D-конформная ЛТ, ЛТ с модулированной интенсивностью дозы (IMRT). Этот подход широко применяется в лечении опухолей других локализаций, в многочисленных публикациях сообщается об удовлетворительной переносимости, значительном уменьшении продолжительности и стоимости лечения [15—17]. К настоящему времени в доступных источниках сообщений о применении адьювантной ЛТ в режиме гипофракционирования в лечении РЖ не обнаружено.

Использование гипофракционирования дозы в разработанном методе лечения позволило сократить продолжительность ЛТ (8 фракций за 10 дней) при удовлетворительной ее переносимости.

Роль адьювантной ХТ в лечении РЖ подтверждена обширными мета-анализами [18].

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о высокой эффективности ПФП, не уступающей внутривенной ХТ [19—22]. Основным преимуществом ПФП перед внутривенной ПХТ является отсутствие необходимости во внутривенных инфузиях, из-за чего назначение ПФП является предпочтительным для пациентов [21].

Применение ПФП тегафура в адьювантном лечении РЖ имеет большую историю [19—24]. Высокая эффективность препарата и его производных в адьювантной ХТ РЖ доказана во многих исследованиях [22—24]. Так, стандартом адьювантного лечения РЖ в Японии является МХТ комбинированным ПФП S1, противоопухолевым компонентом которого является тегафур [24]. Лечение проводится амбулаторно, характеризуется хорошей переносимостью (частота самых частых побочных эффектов III степени тяжести — анорексии и тошноты составила 6,0%

и 3,7% соответственно), достоверно улучшает отдаленные результаты лечения (улучшение 3-летней выживаемости составило 10%,  $p=0,002$ ) [24]. В настоящее время, в том числе и благодаря агрессивной маркетинговой политике, наибольшее применение в онкологии получил ПФП капецитабин. Однако данные множества исследований об эффективности тегафура в адьювантном лечении РЖ свидетельствуют о незаслуженном забвении этого препарата. Кроме того, немаловажным является значительно меньшая стоимость тегафура по сравнению с капецитабином. На основании результатов приведенного исследования к достоинствам длительной МХТ тегафуrom в дозе 10—15 мг/кг/сут можно отнести удобство применения и низкую токсичность, в связи с чем первая пероральная форма препарата фторпиримидинового ряда тегафур может быть позиционирована в качестве базовой в адьювантном лечении РЖ.

### Выводы

1. С учетом заболеваемости, смертности и структуры впервые выявленных форм рака желудка наиболее актуальным представляется разработка эффективных методов лечения местнораспространенных форм заболевания.

2. Разработанный метод адьювантной химиолучевой терапии местнораспространенного рака желудка, включающий лучевую терапию в разовой очаговой дозе 4 Гр, суммарной очаговой дозе 32 Гр (эквивалентной суммарной очаговой дозе 46 Гр), и монокимиотерапию тегафуrom 10—15 мг/кг/сут в два приема непрерывно в течение 5 мес, улучшает отдаленные результаты лечения операбельного РЖ: медиана выживаемости увеличилась с 44,72 до 66,24 мес, 5-летней выживаемости — с 45,4±4,9% до 58,6±5,4% ( $p=0,0466$ ), 5-летней безрецидивной выживаемости — с 41,6±4,9% до 53,8±5,6% ( $p=0,0228$ ).

3. Улучшение отдаленных результатов лечения достигается за счет снижения частоты развития локорегионарных рецидивов в 3,5 раза ( $p=0,002$ ) и системного лимфогенного метастазирования в 3 раза ( $p=0,041$ ).

#### Контактная информация:

Котов Анатолий Анатольевич — зав. онкологическим отделением гепатопанкреатобилиарной патологии. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. 223040, Минский р-н, агр. гор. Лесной-2; сп. тел.: +375 17 389-95-97.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Favara D. M. Theodor Billroth: a surgeon for the 21st century. *Am. Surg.* 2014; 80(12): 1192—5.
2. Okeanov A. E., Moiseyev P. I., Levin L. F. *Statistics of Oncological Diseases*. Minsk; 2016: 56—96. (in Russian)
3. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L., et al. *Global cancer statistics, 2012*. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65(2): 87—108.
4. Gunderson L. L., Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic looks): clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982; 8(1): 1—11.
5. Hundahl S. A., Phillips J. L., Menck H. R. The national cancer data base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the «different disease» hypothesis. *Cancer.* 2000; 88(4): 921—32.
6. Sobin L H; Gospodarowicz M. K., Wittekind Ch., eds. *TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed.* Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2009. 310 p.
7. Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese Classification of Gastric Cancer — 2nd English Edition*. *Gastric Cancer.* 1998; 1(1): 10—24.
8. Macdonald J. S., Smalley S. R., Benedetti J., et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(10): 725—30.
9. Fiorica F., Cartei F., Enea M., et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33(8): 729—40.
10. Ohri N., Garg M. K., Aparo S., et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 86(2): 330—5.
11. Kwon H. C., Kim M. C., Kim K. H., et al. Adjuvant chemoradiation versus chemotherapy in completely resected advanced gastric cancer with D2 nodal dissection. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2010; 6(4): 278—85.
12. Song S., Chie E. K., Kim K., et al. Postoperative chemoradiotherapy in high risk locally advanced gastric cancer. *J. Radiat. Oncol.* 2012; 30(4): 213—7.
13. Kim S., Lim D. H., Lee J., et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63(5): 1279—85.
14. Kim D. H., Kim S. M., Hyun J. K., et al. Changes in postoperative recurrence and prognostic risk factors for patients with gastric cancer who underwent curative gastric resection during different time periods. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20(7): 2317—27.
15. Evans D. B., Varadhachary G. R., Crane C. H., et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(21): 3496—502.
16. Garajova I., Di Girolamo S., de Rosa F., et al. Neoadjuvant treatment in rectal cancer: actual status. *Chemother. Res. Pract.* 2011: 839742.
17. Mortimer J. W., McLachlan C. S., Hansen C. J., et al. Use of hypofractionated post-mastectomy radiotherapy reduces health costs by over \$2000 per patient: An Australian perspective. *J. Med. Imag. Radiat. Oncol.* 2016; 60(1): 146—53.
18. Diaz-Nieto R., Orti-Rodriguez R., Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 9: CD008415.
19. Gutorov S. L. Ftorafur. Prospects of application in modern clinical oncology. *Sovremennaya onkologiya.* 2007; 1: 54—8. (in Russian)
20. Andersen E., Pedersen H. Oral ftorafur versus intravenous 5-fluorouracil. *Acta Oncol.* 1987; 26(6): 433—6.
21. Borner M. M., Schoffski P., de Wit R., et al. Patient preference and pharmacokinetic of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur. J. Cancer.* 2002; 38(3): 349—58.
22. Oba K., Morita S., Tsuburaya A., et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy using oral fluorinated pyrimidines for curatively resected gastric cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials in Japan. *J. Chemother.* 2006; 18(3): 311—7.
23. Cirera L., Balil A., Batiste-Alentorn E., et al. Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(12): 3810—5.
24. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(18): 1810—20.

Поступила 12.07.17.



## СЛУЖЕНИЕ «ПРИ ПОСТЕЛЯХ БОЛЬНЫХ» профессора М. Я. МУДРОВА

Матвей Яковлевич Мудров (1776—1831) — реформатор медицинского образования, один из основоположников внутренней медицины, военно-полевой терапии и хирургии в России — родился в семье бедного вологодского священника. Окончил Московский университет, медицинский факультет которого, по словам попечителя университета М. Н. Муравьева, «оставался без действия по малой склонности студентов к сему учению». Причина заключалась в том, что

студентов не привлекали к работе с больными. «Мы учились танцевать, не видя, как танцуют» — впоследствии скажет М. Я. Мудров. Мысль о практическом преподавании медицины зародилась у него в студенческие годы.

После окончания университета молодого врача в числе отличившихся направили для усовершенствования за границу. Обучаясь в лучших клиниках Европы, Матвей Яковлевич написал несколько научных работ по хирургии и диссертацию по акушерству, за которую ему присвоили ученую степень доктора медицины. Из Парижа он отправляет попечителю Московского университета глубоко продуманные соображения о способах практического преподавания медицины. После возвращения на родину в 1807 г. М. Я. Мудров издал руководство «Принципы военной патологии», которое сыграло важную роль в организации медицинской службы в Отечественной войне 1812 г.

В 1809 г. М. Я. Мудров принимает кафедру патологии и терапии медицинского факультета Московского университета и спрашивает себя: «Чем же я должен блеснуть при начале моего служения в Университете? Велеречием? Обыкновенное приобретение белоручек. Сочинениями? Нет пользы в собранных правилах без соответственной опытности в искусстве, которая есть результат долговременных опытов, наблюдений и работ. Удачей в городской практике? Верное средство быть полезным себе, а не учащимся. — Препаратами анатомическими, патологическими, клиником в госпитале. Упражнениями в операциях ручных, перевязочных, инструментальных... Я робею, боясь не нравиться слушателям, преобразовав их в работников, и, что более — не угодить самому себе».

В 1812 г. Матвея Яковлевича избрали деканом медицинского факультета Московского университета. Личными средствами он ускорил возобновление деятельности факультета после войны, добился строительства Клинического и медицинского институтов, возведения анатомического корпуса, на открытии которых 25 сентября 1820 г. произнес **«Слово о способе учить и учиться медицине практической, или деятельному врачебному искусству при постелях больных»**. В речи изложена программа подходов к лечению больных и профилактике заболеваний, выдвинут ряд положений, со временем ставших афоризмами.

М. Я. Мудров разработал первую в России историю болезни, схема написания которой сохранилась до нашего времени, издал руководство «Практическая медицина», где представлены классификация болезней, план обследования больного и принципы диагностики заболеваний. Он разработал метод обследования, который включал детальный расспрос (впоследствии доведен Г. А. Захарьиным) и обстоятельное физическое исследование больного путем систематизированного осмотра и пальпации. Учил исходить не из теоретического принципа лечения болезни по ее названию (соответственно какой-либо системе), а на основании учета всех особенностей организма и проявлений болезни, указывал на значение и преимущество предохранительной медицины. Оригинальное направление и успехи отечественной медицины на протяжении XIX века в значительной степени определялись развитием наследия М. Я. Мудрова.

В 1829 г. в России началась эпидемия холеры. Профессора М. Я. Мудрова назначили председателем комиссии по борьбе с эпидемией. Благодаря его энергичным действиям заболеваемость снизилась, однако сам Матвей Яковлевич заразился холерой и умер. Последний приют знаменитый врач нашел на холерном кладбище Выборгской стороны. Неизвестно, какая надпись была на памятнике (могила затерялась), лучше всего врачебное служение профессора отражает латинское изречение «Жизнью жертвую ради жизни других».

Прошло почти двести лет, однако творческое наследие М. Я. Мудрова сохраняет свою актуальность, особенно сейчас, когда преадаётся забвению его призыв «Лечить не болезнь, а больного», обучение «при постелях больных» подменяется занятиями на муляжах и тренажерах, а врачебные добродетели — коммерческим отношением к пациенту. В медицине старое должно дополнять новое, а не вытесняться им. Никакие самые совершенные приборы не могут заглянуть в душу больного. В этой сфере врачебной деятельности единственными помощниками были и всегда останутся такие старомодные и, казалось бы, неуместные в бесстрастной науке человеческие качества, как доброта, сострадание и деликатность, которыми в полной мере обладал замечательный врач и гражданин Матвей Яковлевич Мудров.

М. Я. МУДРОВ

## СЛОВО О СПОСОБЕ УЧИТЬ И УЧИТЬСЯ МЕДИЦИНЕ ПРАКТИЧЕСКОЙ, ИЛИ ДЕЯТЕЛЬНОМУ ВРАЧЕБНОМУ ИСКУССТВУ ПРИ ПОСТЕЛЯХ БОЛЬНЫХ

К вам обращаю речь мою, юные воспитанники врачебные науки! Цветите и спейте здесь; отверзите ум и сердце ваше к восприятию благотворной росы в почтениях мудрых наставников ваших!

А как все науки ваши, подобно источникам, издалека от разных стран текущим, должны сливаться здесь, при одре болящих — в сей учебной больнице, имеющей пять разных отделений (она состоит из 5 отделений, кои суть: 1-е Клиническое, внутренних болезней, 2-е Хирургическое, 3-е Акушерское, 4-е Университетская больница и 5-е Больница для воспитанников), где предлежат пятьдесят больных, ожидающих вашей помощи и своего облегчения, то я, желая споспешествовать всеми силами, чтобы сей новый наш Клинический институт принес вам и Отечеству всю возможную пользу, по долгу звания моего, предприемлю изложить обязанности ваши здесь при постелях больных и преподать прочные правила, служащие основанием деятельному врачебному искусству; дабы вы, вступив в службу, и в мужестве и в старости следовали наставлениям, кои опытность многих лет приносит нам в дар. Ибо поздно для вас наступит то златое время, когда вы будете руководствоваться уже собственным суждением практическим, которое приобретается единственно долголетней опытностью и наблюдением. Во врачебном искусстве нет врачей, окончивших свою науку. Наша наука так обширна, говорит Гиппократ, что целая жизнь для нее недостаточна.

Я должен бы, любезные юноши, сие врачебное учение начать с врачевания вас самих, то есть с лечения вашей наружности в чистоплотности, в опрятности одежды, в порядке жилища, в благоприличии вида, телодвижении, взглядах, слов, действий и проч., потом перейти к врачеванию душевных свойств ваших. Начав с любви к ближнему, я должен бы внушить вам все прочее, проистекающее из оной врачебной добродетели, а именно: услужливость, готовность к помощи во всякое время, и днем и ночью; приветливость, привлекающую к себе робких и смелых; милосердие к чужестранным и бедным; бескорыстие; снисхождение к погрешностям больных; кроткую строгость к их непослушанию; вежливую важность с высшими; разговор только о нужном и полезном; скромность и стыдливость во всяком случае; умеренность в пище; ненарушимое спокойствие лица и духа при опасностях больного; веселость без смеха и шуток при щастливом ходе болезни; хранение тайны и скрытность при болезнях предосудительных; молчание о виденных или слышанных семейных беспорядках; обуздание языка в состязаниях, по какому бы то поводу ни было; радужное принятие доброго совета, от кого бы он ни шел; убедительное отклонение вредных предложений и советов; удаление от суеверия; целомудрие, благочестие, богопочитание внутреннее и наружное; покорение



самого себя и поручение врачевания власти Божией, словом: мудрость. Медицину должно соединять с мудростью, ибо, по словам Гиппократа, врач, любящий мудрость, подобен Богу.

Изложением сих добродетелей и свойств врача я мог бы преисполнить мое к вам приветствие для достопамятного дня сего. Но как таковое учение странно описано в Слове моем о благочестии и нравственных качествах врача, то и советую вам читать и обращать оное к назиданию и исправлению вашему. В нем говорил я не языком лжемудрия, но правдолюбивыми устами Гиппократа, отца медицины и князя врачей. Шествуя сим прямым путем, вы достигнете настоящего душевного благородства, а вдобавок получите гражданские отличия, коими великий Государь щедро награждает достойных слуг своего престола и Отечества.

С намерением и искренним желанием существенного вам блага, изобразив необходимость врачевания наружных и внутренних свойств ваших, любезные юноши, а с тем вместе и лестные награды, вас ожидающие, должен бы я обратиться к предположенной мною цели, — к начертанию правил, каковых следует вам держаться во всю жизнь вашу у одра больных: но, движим будучи нежной к вам любовью, не могу удержаться, чтоб не сказать вам, что для достижения гражданского благосостояния и для получения благородного имени вам надобно готовиться к понесению тяжких трудов на будущем поприще вашем и не искать ничего, кроме строгого исполнения священных обязанностей ваших, какие бы вражды или гонения ни препинали вам на сем тесном пути.

Какие же тяжкие труды и вражды предлежат нам? И почему тесен путь сей? — спросите вы меня, любезные юноши! На сие мужественным из вас я буду

ответствовать словами превечные истины, что искомый вами к мудрости путь для решительных людей легок; ибо ведет к правде, к которой вся приложится. В деснице мудрости здравие, долгоденствие и жизнь, в щуйце же богатство и слава. А тем из вас, кои еще слабы и не могут сей истины постигнуть, я буду отвечать медоточивыми устами Цицерона, дабы и в них возбудить соревнование ко благу общему желанием себе чинов, славы и благоденствия.

Поведай же нам, незабвенный Вития сената и народа римского, какие необъятные труды и неприятны предлежали тебе и какие предлежат нам? «Поистине, — говорит Цицерон, — я не искал их, но они поневоле бременят меня, ибо не могу дозволить себе такого бездействия, каким пользуются люди знатные. На лож неги и роскоши получают они награды и почести (за заслуги своих предков), а я в сем граде должен поступать совершенно иным образом и идти путем многотрудным. В ободрение себе привожу на мысль пример Катона, мужа мудрого, который приобрел доверенность народа не родом, но доблестями своими, и который, пожелав соделаться сам родоначальником своего поколения, препобедил зависть, вражду людей сильных и жил до глубокой старости под тяжким бременем трудов и под громким звуком славы. Помпей, рожденный в низкой доле, достигнул высших почестей, преодолев вражду, претерпев величайшие опасности и перенеся невероятные труды. Вижу и других многих, посреди препон и под бременем забот, грудью пробившихся к тем высоким местам, кои достаются знатым посреди забав их и беспечности; но я избрал себе жизнь строгую и трудолюбивую. Так, следуя по стопам людей, своими достоинствами великих. Мы видим, коликую зависть и вражду имеют знатные против доблестей и талантов людей новых. Едва уклонил глаза от дела, уже сети готовы. Лишь только подал малейший повод к подозрению и обвинению, уже удар нанесен и рана дана. Из сего ясно видно, сколь необходимо нам беспрестанно бодрствовать, беспрестанно трудиться». А мы к тому присоединим: и беспрестанно молиться. «Восстает вражда? Должно терпеть. Предлежат труды? Должно принимать за них всеми силами. Не столь опасна вражда явная и открытая, сколь страшна вражда тайная и скрытая. Знатные бывают редко покровителями талантов наших. Никакими услугами нельзя приобрести их благорасположения. Колико родом и званием они от нас отдалены, толико же умом и волею от нас отличны. Есть ли уже злобствуют они и ненавидят нас без всякой причины, то сколь ужасны бывают гонения их за самое дело!» Тако вещал Цицерон.

Теперь приступим к настоящему делу и рассмотрим, какие труды, какие подвиги предлежат вам при начале вашего врачебного поприша; или скажу откровеннее: какие труды предлежат нам в сей больнице с больными и с вами, любезные юноши! Дабы, видя оные, научились вы, как по примеру старших действовать младшим.

Врачебный разум один, наука одна; но врачевание многообразно, и потому-то одни врачи превыша-

ют в искусстве других. Благородные и простолюдины, бедные и богатые, ученые и невежды, художники и мастеровые, городские жители и поселяне, желающие лежать в больнице и ужасающиеся болезненных одров ее, все просят здравия и просят помощи нашей. Одни любят пользоваться лекарствами, другие без лекарств простыми средствами; а посему и самое врачевание различно, по различному состоянию, свойству и образованию людей. Сия наука основана на началах умственных, выведенных из опыта и наблюдений, и называется искусственною медициною (*medicina artificialis*), та самая, которая преподается во всех университетах и академиях людям образованным; самая та, которую и я преподаю вам с сего места чести. Не сходя отсюда к постелям больных, когда я учусь и поучаю вас познавать предлежащую болезнь из уст самого больного, либо из причин, либо из вида ее: определяю вам натуру и форму ее; признаю ее излечимой, либо неизлечимой; для излечимой предписываю надежные лекарства; для неизлечимой успокаивающие средства; и когда частную болезнь, спасающую здравие всего тела, не только запрещаю лечить, но еще советую поддерживать, то сия же самая медицина называется практическою, или лучше клиническою (*medicina clinica*); ибо на самом деле и при постелях больных показывает свое искусство. В больницах, где всегда соблюдается хозяйственная бережливость, простота и единообразие, где вместо дорогих лекарств употребляются заменяющие их дешевые средства, она называется госпитальною (*medicina nosocomialis*). В богатых и знатных домах, где соблюдаются изящность и выбор аптекарских и всяких пособий, она именуется городской практикою (*praxis civica*); а в хижинах бедных и недостаточных людей, где употребляются домашние и самые дешевые лекарства, она называется медициною бедных (*medicina pauperum*). Итак, вы видите, что врачебный разум один, а средства врачебные, по самому существу сих трех предметов, должны быть различны. Не заключите, однако ж, из сего повествования, любезные юноши, что я намерен в сей учебной больнице покорствовать скупости при лечении вас самих и прочих университетских питомцев. Нет, вы сами свидетели моих скорбей и болезней при постелях ваших, моих полуношных посещений при покойном сне вашем, расходов тысячных, употребленных для выздоровления вашего или для выздоровления даже и одного из вас, когда важность болезни того требовала. Скажите, случалось ли когда, чтоб в сей больнице отказано нам было в лучшей пище, питии, дорогом лекарстве и в чем-либо на пользу вашу потребном? Отказывал ли в том когда вам и мне благодетельный попечитель наш? А сие самое обилие средств и составляет ту золотую ветвь медицины практической, искусственной, городской, изящной (*elegans*), которою пользуются богатые только и вельможи. Да и те никогда не могут иметь такой прислуги, каковую имеете вы от своих собратий во время ваших болезней.

Но вы будете бедные врачи, есть ли будете знать одну только медицину богатых. В опочивальню вель-



можи нет другого пути врачу, как чрез людские избы их челядинцев и чрез хижины бедных. Это суть колокола, в кои сначала будут благовестить о вашем искусстве. Итак, воздвизая нищих от гнонца; обязуя сокрушенных и взыскуя погибающих, вы соделаете имя свое известным и воссядете с вельможами. Научитесь же прежде всего лечить нищих, вытвердите фармакопею бедных (*pharmacosopoea pauperum*), вооружитесь против их болезней домашними снадобьями: углем, сажею, золою, травами, кореньями, холодною и теплою водою; употребите в пользу бедных ваших больных самые стихии: огонь, воздух, воду, землю — пособия, никаких издержек не требующие, и к тому же приличную пищу и питье; ибо бедность их не позволяет покупать лекарства из аптеки, а недоверчивость к оным запрещает. Сей род лечения и составляет в практической медицине оную сухую ветвь, или паче вечно зеленеющую леторасль, которая называется медициною бедных (*medicina pauperum*), иногда медициною домашнею (*medicina domestica, s. emprica*), иногда медициною ремесленников и мастеровых (*medicina opificum*), иногда медициною ученых людей (*medicina litteraforum*), иногда медициною деревенскою (*medicina rusticorum*), по различию цели писателей о сих предметах. Различие сих наук зависит от причин болезней, т. е. от разнообразия труда и ремесла; а бедность есть общая оболочка и существо таковых больных. Общее всем им лечение есть покой, хорошая пища, питье и чистый воздух; а частное многообразно по различию причин. И сии вечно зеленеющие леторасли медицинской практической всегда украшали вход, или приемную нашу учебную больницы. Сим райским вравием, слезами страждущих, яко перлами блистающим, советую и вам отличиться здесь на земли; ибо и в будущей жизни из них токмо соплетаются венцы врачей. Таковым единственно лечением исполните вы волю Божию благую, угодную и совершенную.

Ты, врачу душ и телес, ведающий помышления человеческие! Сподоби нас похвалиться о милости твоей и не отврати от прага учебная больницы сея входящих к нам бедных больных! Двери больницы сея и двери дому моего всегда были отверсты для братии твоей меньшей. Да не будет сия хвала моя во осуждение мне, но в пример и назидание сим юношам!

Медицина госпитальная или больничная есть средина между дорогим врачеванием богатых и дешевым лечением больных. Странное, но известное всем добрым хозяевам дело, что богатым помогает продолжительное употребление лекарств дорогих, а бедным малозначащее пособие приносит скорую пользу. Причина сего различия — лакомство и бездействие первых и простая пища и трудолюбие последних. В поте лица твоего снеси хлеб твой: вот первый богописанный рецепт для здравия роду человеческому!

Но когда и труды, свыше сил человеческих, для пропитания семейства подъемлемые, производят истощение; когда война потребляет цвет юности; когда небо медяно соделывает землю железною; когда прелюбодейный яд проедает тело до мозгов костей и

заражает самую невинность; когда пьянство лишает хлеба насущного отца семейства и домочадцев, тогда порождаются болезни, коим домашние средства не помогают. Для таковых несчастных милосердное правительство устрояет больницы и назначает определенные суммы. Из сих границ человеколюбия врачи выступить не могут; и потому они разделяют больных на палаты, по различию болезней; и больным, страждущим сходными болезнями, предписывают одинакую пищу и одинакое лекарство.

В чем же состоит первая обязанность врачей? В том, чтоб найти сходство одних болезней по их свойствам и отличить от других, требующих иного лечения и иного содержания в диете, или что все одно: первее надобно познать болезнь, ибо познание болезни есть уже половина лечения.

А как познать болезнь; как определить оную по ее натуре, как назвать по ее виду; как назначить ее поприще; как измерить ее силу; как предсказать исход ее; как лечить ее, коренным образом, либо только укрощать ее порывы; как описывать ее ход? Все сие предварительно при постелях больных на самом деле покажется в сей учебной больнице, которая имеет больных всякого состояния и которая служит преддверием для будущих госпиталей ваших, военных и гражданских. Когда же болезнь превозмогает природу и искусство, тогда покажется место и причина болезни, и разрушение органов. Таковое деятельное учение составляет наш предмет, цель клинических институтов, школу усовершенствования и пример к подражанию учащихся. Сие деятельное учение над больными требует ваших трудов, напряженного внимания и всенощных бдений! Ибо здесь полагается начало к городской и деревенской практике, к военной медицине и хирургии на суше и на водах, к медицине бедных, ученых, ремесленников и к вспоможению беременным, родильницам и их младенцам.

Вступая с вами, любезные юноши, в пространное поле познания и лечения болезней, поистине недоумеваю, какою ближайшею стезею обойти и обозреть с вами сию юдоль плачевную, и обойти так, дабы плач страждущих обратился в радость их и дабы они воскликнули: коль красны ноги приносящих утешение!

Но укрепитесь прежде пищею приуготовительных наук, препояшите чресла ваши истиною, очистите чувства ваши и тако исходите со мною на сие поприще, куда призывает сам Бог и вся совоздыхающая тварь!

Во-первых, око твое да будет чисто, да и все тело твое светло будет! Уклоняй очи от зренья лукавого и дух от похоти очесь. Ибо очи твои должны взирать токмо на страждущие лица больных, на положения их тела, на дыхание, на язык, на раны, язвы, сыпи и на гнойные извержения. Ибо и во врачевании светильник телу есть око.

Слух твой да будет внимлющ и чувствителен не к буйным козлогласованиям, но к хвалению Господа, к поучениям и беседам мудрых. Ухо твое да будет чутко и в полунощи на жестком ложе твоем и на камени с книгою в возглавие твое, когда воззову тебя на помощь. Наряд твой должен быть таков, что встал, то

готов. Не только в бодрственном состоянии, но и в самом сне изнемогшего тела твоего ори одре болящего, ты бодрствуй духом, слыши дыхание его, внимай его требованиям, стенанию, кашлю, бреду, икоте: и воспряни от твоего бодрственного сна.

Язык твой, сей малый, но дерзкий уд, обуздай на глаголы неподобные и на словеса лукавствия. Да будет он органом хваления Вышнему, во оправдание словес и судеб его, во успокоение мятущейся души: к предвкушению пищи, питания и лекарства больных, а не к лакомству и пресыщению твоему. Обояние твое да будет чувствительно не к масти благовонной для влас твоих, ни к ароматам из одежды твоей испаряемым, кои все противны больным; но к запертому и зловонному воздуху, окружающему больного, к заразительному его дыханию, поту и всем его извержениям.

Руки твои должны быть чисты и обмовены всячески, т. е. наружно и нравственно: всегда готовы подать помощь каждому; косны принимать воздаяния от богатых, сжаты ко мздовоздаянию бедных. Ибо будет иметь награду от того, который ценит их чашу студеных воды. Осязание твое должно быть тонкое и зрячее: прикосновением перстов твоих познай волнение крови, обременение мозга, слабость чувственных жил, озноб, жар, пот, стояние гноя и воды в полостях и пр.

Такое усовершенствование наружных чувств приобретается не профессорским учением, собственным упражнением учащих при постелях больных, и сохраняется райскою добродетелью — воздержанием. Сими чувствами делают все наблюдения над больным и вне больного: наблюдения суть подпоры для опытности, коею, яко многоценным бисером, украшается суждение практическое — венец врача.

Суждение практическое (*judicium practicum*) есть суждение верное о подлежащей болезни, почерпнутое чувствами из наблюдений; руководствуемое наукою; порождающие средства верные и прочные. Оно постигает вещи сокровенные от глаза и от прочих чувств; предрекает исход болезни; не боится возмущения природы, когда все окружающее трепещет от ее порывов; видит змею, ползущую под травой; предвещает нападения; не доверяет под пеплом кроющейся искре, готовой вспыхнуть и произвести лютой пожар: потушает малейший огонь, раздуваемый легким ветром, погашает пламя водою, а не маслом и вином.

Дабы приобрести такое суждение практическое и сохранить сие негиблющее богатство, должно иметь внимание, единственно устремленное на болезнь и больного без поспешности; должно сообразить все явления, большие и малые; должно не только записывать их, но написать в своем месте, в связи, в порядке; надобно оставить предрассудки юности, позабыть у прага храмины болящего тонкости более ученые, нежели умные, выдуманые для книжной торговли; следить болезнь просто, по учению Гипократа, или, что все равно, по руководству природы; облещись терпением в повторении тех же исследований; благоразумно отличать посторонние явления от существенных; не все принимать за причину, когда случится перемена после вещи обыкновенной; не

редких явлений, не новых лекарств искать, но искать точности и пользоваться старыми пособиями, полученными преданием из рук ваших опытных учителей.

Мне кажется, что вы из сего изложения довольно ясно видите, любезные юноши, что я призываю вас к трудам необыкновенным, если вы сами не хотите быть обыкновенными врачами; вызываю вас на поприще, где каждый стремится к цели, но не каждый преелет честь совершенства. Вы же тако тецйте, да постигнете!

Кто не хочет идти к совершенству сим многотрудным путем; кто звания сего не хочет нести с прилежностью до конца дней своих; иди, кто не призван к оному, но упал в оное препнувшись: тот оставь за благовременно священные места сии и возвратись восвояси. Вместо тучных класов, ты пожнешь плевели одни; ибо семя учения сего падет на бесплодную ниву, тобою невозделанную, недр коея ни дождь, ни роса не напоили. Вместо хлеба, тобою искомого, — глотать будешь кости; ибо врач посредственный более вреден, нежели полезен. Больные, оставленные натуре, выздоровеют, а тобою пользованные умрут.

Но ободритесь, любезные юноши; положив руку на рало, не озирайтесь вспять. Я проведу вам первые бразды глубокие и прямые; и нивы, возделанные трудами вашими, дождем ранним и поздним напоенные, покроются плавными класами, и жатва ваша будет многа!

Как благоразумный земледелец, обрабатывающий ниву свою, смотрит на три вещи: первое, на почву земли, исследуя ее свойства; второе, на время года, ненастье, ветры, на заходящее солнце и на изменения луны; третье, на самые семена добрые или худые, и сообразно тому учреждает все препринимаемые им хлебопашеские работы, так равно и искусный врач смотрит на три вещи: первое, на свойство больного; второе, на действие причин болезненных, находящихся в природе; третье, на самую болезнь, и по сим трем отношениям учреждает свои врачебные действия.

Пойдем со мною, любезные юноши, во глубину врачебные науки! Но прежде нежели я приступлю к исследованию сих трех отношений, на коих основывается лечение, предварительно скажу вам, что простонародные лечебники учат лечить каждую болезнь по ее только имени; что умозрительная о болезнях наука, патология, учит отнимать причины болезни; что опытная врачебная наука, терапия, учит основательному лечению самой болезни, а врачебное искусство, практика или клиника, учит лечить собственно самого больного. По теории и по книгам почти все болезни исцеляются, а на практике и в больницах много больных умирает. Книжное лечение болезней легко, а деятельное лечение больных трудно. Иное наука, иное искусство, иное знать, иное уметь.

Итак, в простоте сердца примите важный совет учителя вашего, который не имеет других упражнений, кроме врачевания и учения. Мои печали и радости суть попеременно больные и вы, вы и больные. Я намерен сообщить вам новую истину, которой многие не поверят и которую, может быть, немногие из

вас постигнут. Поверьте ж, что врачевание не состоит ни в лечении болезни, ни в лечении причин. Так в чем же оно состоит? — спросите вы меня с удивлением. Я скажу вам кратко и ясно: врачевание состоит в лечении самого больного. Вот вам вся тайна моего искусства, каково оно ни есть! Вот весь плод двадцатипятилетних трудов моих при постелях больных! Вот вам вся цель сего Клинического института!

Предвижу, что многие ученые люди восстанут противу меня на брань, будут стараться изобличить меня как бы в грубой ошибке и может быть преклонят вас на свою сторону, но и тогда со смирением буду говорить им, что и они содержат истину, но в неправде. Вам же, друзья мои, я еще чаще и громче буду всегда повторять одно и то же, что не должно лечить болезни по одному только ее имени; не должно лечить и самой болезни, для которой часто и названия не находим; не должно лечить и причин болезни, которые часто ни нам, ни больному, ни окружающим его неизвестны; ибо давно уже удалились от больного, или не могут быть от него устранены; а должно лечить самого больного, его состав, его органы, его силы. Еще повторяю: вот вам вся тайна моего лечения, которую приношу вам в дар, предоставляя вам на произвол, следовать ли сему моему учению, или нет (*Noli jurare in verba magistri*).

Но чтоб не слепо следовать сему новому учению, вникните в каждое положение оно и убедитесь доказательствами, из опытов почерпнутыми.

Что не должно лечить болезни по ее имени: истина сия давно и везде известна, и при самом праже врачебной науки всем и каждому преподается. И подлинно, больные весьма часто называют свои болезни ложными именами, либо легкими, либо страшными. Врач не должен верить их наименованиям, но сам прежде исследовать болезнь во всех ее припадках: тогда дает ей классическое имя. Но о сем и спору нет.

А что врачевание не состоит в лечении самые болезни: это такой парадокс, который, кажется, сам в себе заключает явное противоречие. Вы мне скажете: не все ли практические книги писаны о лечении болезней? Не сам ли я лечу болезни пред вашими глазами? Так, соглашаюсь, я учу лечению болезней по общепринятому образу выражения; а на деле я лечу больных. Ибо одна и та же болезнь часто показывается в людях противных сложений, и сии больные врачуются противоположными средствами; а одну и ту же болезнь, например, лихорадку противными средствами врачевать есть дело невозможное и противное здравому разуму. Одна и та же болезнь, например, ломота, является под разными видами, как-то: в песке, слизях, наростах, и в разных частях тела, т. е. в почках, в пузыре, пищеприемном канале, в конечностях, в голове, в зубах. Каждая часть по степени своего благородства требует особого врачевания; а части тела не суть части болезни; и каждый больной, по различию сложения своего, требует особого лечения, хотя болезнь одна и та же. Во всех воспалениях можно давать соли, а в воспалении желудка и кишок нельзя; ибо вместо слабительного действия ты усиливаешь рвоту. Слабый пульс везде запрещает пус-

кать кровь, а здесь повелевает. Всюду можно положить шпанские мухи, а на почки нельзя, ибо усилишь их болезнь. Сверх того сколько раз случается, что болезни положительно не знаем, а больного пользуем. Часто и с честью довольствуемся отрицательным определением болезни, то есть: что она не есть ни та, ни другая, ни третья; но кто она такова? Не знаем, больного же пользуем.

Есть и теперь еще мне не верите, то возвратимся к началу врачебного искусства. Гиппократ лечил больных, описывал их мастерским и неподражаемым пером; но он не определял и не называл болезней так, как наша школьная гордость учит ныне их называть. И что значат наши определения и названия болезней? И много ли таких знатоков? Сколько голов, столько и умов. Но для чести врачебного искусства лучше о сем молчать, нежели говорить о соблазне.

Что не причины болезни должно лечить: это кажется вам таким же парадоксом, который вовсе противен и здравой философии и медицине всех веков и народов; ибо вы скажете: отнявши причину, без сомнения отнимешь и действие. Так и к болезням надобно с корня начать лечение, т. е. с причин, тогда и ветви ее или припадки болезни сами собою иссохнут и пропадут. Например, камень в пузыре: надобно его вынуть, и болезнь кончилась. Чтоб выгнать желчь, стоящую в предсердечии (*praecordia*), надобно дать рвотное, и горячка желчная прошла. Заперлась моча: надобно поставить катетер, и болезни нет. Все сие вы говорите разумно и согласно со всеми учителями врачебного искусства. Но я еще повторю вам, что они содержат истину в неправде.

Исследуем же сие дело и разберем самые примеры. Совершенную истину говорят они, что для познания болезни и для лечения оной надобно узнать причину болезни коренным образом; но что для врачевания болезни надобно отнять причину оной, это на деле неправда: поелику причина, действовавшая на больного, иногда сама собою удаляется, а произведение ее остается в теле. Например, после простуды, т. е. остановки испарины, остался ревматизм. Чем больше сию ревматическую материю больной старается выгонять испариною, тем болезнь сильнее свирепствует. Заперлась моча, надобно открыть ей ход катетером, чтоб болезнь прошла. Вот ты поставил катетер, моча вышла; а болезнь продолжается потугами во всей силе, хотя пузырь пуст и живот не вздут. Следовательно, и несправедлива в медицине та аксиома, что, отнявши причину, отнимешь и действие.

Иногда причина болезни бывает неотъемлема, например, камни в печени или в почках; иногда же отъемлема, а отнять нельзя. Например, при нечистотах желудка и сильных его болях можно отнять рвоту причины болезней, т. е. слизи и желчь, но рвотного дать нельзя, чтоб не убить больного, который полнокровен, или имеет грыжу, или слаб грудью. Во всех таких случаях надобно лечить больного, смотря на состав его органов и на его силы.

Вместо рвотного, которое следовало бы дать, вы даете противурвотное (*antiemetiolum*). И так кого ж вы

лечите? Воистину не болезнь, а больного. Вы говорите, что камень из пузыря надобно вынуть и болезнь кончится; но вы не отважитесь вырезать его ни у слабого младенца, ни у дряхлого старца, ни у человека, другою какою-нибудь болезнью изнуренного; или когда камень так велик, что в разрез ваш не пройдет. Следовательно, вынимаете ли вы камень или так оставляете, причины болезни не отнимаете, а больного пользуете. Ибо, и вырезавши камень, причина остается в теле и часто готовит новый камень. Приведем другой пример: пуля попала в грудь и мимоходом повредила легкие. Пуля есть причина болезни; она сидит в теле. Пуля вынута операцией, а болезнь осталась. Либо пуля вылетела напролет, а болезнь также осталась. Самая наружная рана зажила, а следствие, т. е. внутренняя болезнь осталась, усиливается при переменах погоды, и больной требует ежегодного кровопускания. Возьмем еще пример, и пример такой, которым, по-видимому, можно меня победить и удобнее уличить в ошибке: объелся человек ядовитых грибов, или чего-нибудь другого тяжелого. Бред и горячка свирепствуют. Грибы — причина. Надобно рвотное, т. е. извергнуть грибы, и болезнь извержением причины кончилась, и здоровье возвратилось. Итак, по вашему мнению я побежден!

Побежден, ежели грибы не произвели воспаления в животе и ежели рвотное дано заблаговременно. Но я вас спрошу: дадите ли рвотное человеку полнокровному? Ему сделается удар и он умрет от рвотного, а не от грибов. Как вы дадите рвотное человеку с грыжей? У него сделается ущемление, и средство будет хуже болезни. Итак, не лучше ли дать слабительное, стены кишок умащать масляными веществами, а с тем вместе притуплять остроту яда? Из сего видите ясно, что болезнь и больной суть два разные предмета: что болезнь и орган страждущий суть также два разные предмета; что не болезнь принимает лекарство, а больной, что не причину лечить должно, она и без того сильна, но что лечить должно больного, который слаб.

Наконец, в последний раз вопрошая: кого будете вы лечить, когда причина вовсе неизвестна или когда больной нарочито таит оную, что случается весьма часто? Итак, не лучше ли учить и лечить одинаким образом, нежели на словах учить болезней, а на самом деле лечить больного?

Не подумайте, однако ж, чтоб я сим новым учением отвергал изыскание причин и исследование самой болезни. Нет! Чтоб правильно лечить больного, надобно узнать, во-первых, самого больного во всех его отношениях; потом надобно стараться узнавать причины, на тело или на душу его воздействовавшие; наконец, надобно обнять весь круг болезни: тогда болезнь сама скажет вам имя свое, откроет внутреннее свойство свое и покажет наружный вид свой.

Сим образом вы увидите строение болезни (*constructio morbi*), подобное дому, которого все части, внутренние и наружные, слабые и твердые, основание и кровля, будут вам известны как бы по чертежу и представлены во всех своих разрезах. А сей дом болезни — есть больной.

Как зодчий рассматривает весь дом, чтоб прочно починить оный; как земледелец исследует почву земли для благопотребного возделания и удобрения: так точно и врач при лечении болезни первую должность поставляет рассмотреть больного и вникнуть во все его существо для восстановления его здоровья, т. е. для укрепления тех частей, которые ослабли; для ослабления тех, кои к своему вреду избыточествуют силами; либо для очищения органов и растворения огустевших соков.

Предметы сего рассмотрения суть следующие: пол, возраст, сложение, соразмерность частей (*habitus*), род жизни, состояние и ремесло, наследственное расположение к недугам, особое свойство и болезни предшедшие.

Если б я хотел распространиться в описании много-различных родов больных по всем сим отношениям, вы ясно бы увидели, что сообразно оным и лечение также многообразно. Но дабы не входить здесь в дальние подробности, я представлю одни только примеры, кои сие учение соделают для вас вразумительным.

Одно лечение прилично мужчинам, а другое женщинам, которые чувствительнее и слабее первых. Одно лечение потребно младенцу, другое мужу, третье старцу; одно девице, другое матери, третье женщине преклонных лет. Сложение горячее требует прохладительных и ослабляющих средств; холодное раздражающих; сухое питательных и соответственной оным диеты. Убавление питательных соков нужно людям, имеющим крепкие мышцы, прибавление же людям сухощавым и слабым. Бедным покой, добрая пища и средства крепительные; богатым труд, воздержание, средства очищающие. Рабочему кровопускание; сидячему горькие средства, способствующие умножению крови. Болезни наследственные: ломота, песок, желчь, почечуй, полнокровие требуют благовременной предосторожности в людях здоровых, но наклонных к сим болезням. Одни не терпят ревеню, солей, мяты, ромашки, магнезии, малины; другие ими лакомятся. Одни от них больше разнемогаются, другие выздоравливают. Одни больны от телесных причин, другие от душевных возмущений. Больные притворяются здоровыми, здоровые больными. Болезни юности и грехи неведения открываются в мужестве; труды, подъятые в мужестве, отзываются в старости.

Из сих противоположностей уразуметь можно, почему одна и та же болезнь требует различного лечения и различные болезни, в подобном сложении, требуют одинакового лечения. Например: горячка воспалительная и горячка нервная, совершенно различные в своих качествах, требуют в полнокровном и горячем сложении одинаких прохладительных средств, наипаче в первом поприще болезни. Горячка и лихорадка в людях желчных требуют одинаких очистительных средств. Рвотное им прилично, когда их сложение среднее; противурвотное же средство людям слишком крепкого или слишком слабого сложения.

Сообразно сим правилам, мы безопасно поступать будем, когда станем лечить больного, а не болезнь, коей иногда поблажать принуждены бываем для того,

чтоб поддержать силы больного. Из уважения к врачебному искусству я умолчу здесь, что самая болезнь бывает иногда так запутана, что трудно ее определить, невозможно назвать, а, смотря на больного, лечить удобно.

Вторая должность врача есть вникнуть в причины болезней и искать их вне больного. Щастлив тот, кто нашел корень болезни! Щастлив тот, кто приобрел навык познавать истинные причины вещей! Но сии восклицания суетны; ибо в глубоких кладезях, или на стремнистых высотах часто сокрываются вины болезней наших от мысленных очей врача. Сколь ни трудно, а искать их должно потому, что они воздействовали на тело здоровое и сделали его больным. Сколь ни трудно, но должно исследовать их число, меру и вес, дабы взвесить, измерить и вычислить перемену, произведенную в теле больного.

Сии причины болезней суть естественны всякому человеку, но в науке нашей называются неестественными, может быть потому, что люди, водимые страстями и похотями, искажают и самый чин естества, как то: голодом и объядением, пьянством и леностью, не трудами рук, но работою ног, то есть неподобною пляскою; дневным сном, полунощными пиршествами, напряжением ума, легким одеянием зимою, зноем полудня, хладом полунощи и душевными возмущениями: гневом и злобою, завистью и честолюбием, роскошью либо скупостью, ревностью или отчаянием и всякими печальми житейскими, в мрачном житии нашего ноши попеременно преходящими. Поднебесные влияния, солнцестояния, изменения луны, испарения на суше и на водах, нападения повальных болезней, времена года и непогоды, заразы, оспа, любострастие — конца не будет, ежели говорить о всех болезнетворных причинах, действующих на брнную плоть нашу. Еще раз и громко повторю: сколь ни трудно, однако же должно врачу, по крайней мере, стремиться к изысканию причины болезни у постели больного; и хотя бы больной, по неведению истинной причины своей болезни, говорил, что занемог с ветру, с глазу, с призору, с порчи, с переполоху, надобно заставить и больного, и престоющих искать действительной причины болезни и в теле и вне тела. Но пойдем далее.

Третья должность врача есть познание самой болезни. Как от плодов познается древо, так из существенных припадков познается болезнь.

Каждая болезнь, как некое существо живое, имеет свою особенную породу и вид, говорит о себе в переменах, показывает себя в поприщах, являет силу свою в возмущениях.

Врач чем чаще ее видит, чем продолжительнее с нею беседует, чем внимательнее смотрит на ее мановения, иногда поблажая ее своевольству, а в другую пору укрощая свирепство ее браздами и ранами: тем короче познакомится с сею враждебною гостью, занимающею дом больного, которая ежели усилится, то выживет из дому самого хозяина.

Чтобы узнать болезнь подробно, нужно врачу допросить больного: когда болезнь его посетила в первый раз; в каких частях тела показала первые ему утес-

нения; вдруг ли напала как сильный неприятель, или приходила, яко тать в ночи? Где первее показала свое насилие: в крови ли, в пасоке, в чувственных жилах, в орудиях пищеварения, или в оболочках, одевающих тело снаружи и снутри и проч.? Какие с того времени ежедневные происходили перемены, и какие употреблены врачевания, с пользою или со вредом?

Наконец, должно исследовать настоящее положение болезни в больном; искать, где она избрала себе ложе: и для сего нужно врачу пробежать все части тела больного, начиная с головы до ног, а именно: первее всего надобно уловить наружный вид больного и положение его тела, а потом исследовать действия душевные, зависящие от мозга: состояние ума, тоску, сон; взглядеться в лицо его, глаза, лоб, щеки, рот и нос, на коих часто как на картине печатлеется и даже живописуется образ болезни. Надобно смотреть и осязать язык, как вывеску желудка; спросить о позыве к пище и питию, и к каким именно; внимать звуку голоса и силе ответов; видеть и слышать дыхание груди его и вычислить соразмерность биения сердца и жил с дыханием; примениться к разному звуку кашля грудного, желудочного, простудного, воспалительного: надобно уметь осязать живот, все его внутренности и сопредельные ему части; исследовать состояние рук и ног, их силу и крепость, худобу и полноту, и по оным судить о силах жизненных: обратить внимание на кожу, сухость ее и влажность, теплоту и холод, цвет и сыпи; видеть и исследовать все извержения, кровь, мокроты, желчь и проч. Из всех явлений, коих сотую только долю показал я здесь и кои ты увидишь, услышишь и осяжешь при постеле больного, из всех сих явлений, говорю я, должен ты помощию разума извлекать заключение о вещах сокровенных, коих наружные чувства не постигают; постигает же чувство внутреннее, т. е. разум, просвещенный наукою и опытностью.

Теперь ты испытал болезнь и знаешь больного; но ведай, что и больной тебя испытал и знает, каков ты. Из сего ты заключить можешь, какое нужно терпение, благоразумие и напряжение ума при постели больного, дабы выиграть всю его доверенность и любовь к себе, а сие для врача всего важнее.

Окончив таким образом тройкое испытание больного, болезненных причин и самые болезни, нельзя всего сказанного вверить одной своей памяти; и не довольно того, чтоб только записать все, но все должно записать на своих местах, дабы в описании твоём, как на некоем чертеже, одним взглядом по следам опустошений можно было видеть завоевание, сделанное болезнью.

По сему плану, тобою начертанному, ты будешь судить о внутреннем свойстве болезни, о наружном ее виде, о ее ходе, быстроте или медленности, о силе и нападениях ее; узнаешь, какую с ней вести войну, наступательную или оборонительную, т. е. положительно, или отрицательно, или медленно, и, выжидая, действовать должно. А посему будешь либо укреплять слабую сторону больного, либо истреблять его запасы жизненные, кои, попавшись в руки сему неприятелю, могут обратиться на погибель больного.

Зная время нападения и ожесточения, будешь в готовности против оных, и медленностью (*medicina expectans*) научишься выжидать благоприятного случая решительно сразиться с болезнью.

Кому еще уподоблю больного? Больного можно уподобить кораблю, болезнью, яко волнами моря несомому. Врач есть кормчий; магнитная стрела, обращающаяся к Полярной звезде, есть натура болезни, переменяющаяся от поворотов; ветры суть вид ее; местопребывание корабля — поприще болезни; груз его есть ее тяжесть; мачты — жизненные силы; верви — нервы; якорь — надежда; подводные камни — опасности; парусы — лечение; выздоровление — желанное пристанище; кораблекрушение — смерть; а морская карта — есть сокращенная наука познания и определения болезни, о чем теперь говорю. Во всю жизнь мою волнуясь в сем житейском море, болезнями воздвигаемом, претерпев многие опасности и кораблекрушения вместе с больными.

Сия наука познания и определения болезней представляет нам четыре натуры болезней острых и восемь продолжительных; итого двенадцать (острее натуры суть: воспалительная, простудная, желудочная и нервная. Продолжительные суть: слабая, судорожная, ломотная, цынготная, золотушная, любопытная, затверделая и, общая многим, периодическая), которые все познаются из существенных и постоянных болезненных припадков.

Как магнитная стрелка, всегда обращающаяся к северу, при повороте компасного круга показывает на оном разные страны и тем означает уклонение корабля от северного направления, так и натура болезни изменяется от прохождения оной в другое поприще, при перемене силы ее и вида. Совокупление разных болезненных припадков и сложность самых болезней в больном составляют всю трудность для врача, желающего найти главную природу болезни, ибо на познании оной единственно основывается щастливое лечение. Из соединения каждой таковой болезненной натуры с припадками случайными и посторонними происходят виды болезней и их наименования, кои все исчисляются в разделении их на классы, порядки, роды и виды (*species*). Сих видов бесчисленное множество: знание их украшает врача; а новые, нелепые, многоученые и бесполезные наименования делают его смешным. Лечение же всех их совершается просто по числу двенадцати оных первоначальных свойств болезней, о коих выше говорено и коих основание находится не вне больного, но в нем самом.

Многого труда стоит узнать болезнь в ее натуре и виде, а, познавшись, лечить оную — малого, только следуй манованиям натуры болезненной.

Много труда стоит по науке гиппократовой, как по некоторой кабалистике, вычислить поприще болезни, в котором она находится, и предсказать день ее окончания — немало.

Многого труда стоит измерить болезнь в ее ветчине, взвесить в ее тяжести; а назначить ее исход в жизнь, смерть или другую болезнь — малого.

Смерть у больного всегда за плечами, а здоровье возвращается в известные только дни. Болезнь местная, занимающая какой-нибудь орган, переходит в другую болезнь.

Не довольно познать и определить болезнь при первом испытании больного: надобно повторять сии испытания ежедневно, дабы видеть ее исхождение из одного, и вхождение в другое поприще и в другую природу, с которыми и самое лечение переменять должно.

Итак, когда по строгом испытании больного узнал ты все существенные и случайные его припадки и записал оные при постеле его в надлежащем порядке, ибо порядок есть ключ всех вещей; когда из сего троякого порядка явлений болезни, причин и свойств больного, достиг ты до оной значительной четверицы, т. е. нашел природу болезни, определил форму, назначил поприще и взвесил ее тяжесть; словом, когда ты узнал болезнь во всем ее круге, тогда лечение больного само собою следует, как из трижды четырех следует двенадцать или как из логических посылок следует заключение.

Теперь войдем в показания самого врачевания и взглянем на разные пути лечения, коими благоразумный врач ведет своих больных по различию самых болезней. Мы видим четыре рода болезней: одни излечимы, другие неизлечимы; одни полезны для поддержания общего здоровья, другие угрожают здоровью и жизни; а потому и самые показания к врачеванию их суть четверообразны, а именно:

1. Совершенное исцеление болезни излечимой.
2. Облегчение болезни неизлечимой и продолжение жизни больного.
3. Поддержание болезни безвредной, служащей истоком для вредной материи из тела.
4. Предварение угрожающей болезни или сохранение здоровья в его целостности.

Прежде, нежели приступить к лечению, определи болезнь; тогда ты изберешь одну из сих правильную, дорогу, по которой больному идти должно под твоим наблюдательным присмотром.

Узнать и определить болезнь неизлечимую столь же славно для врача, как и болезнь излечимую исцелить.

Обещать исцеление в болезни неизлечимой, есть знак или незнающего, или бесчестного врача.

Вылечить болезнь безвредную, например: раны у стариков, потение ног, давние сыпи, отрезать волосы, в колтуны свившиеся, и тому подобное, есть ускорить смерть больного.

Каждую болезнь излечимую, для своей чести и прибыли, называть опасною и смертельною нечестно и невыгодно, ибо, видя твое незнание, возьмут другого врача.

Взять на свои руки людей здоровых, предохранять их от болезней наследственных или угрожающих, предписывать им надлежащий образ жизни есть честно и для врача покойно. Ибо легче предохранять от болезней, нежели их лечить. И в сем состоит первая его обязанность.

В лечении болезней, требующих сильного действия на тело посредством лекарств, надобно всегда

обращать внимание на являющиеся в больном противопоказания, дабы такое решительное средство не сделало более вреда больному, чем самая болезнь.

Врач при лечении больного должен сообразовать с его силами и с мановением природы, которая всегда готовит пути извергнуть переработанную материю в определенный день, что и составляет щастливый перелом болезни.

Чтоб дождаться желанного дня выздоровления, надобно, по слову Гиппократу, не токмо самому врачу делать надлежащее, но и больного, и предстоящих, и все вещи наружные привести в содействие против болезни (Гиппократ. I. Афор). Смысл слов сих есть следующий: нужно, чтоб не только сам врач показал себя деятельным и прочным помощником больному, но потребно также расположить самого больного к попечению о самом себе; внушить предстоящим, чтоб содержали в исправности все нужное для помощи больному, как-то: пищи, питье, услугу и все вещи, его окружающие, то есть: воздух, комнату, постель, белье, одежду; словом: все привести в согласное действие противоборствовать болезни.

И потому врач при постели больного о трех предметах дает наставление, а именно: о внутренних лекарствах, о наружных средствах и о содержании больного или диеты.

Теперь предложу вам в пример и подражание собственный мой способ прописывать лекарства внутренние и наружные; способ, коему с пользою следуют уже некоторые из моих учеников.

Когда я в своих записках городской практики написал при постели больного историю болезни; когда определил ее природу, вид, поприще и величину, тогда на том же листочке пишу лекарства, которые следуют употребить. Тогда, при светлом и свежем обозрении больного, представляется мне весь будущий ход болезни и весь план лечения так, что под перо мое текут многие и даже, на первый случай, излишние лекарства. Из сих выбираю по большей части слабейшие, а при опасности иногда и самые сильные, но всегда простые и обыкновенные, и из них составляю рецепт черне; потом назначаю наружные средства, а в помощь им и диету. Мне легко видно по написанному, сообразны ли между собой сии троякие предписания, и одна вещь не противна ли другой. Таким образом, сообразивши все, начинаю переписывать черный рецепт с сего листочка на белое; тут приходят мне на мысль разные поправки, коими я пользуюсь, исправляя черный рецепт, который и оставляю у себя. Сим способом избегаю я ошибок и поправок в чистом рецепте. Сим способом сохраняю я истории болезней всех моих больных и их лечения. Из сих листочков в течение времени составились целые книги, которые для меня дороже всего. Зане может ли вновь кто из моих больных? Я по сим листочкам привожу себе на память весь ход прежних его болезней. Что было за десять лет, то вижу как бывшее вчера. Природу больного и все его особенности (*idiosyncrasiae*) я вижу и знаю без вторичного его испытания.

Сверх сего заметьте, что больной делается крайне сомнительным к искусству нашему, ежели врач будет долго сидеть над чистым рецептом, станет его перемарывать либо рвать старый и писать новый. Поверьте, что рецепт должно не писать, а переписать готовый, одним разом и четким почерком, а наипаче при опасности больного и при восчувствовании возмущения в своем духе; перечитать оный два раза внимательно, положить на стол, протолковать больному и предстоящим образ употребления предписанного лекарства, и сказать вкус, цвет, запах и действие оно. Тогда больной будет принимать его с восхищением; а сие восхищение, радость и уверенность бывают иногда полезнее самого лекарства. Больной считает часы и минуты, ожидает действия от лекарства и думает более о выздоровлении, нежели о болезни.

Дабы сообразные делать предписания, я кратко и ясно покажу вам здесь весь круг врачевания внутренними лекарствами. Сие полезное учение сохраните навсегда в памяти вашей и ведайте, что диета и наружные средства должны быть сходны с внутренними.

Как все болезни суть либо общие всему телу или одной какой-либо части свойственные, так и лекарства суть либо общие, либо местные.

Общие лекарства действуют на все тело, на все силы, на все органы; местные или особенные действуют на одну какую-нибудь часть тела преимущественно, например, на голову, глаза, нос, железы слюнные, на грудь, на живот, печень, почки, на кожу и пр.

Общие лекарства либо укрепляют, либо ослабляют всю систему тела, либо разводят. Отсюда происходит троякий способ врачевания: положительный, отрицательный и разводящий. В положительном способе два рода лекарств: одни возбуждающие и летучие, кои должно давать больным слабым нервами, понемногу и чаще, например, чрез час по ложке; другие крепительные, не летучие, не постоянные, большей частью горькие, кои должно давать больным истощенным и выздоравливающим в больших приемах и реже, например, четыре раза в день по две ложки.

Отрицательный, или ослабляющий способ лечения предписывается больным, кои крепкого сложения, полнокровны и имеют болезни, от излишества происходящие. Все врачевание, говорит Гиппократ, есть либо сложение, либо вычитание, т. е. убавление излишнего или прибавление недостающего. Полноте прилично отощание, отощанию наполнение; трудам покой, покою труд. Кто умеет сие делать, тот самый лучший врач.

Разводящий способ лечения употребляется в затвердениях внутренних органов и в болезнях сосудов всасывающих.

Итак, в болезнях общих врач сими тремя способами действует на весь телесный состав. В болезнях же местных употребляет такие лекарства, кои преимущественно действуют на один орган. Например, есть лекарства, усыпляющие или веселящие; они называются головными и действуют на мозг и нервы. Есть лекарства грудные, действующие на легкие; есть лекарства первых путей, кои действуют на желудок и

прочие внутренности; есть лекарства вторых путей, действующие на печень, почки, кожу и проч.

Взяв в помощь к сим наружные средства, пищу и питье, сходные с оными по своим силам, врач действует ими, как некоторыми орудиями, и производит в теле внутренние операции или перемены, кои благотворное действие свое распространяют либо на все телесные силы, либо на один какой-нибудь орган особенно, либо совокупно. Сим образом, следуя мановению природы, повелевающей и врачующей, врач, раб природы и слуга больного, делается, наконец, повелителем болезни.

Но возвратимся ко второму предмету, то есть к наружным средствам, кои потребно истолковать и больному и предстоящим. Например, пустить кровь: откуда, сколько, когда и для чего? Поставить горчичники, хреновники, шпанские мухи: где, каким образом и до какого действия? Трения, бани, ванны простые или лекарственные, обмывания лица, рук, ног, всего тела водою, уксусом, вином простым или виноградным: долго ли, с какими предосторожностями против простуды и чьими руками делать?

Для больших и малых операций обе руки должны быть правыми (*ambidexter*) (Сей навык приобретается упражнением левой руки в приготовлении мышц); они будут верны, ежели голова всегда трезва и желудок будет тощ.

Третий предмет для объяснения больному есть диета, то есть: избранная пища, полезное питье, чистый воздух, движение или покой с умеренностью, сон или бдение в свое время; чистота постели, жесткость ее или мягкость, сено, солома, грива, перья или пух; простыни, одеяла, подушки, их перемена и проч. Все должно быть сообразно с внутренними лекарствами и наружными средствами. В сих вещах должно иногда поблажать больному, помня учение гиппократово, что пища и питье не так здоровые, но приятные, полезнее больному, нежели здоровые, но противные. Надобно позволить больному все его привычки, ежели они не вредны, обмывания, чищенье рта, чесание головы, холодную воду, чай, кофе и проч., ибо привычка есть вторая натура, а натуры переменить не должно.

Главнейшее же наставление состоит в удалении больного от забот домашних и печалей житейских, кои сами по себе суть болезни. Зная взаимные друг на друга действия души и тела, долгом почитаю заметить, что есть и душевные лекарства, которые врачуют тело. Они почерпаются из науки мудрости, чаще из психологии. Сим искусством печального утетишь, сердитого умягчишь, нетерпеливого успокоишь, бешеного остановишь, дерзкого испугаешь, робкого сделаешь смелым, скрытного откровенным, отчаянного благонадежным. Сим искусством сообщается больным та твердость духа, которая побеждает телесные боли, тоску, метание и которая самые болезни, например нервические, иногда покоряет воле больного.

Так быв вся всем — ты достигнешь, может быть, и до той премудрости, что не будешь здравия полагать в одних только аптекарских стклянках. Твоя аптека будет вся природа на службу тебе и твоим больным.

Теперь ты совершил все обязанности свои у постели больного, т. е. все расспросил и узнал болезнь, узнал натуру болезни и больного, предписал лекарство и содержание больному; теперь ты с желанием выздоровления вежливо прощаешься с ним и с предстоящими. Но будь еще готов отвечать на самые трудные вопросы, с коими тебя ожидают родные его в другой комнате, на вопросы: о исходе болезни, о близкой опасности, или о предстоящей смерти.

Сие предведение о болезни полезно для врача, нужно для больного, а для домашних необходимо.

Оно полезно врачу для удовлетворения собственному своему благородному любопытству, дабы он чрез исчисление дней болезни и чрез сравнение настоящих явлений с прошедшими ежедневно поучался, как и когда предугадывать будущие перемены, и предугадывать исход болезни в здравие, в смерть, или в другую болезнь. Ежедневно упражнялся в сем предведении, он будет сам себя судить, справедливо ли он понял болезнь, довольно ли сильно действовал против оной, надлежащим ли путем, и правильно ли его вычисление?

Сие предведение о исходе болезни нужно для больного, дабы врач мог либо успокоить напрасно мятущийся дух его, либо хитро поколебать безвременное его спокойствие, и уменьшить, но не совсем отнять ложную надежду на действие натуры и содействие искусства; дабы ввести больного в самого себя, заставить подумать о спасении души своей, об устроении родных и домашних, чтоб вечная память его не осталась семенем вечного раздора и тяжб для наследников, а для врача вечным упреком в невежестве.

Сие предведение и предсказание необходимо для родных и домашних; дабы, при надежде на врача, они напрасно не сокрушались и не пугали больного слезящимися очами и помраченными лицами; дабы при предстоящей опасности исподволь готовились покориться власти Божией, и думали о будущем своем жребии. Таковое предсказание заставляет родных делать врачебные советы; спасать врача от семейственных упреков и украшает его достойным именем врача прозорливого, но не пророка, хотя он и прорекает будущее.

Во врачебном искусстве нет ничего труднее сей науки предведения, а самое предсказание требует такой тонкости, осторожности, благоразумия и мудрости, каковых я словами изобразить не могу. Молчать при опасности — не должно; объявить — страшно для родных, а для врача опасно.

Кто хочет успеть в сей науке предведения, коей нет труднее, полезнее и славнее для врача, тот имеет для сего два средства: первое, изучение семиотики или науки о знаках, о днях хороших и дурных, о числе клиническом, о переломах и проч. Второе есть ежедневное наблюдение перемен при постели больного. Сие простое замечание без всякой науки соделало священнослужителей, матерей, нянек, сиделок и сторожей больничных провещателями жизни и смерти. Умный врач, т. е. всегда чувствующий малость своих познаний и опытов, никогда замечаний их не презрит, но паче воспользуется ими. Один только



Гиппократ соединил в себе сию науку и опытность относительно предсказаний.

Зная, сколь труден и скользок путь к сему искусству, я советую вам, любезные юноши, сперва слегка заниматься предведением; предвидеть советую, а гласно предсказывать запрещаю.

И выше говорено было, и здесь в своем месте надобно повторить, что вовсе невозможно одной памяти вверять хода болезни, в разных ее поприщах и днях, лечения оной и предведения об ее исходе.

Надобно написать все. Написать в порядке, писать ежедневно, и ежедневно поверять ход болезни с лечением, а лечение с предведением. Сие-то и составляет историю болезни или клиническую записку каждого больного.

Не нахожу достаточных слов, не нахожу довольно-го красноречия к выражению всей пользы, происходящей от сего легкого и ежедневного при постели больных упражнения, в коем одном состоит все щастие врача и все его преуспеяние во врачебном искусстве. По клинической записке, без всякого труда, увидишь правильность твоего лечения. По ней, как по показателю, видишь равновесие между лечением и болезнью, между силою лекарства и силами больного. Чего было много вчера, того убавишь сегодня; чего мало, того прибавишь без всякого опасения и вреда. По ней число клиническое, то-есть день болезни, не будет подлежать никакому сомнению. По ней будешь ожидать дня перелома и дней выздоровления, либо опасности.

В сей клинической книге найдешь сегодня все то, что было с больным вчера; в сем архиве будешь читать как случившееся вчера, то, что было с больным за неделю, за месяц, за год и за десять лет. Как в зеркале увидишь все прошедшие болезни, все причины оных, всю натуру больного, все его особенности; все, что он любит и чего отвращается; все, что было ему полезно, и что вредно.

К сим занятиям я должен заблаговременно приучать вас, любезные юноши, чтоб вы соделались учениками Гиппократа. Что принесло несказанную пользу мне, то принесет таковую же и вам. Не в хвалу себе (от коей, кроме вреда, пользы нет), но для подражания вашего, я не обинуюся скажу вам, что кроме больничных клинических книг, писанных моими учениками, имею истории болезней всех моих больных. Все написаны моею рукою, писаны не дома, но при самых постелях больных. Число одних фамилий простирается за тысячу. В одной фамилии бывает много больных, и один больной бывает много раз болен. Сей архив расположен азбучным порядком; для каждой буквы назначена особенная книга, в которой в одну минуту можно найти описание болезни каждого и все рецепты. Сие сокровище для меня дороже всей моей библиотеки. Печатанные книги везде можно найти, а историй болезней нигде. В 1812 году все книги, составлявшие мое богатство и ученую роскошь, оставались здесь на расхищение неприятелю; но сей архив везде был со мною; ибо от больных приобретаются книги и целые библиотеки; от больных богаты врачи; на пользу

больных должны они взаимно посвящать все избытки и труды свои.

Рассмотрим же вкратце, как должно писать истории болезней, дабы от оных иметь всю пользу для себя и для больных и дабы заслужить похвалу от просвещенных и опытных врачей; ибо таковыми описаниями молодой врач на врачебных советах выигрывает доверенность старых врачей, заслуживает их похвалу в присутствии самого больного и тем утверждает славу свою прочным образом в обществе. Таковые описания отправляет он с больными, отъезжающими для лечения в российские столицы и в чужие края.

Истории болезней должно писать точно таким порядком, каковой я изложил в испытании больного, в определении болезни и в способе лечения. Вначале описывается самый больной. Его возраст, сложение, соразмерность частей, образ жизни, состояние, наследственные болезни, болезни прошедшие и пр. составляют предрасположение к болезни, первый и внутренний предмет больного.

Второй и наружный предмет есть изыскание причин, действовавших на тело и на душу больного. Сии причины сказывает либо сам больной, например, о простуде, о бане, либо врач изведывает оные, вопрошая больного, например, о пище, питье, жилище, трудах, либо врач вопрошает сам себя о воздушных переменах, о свирепствующих повальных и заразных болезнях; потому что больной часто не имеет о них никакого понятия.

Третий предмет, происшедший из соединения двух первых, есть самая болезнь, изыскание перемен и припадков ее от начала до конца, и исследование настоящего состояния больного, с головы до ног. Сии три предмета извлекаются из испытания или экзамена больного.

Четвертый предмет во врачебной истории есть определение болезни по ее натуре, виду, поприщу и величине и основывается на сем же испытании больного.

Из сих четырех происходит пятый предмет, то есть, лечение больного. Он состоит в трех предписаниях: в назначении пищи и питья, внутренних лекарств и наружных средств. Все сии предписания должны стремиться к одной цели. В сомнительных случаях, в коих перевес противоречащих показаний и лекарств неясен, в истории болезней позволено излагать причины, по коим именно сие, а не другое лекарство предписано; позволено приводить свидетельства и примеры из практических писателей, в особенности из Гиппократа.

Шестой и последний предмет в истории болезни есть предведение исхода болезни. Оно основывается на вышеказанных пяти предметах, то есть на познании больного, на изыскании причин, на ходе болезни, на определении природы и формы оной и на успешном, либо безуспешном ее лечении.

Исход болезни есть тройкий: в жизнь, в смерть и в другую болезнь. Предведение о каждом исходе имеет три постепенности, то есть бывает сомнительное, вероятное, верное. И предсказание есть тройственное: надежда, опасность, отчаяние. Хотя сии ученые тонкости вовсе не удовлетворяют вопросам

родных, которые хотят знать наверное, но для врача служат постоянным преуспеянием в глубокой науке верного предсказания.

Определивши существо и пользу клинических книг или историй болезней, наконец, следует назначить пределы, из коих врач выступать не должен.

История болезни должна иметь достоинство точного повествования о случившемся происшествии, следственно должна быть справедлива. В ней те только явления надлежит описывать, кои в самой вещи в известное время были; а небывалых выдумывать не должно для оправдания своего лечения, либо для утверждения какого-нибудь умозрения или системы.

Историю болезни должно описывать рачительно, то есть главные и важные явления ставить впереди, на коих основывается весь план лечения; но и прочих припадков не опускать, подобно живописцу, малейшие черты и тени изображающему в лице человека, ибо таковым описанием выражается натура болезни и печатлеется физиономия или вид оной.

В истории болезни должно бы избегать многословия, то есть излишней подробности; но со временем оно само собою пройдет, когда врач навыкнет существенные припадки отличать от посторонних. Один только Гиппократ писал коротко, и каждый припадок имеет у него свою силу в предсказании и лечении.

Как лечить должно просто, так и историю болезни писать просто. Простота есть печать истины. Ни новыми лекарствами, ни новыми теориями, ни новыми болезнями и лекарств наименованиями не должно срамить себя пред старыми врачами, которые больное и болезнь и самого врача видят насквозь, и которые не красноречием и высокопарностью, но избранными и простыми средствами врачевать приобыкли.

Слушаясь совета опытных врачей, сам преуспеваешь в опытности и распространяешь пределы твоих познаний.

Быв некогда сам молод и неопытен, я всегда любил добрые советы старых врачей, люблю их и поныне и всегда готов ими пользоваться. Я торжественно и с благодарностью признаю, что благовременные советы таковых врачей были для меня первою и лучшею школою в Москве, и несравненно полезнее всех практических книг. За добрые советы и мудрые наставления в Бозе почивающих врачам Фрезу, Зибелину, Керестурию, Скиадану, Политковскому, Миндереру я приношу здесь достоподобный благодарения фимиам. Они жили для пользы больных и для назидания врачей. И память их во благословении еще и поныне как у московских жителей, так и у врачей. Поучая вас, любезные юноши, я плачу долг им и даю займы вам, дабы вы сие поучение в чистоте предали врачебному потомству.

Движим будучи искренним желанием, чтоб Клинический институт принес вам всю возможную пользу, я соединил в слове сем нужнейшие для вас наставления. Убеждать ли мне вас, любезные юноши, к вни-

мательному чтению сего поучения, немало труда мне стоившего? Увещевать ли мне вас к прилежному и ежедневному посещению сего института, для вас устроенного, к наблюдательному рассматриванию больных и к чтению клинических книг? Ревнуя о прочной пользе вашей, я должен внушить вам, любезные юноши, что слово сие есть плод долговременной опытности; что в нем изложен путь к практическим познаниям; что вы, читая оное, в полноте воспользуетесь Клиническим институтом, для коего оно и писано. Я учился почти во всех клинических институтах Европы; служил в морских и сухопутных госпиталях, во время мира и войны; и до сих пор непрестанно занимаюсь в Москве городскою, а в университете больничною практикою. Сведения, из долговременного служения моего человечеству и из службы государю почерпнутые, посвящаю вам в сем поучении и на словах, а при постелях больных в Клиническом институте на самом деле. Итак, поучался здесь, любезные юноши, словом и делом, устройте счастье ваше и счастье больных ваших. Тако восполните радостью и веселием сердца наставников ваших, ищущих единственно пользы вашей и блага общего.

О, если б вы, любезные юноши, восчувствовали достоинство и цену сих знаменитых мужей, украшающих Московский университет: вы бы грех и великую потерю поставили себе пропускать их уроки, кои драгоценнее плата! О если вы восчувствовали всю цену сих учебных заведений, кои устроили вам незабвенные начальники наши, вы и в бедности считали бы себя щастливее всех богатых наследников; ибо ваше достояние неотъемлемо. Ни тля, ни тат, ни огонь, ни враг к нему не прикоснутся.

Воззрите на врачебный институт, ваше жилище; воззрите на великолепный анатомический театр и богатейший кабинет, одушевляемый лекциями славнейшего в Европе анатомика: воззрите на сию учебную больницу, всеми потребностями преизобилующую. Не упоминаю уже прежних; о медицинской библиотеке, о собрании хирургических и акушерских инструментов; также о пособиях, находящихся при физико-математическом отделении, как-то: о ботаническом саде, о музее натуральной истории, физическом кабинете, о химической лаборатории и проч. Уверю вас, как самовидец, что наше врачебное благоустройство не уступит в совершенстве ни одному блистательному медицинскому заведению в Европе. Сколь же обильных плодов вправе ожидать от вас любезное Отечество наше?

Теперь все дело состоит в вас, любезные юноши, а не в учителях и не в учебных пособиях. Вам остается преуспевать в подвигах добродетели, в строгом воспитании самих себя и в постоянном стремлении духа к совершенству до конца жизни вашей.

Тако шествуя от силы в силу, вы исполните закон Гиппократа и врачебную его присягу.

*Материалы для рубрики подготовили Ю. К. Абеев и В. С. Улащик.*



С. Л. ПОЛЯКОВ

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

**Цель.** Оценить результаты лечения пациентов, страдающих раком простаты III—IV стадии без отдаленных метастазов с использованием разработанной схемы полихимиотерапии на фоне 3D-конформной лучевой терапии (ЛТ) и длительной гормонотерапии (ГТ).

**Материал и методы.** В рандомизированное исследование включен 91 пациент, страдающий раком предстательной железы III—IV стадии без отдаленных метастазов cT3a-4pN0-1M0. Всем пациентам в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова проведено лечение с 2006 г. по 2010 г. Пациенты основной группы дополнительно получали полихимиотерапию по схеме «доцетаксел + винорельбин» на фоне ЛТ, в группе контроля осуществлялось лучевое и гормональное лечение.

**Результаты.** Дополнительное применение полихимиотерапии по схеме «доцетаксел + винорельбин» у пациентов с неблагоприятным прогнозом (pN1) позволяет статистически значимо (на 23,3%) повысить 7-летнюю раковоспецифическую выживаемость (PCB) по сравнению курсом ГТ+ЛТ: 7-летняя PCB у пациентов основной и контрольной групп составила соответственно 75,6±9,6 и 52,3±12,5 (медиана — 88,6 мес) (p=0,044).

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, полихимиотерапия, лучевая терапия.

**Objective.** To evaluate the results of treating patients with stage III—IV prostate cancer without distant metastases using the developed scheme of polychemotherapy, 3D-conformal radiation therapy (RT), and long-term androgen deprivation.

**Materials and methods.** The randomized study included 91 patients with prostate cancer cT3a-4pN0-1M0 treated in 2006 to 2010 at N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. Each patient of the main group additionally received polychemotherapy with «docetaxel + vinorelbine» on the background of radiotherapy, in the control group radiation and hormonal treatment was performed.

**Results.** The additional use of polychemotherapy with «docetaxel + vinorelbine» in patients with an unfavorable prognosis (pN1) allows a statistically significant increase of the 7-years cancer-specific survival by 23.3% in comparison with the course of HT+RT: the cancer-specific survival values in the main and control groups were 75.6±9.6 and 52.3±12.5, respectively (median — 88.6 months) (p=0.044).

**Key words:** prostate cancer, polychemotherapy, radiation therapy.

HEALTHCARE. 2018; 1: 75—80.

LONG-TERM RESULTS OF COMBINED THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

S. L. Polyakov

В настоящее время лучевая терапия (ЛТ) на фоне длительной андрогенной депривации (медикаментозной или хирургической кастрации) является методом выбора при лечении местнораспространенного нерезектабельного рака предстательной железы (РПЖ).

Одним из возможных путей улучшения результатов лечения пациентов, страдающих раком простаты III—IV стадии без отдаленных метастазов, является разработка новых схем цитостатической терапии, проводимой на фоне лучевого лечения. До недавнего времени РПЖ считался химиорезистентной опухолью. В 2004 г. появились первые сообщения о про-

длении жизни у пациентов с гормонорезистентным РПЖ при использовании схем полихимиотерапии (ПХТ) на основе доцетаксела [1, 2]. Таким образом, принимая во внимание эффективность химиотерапии при гормонорезистентном РПЖ, можно предположить, что последняя может улучшить результаты лечения местнораспространенного рака простаты и рака простаты с регионарными метастазами в сочетании с ЛТ [3].

В то же время увеличение (эскалация) суммарной очаговой дозы (СОД) ионизирующего излучения более 70 Гр также позволяет увеличить безрецидивную выживаемость, но сопря-

жена с высоким риском выраженных лучевых реакций. Одним из путей безопасной эскалации дозы является применение современных методик ЛТ, в частности использование 3D-конформного облучения.

Целью настоящего исследования явилась оценка отдаленных результатов лечения пациентов, страдающих раком простаты III—IV стадии без отдаленных метастазов с использованием разработанной схемы ПХТ на фоне 3D-конформной ЛТ и длительной андрогенной депривации.

### Материал и методы

Объектом исследования явился 91 пациент с РПЖ III—IV стадии без отдаленных метастазов cT3a-4pN0-1M0. Всем пациентам в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова проведено лечение с 2006 г. по 2010 г. Медиана возраста, нижний и верхний квартили составили соответственно 66,5; 50,0; 84,0 года.

Всем пациентам, включенным в исследование, на первом этапе выполняли хирургическую или медикаментозную кастрацию с одномоментной лапароскопической тазовой лимфаденэктомией (ЛАЭ). В последующем проводили рандомизацию с помощью компьютерной программы, генерирующей случайные числа. Рандомизация осуществлялась отдельно для пациентов с или без регионарных метастазов (стратификация). Пациенты распределялись в две группы:

в контрольной группе проводилась дистанционная лучевая терапия на зону регионарного метастазирования и на предстательную железу; в исследуемой группе — дистанционная лучевая терапия на фоне ПХТ доцетакселом и винорельбином.

После рандомизации в контрольную группу (группа А) вошли 47 пациентов и 44 — в исследуемую (группа Б).

Средний возраст пациентов в группе А был  $67,2 \pm 6,78$  года, в группе Б —  $65,5 \pm 6,07$  года. Уровень простатоспецифического антигена (ПСА) до начала лечения был несколько выше в исследуемой группе:  $45,5 \pm 38,6$  нг/мл против  $31,2 \pm 24,8$  нг/мл ( $p=0,045$ ). В табл. 1 приведена сравнительная характеристика изучаемых групп.

Как видно из представленных данных, исследуемые группы пациентов были сопоставимы по характеристике опухолевого процесса (местной распространенности, степени дифференцировки опухоли, стадии заболевания) ( $p>0,05$ ), уровень ПСА статистически значимо оказался выше в исследуемой группе.

*Методика проведения дистанционной ЛТ.* Всем пациентам на этапе предлучевой подготовки выполняли компьютерную томографию на мультidetекторном компьютерном томографе «Light Speed» (GE, США) с толщиной томографического среза 5,0 мм, положение — на спине с наполненным мочевым пузырем.

Таблица 1

### Характеристика пациентов с РПЖ

Показатель	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Число пациентов	47	44	—
Средний уровень ПСА, нг/мл	$31,2 \pm 24,8$	$45,5 \pm 38,6$	0,045*
Средний возраст, лет	$67,2 \pm 6,78$	$65,5 \pm 6,07$	0,8*
Местная распространенность процесса, абс. (%):			
cT3a	11 (23,4)	8 (18,2)	0,2**
cT3b	25 (53,2)	19 (43,2)	
cT4	11 (23,4)	17 (36,6)	
Степень дифференцировки опухоли, абс. (%):			
сумма Глисона $\leq 6$	24 (51,1)	25 (56,8)	0,3**
сумма Глисона 7	16 (34,0)	9 (20,5)	
сумма Глисона $\geq 8$	7 (14,9)	10 (22,7)	
Состояние регионарных лимфоузлов, абс. (%):			
N0	30 (63,8)	25 (56,8)	0,1**
N1	17 (36,2)	29 (43,2)	
Стадия заболевания, абс. (%):			
III стадия	23 (48,9)	19 (41,2)	0,2**
IV стадия	24 (51,1)	25 (58,8)	

Примечания: \*Критерий U Манна — Уитни; \*\* $\chi^2$  Пирсона.

При планировании конформной дистанционной ЛТ использовали следующие подходы к объемам облучения: 1) для расширенных полей — предстательная железа, семенные пузырьки, регионарные лимфатические узлы; для локальных полей — предстательная железа и семенные пузырьки.

Конформную дистанционную лучевую терапию у пациентов, страдающих РПЖ III—IV стадии без отдаленных метастазов, проводили с использованием классического режима фракционирования дозы (разовая очаговая доза — 1,8 Гр 1 раз в день, 5 раз в неделю) непрерывным курсом до суммарной очаговой дозы 79,2 Гр. При этом 50,4 Гр подводилось расширенными полями, а последующие 28,8 Гр — локальными.

**Схема проведения химиотерапии.** После первого сеанса ЛТ в этот же день проводили ПХТ по схеме: доцетаксел 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в виде 30-минутной инфузии + винорельбин 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно.

Перед введением доцетаксела назначали премедикацию дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 6 и 1 ч до нее; в последующем дексаметазон в дозе 8 мг вводили пациентам каждые 12 ч в течение 2 сут. Указанный курс ПХТ проводили 1 раз в 2 нед. Всего за время проведения ЛТ пациент получил 4 курса ПХТ.

**Статистический анализ результатов.** Основой для оценки отдаленных результатов является длительность наблюдения, за начало которой принимали дату начала ЛТ. Датой завершения исследования считали 1 марта 2017 г.

Конечной точкой исследования являлась раковоспецифическая выживаемость (PCB), в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием (РПЖ). Длительность наблюдения рассчитывали в месяцах.

Для расчета выживаемостей использовали метод Каплана — Мейера. Для оценки влияния потенциальных факторов риска на выживаемость использовали регрессионный и стратифицированный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Были вычислены величины относительного риска (ОР), их 95% доверительный интервал (ДИ) и статистическая значимость. Статистический анализ выполнен с использованием программ STATISTICA v. 6. и SPSS v.17.

## Результаты и обсуждение

Медиана наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 86,7 мес (максимальное время наблюдения — 117,1 мес, минимальное — 3 мес). За указанный срок от основного заболевания умерло 19 (20,9%) пациентов: 6 (13,6%) пациентов в основной группе и 13 (27,7%) в контрольной. Медиана PCB в общей когорте пациентов достигнута не была, показатели 5- и 10-летней PCB составили соответственно 86,0±3,7% и 74,8±5,2%.

При проведении анализа показателя в зависимости от изучаемой группы имела место тенденция к лучшим результатам при использовании разработанного метода комплексной терапии по сравнению со стандартным курсом лучевого лечения, однако статистически значимой разницы не выявлено (рис. 1).

Показатель 10-летней PCB у пациентов, получивших стандартное лечение, составил 65,0±8,7%, в основной группе — 84,8±5,7% ( $p_{\log\text{-rank}}=0,06$ ).

С целью выявления пациентов, у которых проведение химиолучевой и гормональной терапии (ГТ) может привести к статистически значимому улучшению отдаленных результатов лечения, проведен сравнительный анализ PCB.

При выполнении сравнительного анализа в качестве изучаемых факторов, потенциально влияющих на PCB у пациентов, выступали: использованная схема терапии (ЛТ+ГТ против ЛТ+ГТ+ПХТ), морфологическая характеристика опухоли (сумма Глисона 6 и менее против 7 и более), степень местного распространения опухоли по данным пальцевого ректального исследования (сТ3а против сТ 3b-4), состояние

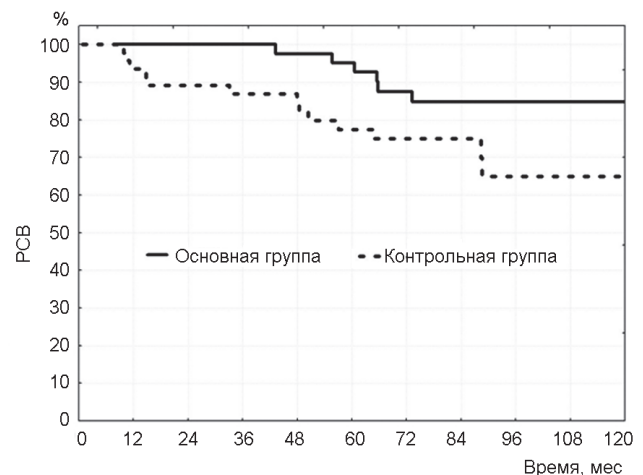


Рис. 1. PCB у пациентов с РПЖ

тазовых лимфатических узлов по данным морфологического исследования (pN0 против pN1), возраст пациентов (моложе 65 лет против 65 лет и старше) и уровень ПСА до операции.

В табл. 2 представлены результаты моновариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса между переменными.

Согласно полученным результатам, статистически значимое влияние на риск смерти от основного заболевания оказывало только наличие поражения лимфатических узлов.

При мультивариантном анализе (метод одновременного включения всех регрессоров в модель) статистически значимое влияние на РСВ (независимое прогностическое значение) имело только состояние регионарных лимфатических узлов (табл. 3).

Учитывая существенное негативное влияние на прогноз наличия метастатического поражения тазовых лимфоузлов (ОР=3,29; 95% ДИ (1,41—9,8),  $p=0,008$ ), проведен подгрупповой анализ РСВ в зависимости от регионарной распространенности заболевания и вида проведенного лечения. Пациенты были стратифицированы на 4 подгруппы: pN0 и ЛТ+ГТ, pN0 и ЛТ+ГТ+ПХТ, pN1 и ЛТ+ГТ, pN1 и ЛТ+ГТ+ПХТ.

Выявлено, что у пациентов без регионарных метастазов показатели РСВ для групп

ЛТ+ГТ+ХТ и ЛТ+ГТ статистически значимо не различались: медиана выживаемости не достигнута, 10-летняя РСВ у пациентов контрольной и основной групп составила соответственно 81,1±9,4% и 91,5±5,8% ( $p=0,4$ ).

Напротив, у пациентов с гистологически подтвержденным поражением тазовых лимфоузлов получена существенная разница в показателях РСВ в пользу разработанного комплексного метода лечения (рис. 2).

Семилетняя РСВ у пациентов данной подгруппы, входивших в исследуемую группу, со-

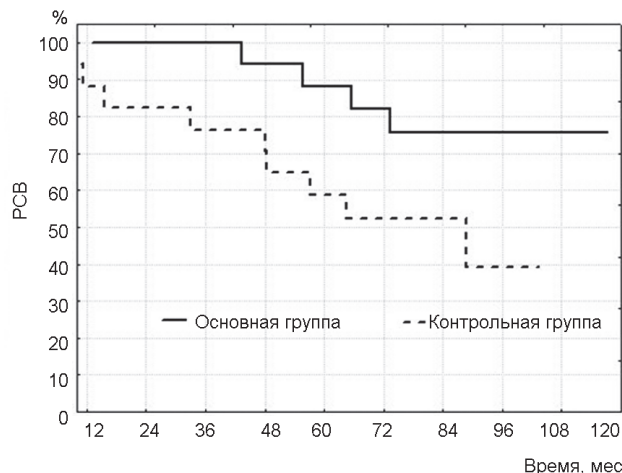


Рис. 2. РСВ у пациентов с категорией pN1

Таблица 2

### Однофакторный анализ переменных

Переменная	Результаты регрессионного анализа		
	ОР	95% ДИ	уровень значимости ( $p_{\text{Cox}}$ )
Уровень ПСА, нг/мл	0,99	0,98—1,01	0,9
Сумма Глисона: 7—10 против $\leq 6$	1,59	0,94—2,69	0,08
Вид проведенного лечения: ЛТ+ГТ+ХТ против ЛТ+ГТ	0,4	0,15—1,04	0,07
Возраст, лет: $\geq 65$ лет против младше 65 лет	2,37	0,85—5,58	0,09
pN0 против pN1	3,72	1,41—9,8	0,008
cT3a против cT3b-4	1,36	0,71—2,6	0,3

Таблица 3

### Многофакторный анализ переменных в предсказании РСВ

Переменная	Результаты регрессионного анализа		
	ОР	95% ДИ	уровень значимости ( $p_{\text{Cox}}$ )
Сумма Глисона: 7—10 против $\leq 6$	2,58	0,97—6,85	0,057
Вид проведенного лечения: ЛТ+ГТ+ПХТ против ЛТ+ГТ	0,417	0,13—0,98	0,085
Возраст, лет: $\geq 65$ лет против младше 65 лет	1,64	1,02—8,97	0,2
pN0 против pN1	3,29	1,41—9,8	0,008

ставила  $75,6 \pm 9,6\%$  (при медиане наблюдения 92,7 мес, медиана выживаемости не достигнута), в то время как после лучевого и гормонального лечения 7-летней РСВ была равна  $52,3 \pm 12,5\%$  (медиана выживаемости — 88,6 мес,  $p=0,04$ ).

В настоящее время применение системного лечения у пациентов с местнораспространенными формами РПЖ остается дискуссионным и является предметом поиска в различных клинических исследованиях. ПХТ доцетакселом и винорельбином на фоне кастрации и ЛТ удовлетворительно переносилась пациентами, не сопровождалась усилением токсичности ГТ и ЛТ.

Важным моментом в решении проблемы выбора тактики лечения пациентов, страдающих РПЖ III—IV стадии без отдаленных метастазов, является точное определение поражения регионарных лимфатических узлов. Следует обратить внимание на достаточно большую частоту обнаружения регионарных метастазов при местнораспространенном раке ( $36,2\%$  и  $43,2\%$  в контрольной и основной группах соответственно). Единственным методом, позволяющим выявить регионарные метастазы, является их удаление и морфологическое исследование. С 2004 г. нами впервые в Республике Беларусь освоена и внедрена в практику лапароскопическая тазовая ЛАЭ при РПЖ. В данном исследовании все пациенты были стратифицированы в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Не менее важным аспектом разработанной схемы лечения пациентов с местнораспространенным РПЖ является эскалация суммарной дозы облучения до 79,2 Гр. Полученные данные подтверждаются результатами исследования A. Pollack и соавт. [4, 5], включавшего 305 пациентов с клинически T1—T3 РПЖ, которые были распределены на 2 группы в зависимости от подведенной СОД: группу эскалации дозы (78 Гр) и группу контроля (70 Гр). Продemonстрированы статистически значимые различия показателей 6-летней выживаемости в указанных группах, которые составили 64% и 70% соответственно ( $p=0,03$ ). При проведении анализа в подгруппах оказалось, что данная закономерность была характерна для пациентов с уровнем ПСА более 10 нг/мл, выживаемость которых составила 62% при СОД 78 Гр и всего

43% — в случае подведения 70 Гр ( $p=0,01$ ). У пациентов из группы низкого риска (ПСА менее 10 нг/мл) статистически значимых различий не получено. Возможность подведения максимальной дозы ЛТ было возможно за счет освоения в Республике Беларусь нового высокотехнологического оборудования и внедрения современных методик ЛТ.

Первичной конечной точкой настоящего исследования, в отличие от других работ, явилась смерть пациента от РПЖ — РСВ, а не выживаемость до биохимического прогрессирования. Выбор подобного подхода обусловлен тем, что существует несколько определений понятия «биохимический рецидив» после ЛТ, что затрудняет проведение сравнительной оценки отдаленных результатов лечения. Кроме того, не всегда можно точно установить дату его развития и причину (учитывая существование феномена транзиторного «всплеска» ПСА, связанного не с прогрессированием заболевания, а с действием ионизирующего излучения на неопухолевую ткань простаты), что может приводить к ложному заключению об эффективности лечения. Поэтому смерть пациента вследствие прогрессирования РПЖ — РСВ — является наиболее адекватной конечной точкой подобных исследований [6].

На основании результатов проспективного рандомизированного исследования по сравнению методов комплексной терапии местнораспространенного РПЖ, предусматривающих выполнение лапароскопической тазовой ЛАЭ, кастрации, проведение дистанционной 3D-конформной ЛТ с эскалацией СОД до 79,2 Гр и 4 курсов ПХТ по схеме «доцетаксел + винорельбин» (исследуемая группа) или отсутствие химиотерапии (контрольная группа) было показано, что разработанный метод наиболее эффективен в группе пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах (категория N1). Семилетняя РСВ статистически значимо различалась в группах и составила:  $75,6 \pm 9,6$  в исследуемой против  $52,3 \pm 12,5$  в контрольной группе ( $p=0,044$ ). У пациентов без регионарных метастазов (категория N0) достаточно проведения стандартной дистанционной лучевой терапии на фоне хирургической или длительной (не менее 3 лет) кастрации. Обязательным условием является эскалация дозы до 79,2 Гр.

Таким образом, дополнительное применение ПХТ по схеме «доцетаксел + винорельбин» у

пациентов с неблагоприятным прогнозом (pN1) позволяет статистически значимо (на 23,3%) повысить 7-летнюю РСВ по сравнению с курсом ГТ+ЛТ: 7-летняя РСВ у пациентов основной и контрольной групп составила соответственно  $75,6 \pm 9,6$  и  $52,3 \pm 12,5$  мес (медиана — 88,6 мес) ( $p=0,044$ ).

**Контактная информация:**

Поляков Сергей Львович — зав. лабораторией онкоурологической патологии.  
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.  
223040, Минский р-н, агр. гор. Лесной;  
сл. тел. +375 17 389-95-38.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**REFERENCES**

1. Tannock I. F., de Wit R., Berry W. R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(15): 1502—12.

2. Petrylak D. P., Tangen C. M., Hussain M. H., et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(15): 1513—20.

3. Kent E. C., Hussain M. A. The rationale for adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer. *Curr. Opin. Urol.* 2003; 13(2): 123—31.

4. Pollack A., Zagars G. K., Starkschall G., et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 53(5): 1097—105.

5. Pollack A., Smith L. G., von Eschenbach A. C. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48(2): 507—12.

6. Sooriakumaran P., Nyberg T., Akre O., et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ.* 2014; 348: g1502.

Поступила 29.09.17.

**ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ**

©“Здравоохранение. Healthcare”(Минск), № 1 2018 г.  
Рецензируемый научно-практический журнал  
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 09.09.2016 г.

**Регистрирующий орган:**

Министерство информации Республики Беларусь

**Учредитель**

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

**Главный редактор**

Абаев Юрий Кафарович

**Редакция**

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Бильдюк Е. М., Голдарь С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

**Подписные индексы:**

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912,

Цена: свободная

Подписано в печать 28.12.2017.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 9,9

Тираж 1865 экз. Зак. 3356

**Адрес редакции:**

220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться

на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

**Типография:**

Республиканское унитарное предприятие

“Издательство “Белорусский Дом печати”

ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.

Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на “Здравоохранение” обязательна.