



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№ 10(859)/2018

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974)



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

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

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

Главный редактор Юрий Кафарович АБАЕВ

Редакционная коллегия:

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

Зам. гл. редактора
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

И. В. БАРАНОВ	М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)
Н. И. БОЯРСКАЯ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	А. В. СИКОРСКИЙ
Ю. Н. ДЕРКАЧ	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
А. Д. ЖИЛИН	А. В. СУКАЛО
Н. П. ЖУКОВА	О. Г. СУКОНКО
А. Н. ЛЫЗИКОВ	Р. А. ЧАСНОЙТЬ
С. С. МАЛЫШКО	В. Д. ШИЛО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	А. Т. ЩАСТНЫЙ

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)

Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

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

Deputy Chief Editor
Yury G. DZEHTSIAROU

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

I. V. BARANOV	M. E. NICHITAYLO (Ukraine)
N. I. BOYARSKAYA	D. L. PINEVICH
M. A. GERASIMENKO	A. V. SIKORSKIY
J. N. DERKACH	V. A. SNEZHITSKIY
A. D. ZHILIN	A. V. SUKALO
N. P. ZHUKOVA	O. G. SUKONKO
A. N. LYZIKOV	R. A. CHASNOYT
S. S. MALYSHKO	V. D. SHILO
V. P. MIKHAYLOVSKIY	A. T. SHCHASTNY

Дорогие коллеги!

Человек никогда не смирится с тем, что он смертен, и это всегда будет залогом прогресса медицины. Отсюда концепция диагностики болезней в начальной стадии и ликвидации их на корню, в чем, как полагают, и состоит путь к бессмертию или, по крайней мере, к вечному здоровью. Есть много притч и сказаний о людях, которые стремились к бессмертию и в итоге обрели его ценой вечных мук и проклятий. Точно также рассыпался миф о том, что обследование «на всякий случай» дарует здоровье и долгую жизнь.

Проведем мысленный эксперимент. Возьмем практически здорового молодого человека и начнем проводить ему раз в полгода все исследования, которые только изобрело человечество, — от определения многочисленных параметров в биологических жидкостях до ПЭТ-КТ. Будем скрупулезно изучать слизистую всего ЖКТ, отслеживать 3D-изображение простаты, мозга, печени, делать биопсию всех нeusов. А теперь зададимся вопросом: он никогда не умрет? Вопрос риторический. Смерть запрограммирована в геноме человека.

Как бы часто ни обследовали пациента, все равно он умрет от какого-то одного или нескольких заболеваний. Но у нашего несчастного есть и другие, более вероятные сценарии жизни. Обнаружив несколько раковых клеток в простате (клинически незначимый РПЖ), ему сделают простатэктомию, которая приведет к импотенции и/или недержанию мочи; выявив микрокарциному щитовидной железы, произведут тиреоидэктомию; определив некую инфекцию, что неизбежно, будут санировать организм антибиотиками; многократно сделают трепанобиопсию костного мозга на фоне неминуемых сдвигов лейкоцитарной формулы; удалят надпочечник по поводу инциденталомы и часть толстой кишки по поводу полипов...

Этот ряд событий, начавшийся с безобидного обследования «на всякий случай», можно продолжить. Напомним, исходно это был здоровый человек, который не предъявлял никаких жалоб. Все эти примеры не выдумка, а реальные жизненные события. Хорошо известны печальные результаты всеобщего обследования на ПСА и массового УЗИ щитовидной железы.

На дворе уже XXI век, однако вновь и вновь всплывает лозунг о сплошной диспансеризации, хотя польза от этого мероприятия давно оценена примером многих стран. Почему в условиях дефицита кадровых и финансовых ресурсов вызывает одобрение заведомо неэффективная и крайне затратная программа поголовного обследования населения? Ответов как минимум два: во-первых, нет ничего более расточительного, чем бедность; во-вторых, неустраима вера — чем больше обследуешься, тем здоровее будешь.

Диспансеризация как тотальное обследование населения с целью борьбы с социально опасными заболеваниями была жизненно необходима в молодой Советской республике. Но мы живем сто лет спустя, в эпоху доминирования неинфекционных хронических болезней и полувековой опыт свидетельствует о том, что всеобщее обследование населения без какой-либо дифференцировки неэффективно. Обследование должно быть адресным и целевым для каждой возрастной, половой и профессиональной группы. Пример — диспансеризация студентов, когда 20-летних юношей и девушек снимают с занятий, чтобы «на всякий случай» пообследовать. Им делают общий анализ крови, мочи, флюорографию, выслушивают грудную клетку, пальпируют живот, проверяют рефлексy. Как правило, такая диспансеризация ни у кого ничего не находит, за что ее можно назвать пустой тратой времени и средств. В этом возрасте актуальны травматизм, употребление алкоголя и наркотиков, заболевания, передающиеся половым и «шприцевым» путем (ВИЧ, гепатиты). Чтобы сберечь здоровье молодых людей, вместо постукивания молоточком по коленкам, лучше прочитать лекцию и показать учебный фильм о том, почему надо пристегиваться ремнем в автомобиле, как не стать наркоманом и защититься от ЗППП (В. В. Фадеев, 2017).

Много ли среди тех, кто часто обследуется на высоком профессиональном уровне, долгожителей? Увы, немного. Но идея обследования «на всякий случай» продолжает властвовать, и врачи гордо обследуют всех входящих в кабинет на «свою патологию». Можно сказать, что хуже не будет, а лучше может быть. Действительно, если определить уровень глюкозы в крови у человека с избыточным весом — хуже не будет. Но если на всякий случай направить пациента на МРТ всего организма или сделать УЗИ щитовидной железы и брюшной полости, вполне можно найти «болезнь» и предположить целый ряд событий, в соответствии с которыми можно сделать человеку плохо, иногда — очень плохо.

С уважением,
профессор

Ю. К. Абаев

Клиническая медицина

- Гопоняко С. В., Буйневич И. В., Бутько С. В.**
Клиническая характеристика впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от ВИЧ-статуса у женщин Гомельской области 5

Оригинальные исследования

- Маркелов Д. В., Хомченко В. В., Лебедь О. А., Садовский Д. Н., Пикиреня И. И.** Воздействие на венозную стенку лазерного излучения в импульсном и непрерывном режимах 9

Лекции и обзоры

- Циммерман Я. С.** Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии 16
- Окунцев Д. В., Крутилина Н. И.** Острый лучевой дерматит у пациенток, страдающих раком молочной железы 27
- Потапнев М. П., Кривенко С. И., Богдан В. Г., Космачева С. М., Шляга О. Л., Карпенко Ф. Н.** Плазма крови, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов: получение, стандартизация, медицинское применение 38

Дискуссии

- Плоткин Ф. Б.** Тестирование на наркотики: *pro et contra* 45

Обмен опытом

- Данилов Д. Е., Литвинчук Д. В., Виноградова Д. А., Матвеенко А. В., Карпов И. А.** Эффективность лечения хронического гепатита С лекарственными средствами прямого действия 52
- Хурса Р. В., Месникова И. Л.** Качество жизни амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и индивидуальный гемодинамический фенотип: есть ли связь? 57

Деловая информация

- Дайджест медицинской литературы 68

История медицины

- Абаев Ю. К.** Последний лейб-медик российского императора 69

Сокровища медицинской мысли

- Доктор Е. С. Боткин.** Больные в больнице 73

Некролог

- Памяти доцента С. П. Ярошевича 79

Clinical Medicine

- Goponyako S. V., Buinevich I. V., Butsko S. V.**
Clinical characteristics of new cases of lung tuberculosis depending on HIV-status in women in Gomel region

Original Investigations

- Markelau D. V., Homchenko V. V., Lebed O. A., Sadovsky D. N., Pikirenia I. I.** Effects on the venous wall of laser radiation in pulsed and continuous modes

Lectures and Reviews

- Tsimmerman Ya. S.** Persistent misconceptions of modern gastroenterology
- Okuntsev D. V., Krutilina N. I.** Acute radiation dermatitis in patients with breast cancer
- Potapnev M. P., Krivenko S. I., Bogdan V. G., Kosmacheva S. M., Shlyaga O. L., Karpenko F. N.** Platelet-rich derived plasma: manufacture and medical application

Discussions

- Plotkin F. B.** Testing for drugs: *pro et contra*

Sharing Experience

- Danilov D. E., Litvinchuk D. V., Vinogradova D. A., Matveyenko A. V., Karpov I. A.** Efficacy of chronic hepatitis C therapy with direct-acting medicinal agents
- Khursa R. V., Mesnikova I. L.** Quality of life of hypertensive outpatients and individual hemodynamic phenotype: is there a relationship?

Business Information

- Digest of medical publications

History of Medicine

- Abayev Yu. K.** Last physician in ordinary to Russian emperor

Treasury of Medical Thoughts

- Dr. E. S. Botkin.** Patients in a hospital

Obituary

- In commemoration of associate professor S. P. Yaroshevich



¹С. В. ГОПОНЯКО, ¹И. В. БУЙНЕВИЧ, ²С. В. БУТЬКО

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИЧ-СТАТУСА У ЖЕНЩИН ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

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

Цель исследования. Изучить клиническую характеристику впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных женщин репродуктивного возраста в Гомельской области.

Материал и методы. Проведено ретроспективное изучение 106 случаев впервые выявленного туберкулеза легких у женщин в возрасте 18—45 лет (наиболее активный репродуктивный возраст) в Гомельской области.

Результаты. В клинической структуре туберкулеза, независимо от ВИЧ-статуса, преобладала инфильтративная форма с односторонним поражением, при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе достоверно чаще развиваются деструктивные изменения. У 62,5% ВИЧ-положительных и 26,3% ВИЧ-негативных пациенток методом микроскопии выявляли массивное бактериовыделение (достоверно чаще при ко-инфекции с ВИЧ). Около 50% случаев как у ВИЧ-негативных, так и у ВИЧ-положительных пациенток составил туберкулез с первичной мультирезистентностью возбудителя. У 10,4% женщин в возрасте 18—45 лет туберкулез легких обнаружен во время беременности или вскоре после родов.

Заключение. Клинические особенности туберкулеза у молодых женщин необходимо учитывать при разработке мероприятий по оптимизации специализированной медицинской помощи.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, женщины репродуктивного возраста, женское и материнское здоровье.

Objective. To study clinical characteristics of new cases of lung tuberculosis in HIV-positive and HIV-negative women of reproductive age in Gomel region.

Materials and methods. We retrospectively studied 106 new cases of lung tuberculosis in women aged 18—45 years (the age of the greatest reproductive activeness) in Gomel region.

Results. Infiltrative monolateral lung tuberculosis was found to predominate independently on the HIV-status. Cavitation occurred significantly more often in HIV-positive patients. Direct acid-fast microscopy was positive in 62.5% of HIV-positive and in 26.3% of HIV-negative patients (significantly more often in HIV-co-infected ones). The proportion of primary multi-drug resistant tuberculosis was about 50% in HIV-negative so as HIV-positive patients. In 10.4% of women aged 18—45 years tuberculosis was found during pregnancy or soon after childbearing.

Conclusion. Clinical peculiarities of lung tuberculosis in young women should be taken into account for optimizing anti-tuberculosis measures.

Key words: tuberculosis, HIV-associated tuberculosis, women of reproductive age, women's and maternal health.

HEALTHCARE. 2018; 10: 5—8.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF NEW CASES OF LUNG TUBERCULOSIS DEPENDING ON HIV-STATUS IN WOMEN IN GOMEL REGION

S. V. Goponyako, I. V. Buinevich, S. V. Butsko

На протяжении последних лет в Республике Беларусь отмечается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом. При этом Беларусь остается в числе стран европейского региона с высоким бременем данного заболевания [1]. Несмотря на то что заболеваемость выше среди мужчин, ВОЗ отмечает, что туберкулез у женщин является скрытым социально-экономическим бременем, не отражаемым эпидемиологическими показателями. Он поражает женщин в годы наибольшей репродуктивной, социальной и экономической активнос-

ти, что делает воздействие заболевания особенно ощутимым как для семей, так и для государства и системы здравоохранения [2]. Туберкулез является одной из основных инфекционных причин смертности молодых женщин и материнской смертности, особенно в сочетании с ВИЧ-инфекцией [2, 3]. В отличие от других оппортунистических инфекций, туберкулез легких может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции.

Гомельская область остается самым эпидемиологически неблагополучным регионом Республики Беларусь как по туберкулезу в целом, так и по его

сочетанию с ВИЧ. В 2017 г. в Гомельской области заболеваемость туберкулезом составила 35,9 на 100 000, доля ВИЧ-позитивных среди новых случаев — 13,7%, что превышает республиканские показатели в 1,5—2,0 раза (24,3 (6,8%) на 100 000 соответственно). Резервуар ВИЧ-инфекции в Гомельской области — более 7400 человек, ежегодный прирост инфицированности ВИЧ составляет около 10%. Среди новых случаев около 40% женщин, превалирует половой путь передачи ВИЧ-инфекции (порядка 95% новых случаев) [4].

Исследование гендерно-возрастной характеристики пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в Гомельской области показало, что женщины составляют около трети от общего числа заболевших, при этом возраст 18—45 лет (наиболее активный репродуктивный возраст) имеют 54,9% ВИЧ-негативных и 85,2% ВИЧ-позитивных пациенток. Наибольшая подверженность туберкулезу как ВИЧ-негативных, так и особенно ВИЧ-позитивных женщин отмечается в возрасте 25—40 лет. У мужчин наибольшая заболеваемость приходится на более поздний возраст — 35—60 лет [5]. Туберкулез легких у молодых женщин имеет особое эпидемическое значение также из-за высокой вероятности передачи инфекции детям [2, 6].

Поскольку здоровье молодых женщин является не только медицинской, но и социально-экономической категорией и в значительной степени обеспечивает демографическое благополучие, изучение особенностей туберкулеза у этой категории пациентов имеет важное значение.

Цель исследования — изучить клинические характеристики впервые выявленного туберкулеза у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных женщин репродуктивного возраста в Гомельской области.

Материал и методы

Проведено ретроспективное изучение 106 случаев впервые выявленного туберкулеза легких, подтвержденного микробиологическим и/или рентгенологическим методом, у женщин в Гомельской области. Выборку производили из когорты пациентов 2016 г., критерии включения — женский пол, возраст 18—45 лет (наиболее активный репродуктивный возраст). Анализировали данные учетных форм 089/1-у пациентов с впервые выявленным туберкулезом, медицинские карты стационарных пациентов. ВИЧ-позитивный статус имели 23 женщины, ВИЧ-негативный — 83. Проанализировали клинические формы туберкулеза легких,

долю пациенток с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в гендерно-возрастной группе, долю деструктивных форм туберкулеза в общем числе случаев, данные о бактериовыделении и лекарственной устойчивости МБТ, а также о выявлении заболевания при скрининговом рентгенологическом обследовании или при обращении за медицинской помощью.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы STATISTICA 10.0. Использовали стандартные методы описательной статистики: вычисление среднего значения и его стандартной ошибки, стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), медианы (Me) и процентилей [25; 75], долей (%) с 95% доверительным интервалом по методу Клоппера — Пирсона. Для оценки значимости различий применяли критерий χ^2 и точный тест Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Отдельно проанализировали 11 случаев выявленного туберкулеза легких у женщин, заболевших после беременности и родов, однако статистическую обработку данных не проводили в связи с малым числом пациенток в выборке.

Результаты и обсуждение

Доля ВИЧ-позитивных пациенток в гендерно-возрастной группе женщин в возрасте 18—45 лет составила 24 (21,7 [14,9; 30,5]%). У 4 (17,4 [7,5; 33,6]%), из них ВИЧ-инфекция была выявлена одновременно с туберкулезом, у остальных давность инфицирования ВИЧ (по времени выявления) составила от 2 до 21 года (6 [4; 8] лет). Доля пациенток, зараженных ВИЧ при половом контакте, составила 95,6 [85,2; 98,9]%. У 16 (69,6 [48,9; 84,6]%) из 23 пациенток на момент выявления туберкулеза легких определяли II клиническую стадию ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ (2012), у остальных 7 (30,4 [15,4; 51,1]%) — III (таблица).

В клинической структуре туберкулеза, независимо от ВИЧ-статуса, преобладала инфильтративная форма, значения инфильтративной, очаговой и диссеминированной форм заболевания у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных женщин статистически не различались ($p > 0,05$). У 85,5 [78,8; 91,1]% пациенток с инфильтративным туберкулезом отмечалось преимущественно одностороннее поражение легких. При наличии ВИЧ-инфекции достоверно чаще встречались деструктивные формы туберкулеза ($p < 0,05$). У ВИЧ-негативных пациенток не было остро прогрессирующих форм заболевания,

Клиническая характеристика туберкулеза легких у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных женщин

Характеристика	ВИЧ-положительные пациентки (n=23)		ВИЧ-отрицательные пациентки (n=83)	
	абс.	95% ДИ, %	абс.	95% ДИ, %
Клинико-рентгенологическая форма туберкулеза:				
инfiltrативная	15	65,2 (47,1—80,1)	61	73,5 (64,0—81,6)
очаговая	4	17,4 (6,4—37,7)	15	18,1 (11,2—27,8)
диссеминированная	1	4,3 (0,1—21,9)	5	6,0 (2,3—13,7)
милиарная	3	13,0 (5,0—28,0)	0	0,0 (0,0—4,3)
туберкулома	0	0,0 (0,0—14,8)	2	2,4 (0,3—8,4)
Деструктивные формы туберкулеза	5	21,7 (10,2—38,8)	11	13,3 (5,7—21,0)
Случаи с бактериовыделением	16	69,6 (54,5—80,1)	57	68,7 (60,1—76,7)
в т. ч. определяемое микроскопически	10	62,5 (41,3—80,2)*	15	26,3 (17,0—37,8)*
Рифампицинустойчивый туберкулез	9	56,3 (35,4—75,3)*	28	49,1 (37,3—61,0)*

*От числа случаев туберкулеза с бактериовыделением.

тогда как у 3 пациенток с III клинической стадией ВИЧ-инфекции была выявлена милиарная форма. Одна из этих женщин также страдала вирусным гепатитом С.

Доли случаев туберкулеза с бактериовыделением (с учетом всех методов детекции МТБ) среди ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных пациенток статистически не различались между собой ($p > 0,05$) и не отличались от доли случаев с бактериовыделением среди впервые выявленных пациентов в целом (показатель составил 72,5 [68,6—76,2]%, $p > 0,05$). При этом методом прямой микроскопии мазка мокроты, окрашенного по Цилю — Нильсену, возбудитель выявлялся у ВИЧ-положительных женщин достоверно чаще по сравнению с ВИЧ-отрицательными ($p < 0,05$).

Чувствительность МБТ к противотуберкулезным лекарственным средствам исследовали методом ПЦР (LPA MTB DR plus/sl и/или Xpert MTB/Rif) у 60 (82,1%) из 73 пациенток с бактериовыделением, методом посева — у 73. Доли случаев туберкулеза с первичной резистентностью к рифампицину среди ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациенток статистически не различались ($p > 0,05$) (см. таблицу). Резистентность к рифампицину в 100% случаев сочеталась с резистентностью к изониазиду по данным посева и/или LPA MTB DR plus/sl.

У ВИЧ-положительных пациенток туберкулез при обращении за медицинской помощью выявлялся достоверно чаще, чем у ВИЧ-отрицательных — соответственно у 10 (43,5 [26,8; 61,5]%) и 11 (13,3 [7,7; 21,0]%) пациенток ($p < 0,05$). Это может быть связано с тем, что при негативном ВИЧ-статусе туберкулез, как правило, развивается достаточно медленно, в течение нескольких месяцев может протекать субклинически и

выявляться только при скрининговом рентгенологическом обследовании, тогда как на фоне ВИЧ-инфекции туберкулезный процесс часто прогрессирует достаточно быстро, с более ярким проявлением симптоматики, что побуждает пациентов обратиться к врачу.

Например, только у 4 (17,4 [4,9; 38,8]%) из ВИЧ-положительных пациенток туберкулез не имел выраженных клинических проявлений. У 3 женщин с милиарной формой заболевание проявлялось резко выраженным интоксикационным синдромом (высокая лихорадка, выраженная слабость). У остальных 16 (69,6 [54,5; 80,1]%) пациенток был кашель, в том числе у 9 (39,1 [19,7; 61,5]%) — в сочетании с субфебрильной/фебрильной температурой. Длительность симптоматики более 3 нед отмечена у 12 пациенток — 52,2 [30,1; 73,2]% от числа женщин с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

При рентгенологическом скрининге туберкулез выявлен у 13 (56,5 [34,5; 76,8]%) из 23 ВИЧ-положительных пациенток.

У ВИЧ-отрицательных женщин в большинстве случаев туберкулез обнаружен при плановом рентгенологическом обследовании — 72 (86,7 [79,0; 92,3]%) пациентки, из их числа только у 20 (24,1 [15,4; 34,7]%) заболевание не имело клинических проявлений. Из общего числа в виде кашля заболевание проявлялось у 63 пациенток (75,9 [65,3; 84,6]%), из них у 11 женщин туберкулез выявлен при обращении к врачу и у 52 — при рентгенологическом скрининге. У 19 (22,9 [14,4; 33,4]%) пациенток респираторные симптомы сочетались с интоксикационными проявлениями (субфебрилитет, слабость, потеря массы тела). Длительность симптоматики более 3 нед отмечена у 54 пациенток — 65,1 [63,8; 75,2]% от числа имевших ВИЧ-отрицательный статус.

У 11 из 106 женщин в возрасте 18—45 лет туберкулез легких выявлен во время беременности или после родов (возраст от 23 до 31 года). От общего числа доля этих пациенток составила всего 2,1 [1,2; 3,6]%, но от числа женщин в возрасте 18—45 лет с впервые выявленным туберкулезом легких — 10,4 [6,0; 16,7]%. Все 11 пациенток имели ВИЧ-негативный статус. Только у 1 пациентки имелось заболевание, являющееся фактором риска развития активного туберкулеза — сахарный диабет 1-го типа. У 9 из 11 женщин туберкулез выявлен при скрининговом рентгенологическом обследовании после родов, у 2 — по жалобам во время беременности. У 6 из 11 пациенток обнаружена инфильтративная форма туберкулеза; у 4 — очаговая, у 1 — туберкулома. Деструктивных форм не выявлено. Бактериовыделение диагностировано у 8 из 11 женщин, у всех — только методами ПЦР и/или посева (бактериоскопически МБТ не обнаружены). У 5 из 11 пациенток определена множественная лекарственная устойчивость МТБ (как минимум к рифампицину и изониазиду).

Выводы

1. Доля случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза составила 21,7% от числа случаев туберкулеза, выявленного в Гомельской области у женщин в возрасте 18—45 лет (когорта пациентов 2016 г.). У большинства ВИЧ-позитивных пациенток этой возрастной группы инфицирование ВИЧ произошло задолго до развития туберкулеза легких. В связи с этим актуальным является определение триггерных факторов развития туберкулеза легких у ВИЧ-позитивных женщин и разработка мероприятий профилактики.

2. В клинической структуре туберкулеза у пациенток, независимо от их ВИЧ-статуса, преобладала инфильтративная форма с преимущественно односторонним поражением легких. При сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией достоверно чаще развивался деструктивный процесс.

3. У 62,5% ВИЧ-позитивных и 26,3% ВИЧ-негативных пациенток с помощью метода микроскопии мазка мокроты, окрашенного по Цилю — Нильсену (при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе достоверно чаще), выявляли массивное бактериовыделение, что сопряжено с наибольшей контагиозностью и высоким риском трансмиссии МТБ при контакте с детьми.

4. Около 50% случаев как у ВИЧ-позитивных, так и у ВИЧ-негативных пациенток составил туберкулез с первичной множественной лекарственной устойчивостью МТБ. Высокий уро-

вень первичной мультирезистентности необходимо учитывать при разработке мероприятий по профилактике заболевания у молодых женщин и у детей, находящихся в очагах туберкулезной инфекции.

5. В связи с высокой долей случаев выявления туберкулеза при обращении за медицинской помощью среди ВИЧ-позитивных женщин (при высокой частоте массивного бактериовыделения) актуальным вопросом является оптимизация скрининговых мероприятий, направленных на раннее выявление заболевания.

6. У 11 (10,4%) женщин в возрасте 18—45 лет туберкулез выявлен во время беременности или после родов, причем заболевание не ассоциировано с ВИЧ или другими заболеваниями, увеличивающими риск развития его активной формы. В связи с этим необходимо разработать мероприятия по профилактике туберкулеза, а также алгоритм диагностики заболевания на основании ранних клинических признаков во время беременности.

Контактная информация:

Гопоняко Светлана Владимировна — преподаватель кафедры фтизиопульмонологии.

Гомельский государственный медицинский университет.

Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель.

Сл. тел. +375 232 35-61-47.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. В. Г., И. В. Б.

Сбор и обработка материала: С. В. Г., И. В. Б., С. В. Б.

Статистическая обработка данных: С. В. Г., С. В. Б.

Написание текста: С. В. Г.

Редактирование: И. В. Б., С. В. Б.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. WHO. *Global Tuberculosis Report 2017*. Geneva: World Health Organization, 2017. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en.
2. World Health Organization. *Tuberculosis in women*. Available at http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tb_women_factsheet.pdf?ua=1.
3. Say L., Chou D., Gemmill A., et al. *Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis*. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e323—33. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(14\)70227-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(14)70227-X/fulltext).
4. Gomel City Center of Hygiene and Epidemiology. *Information on HIV/AIDS*. Available at: http://www.gomelgcge.by/?page_id=73. (in Russian)
5. Goponyako S. V., Buinevich I. V., Butsko S. V. *Epidemiology of new cases of lung tuberculosis in women of reproductive age*. *Problemy zdoroviya i ekologii*. 2017; 3(53): 79—83. (in Russian)
6. Sugarman J., Colvin C., Moran A., Oxlade O. *Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease*. *Lancet Glob. Health*. 2014; 2: e710—16. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(14\)70330-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(14)70330-4/fulltext). (in Russian)

Поступила 02.04.18.



¹Д. В. МАРКЕЛОВ, ²В. В. ХОМЧЕНКО, ³О. А. ЛЕБЕДЬ, ¹Д. Н. САДОВСКИЙ, ⁴И. И. ПИКIREНЯ

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ВЕНОЗНУЮ СТЕНКУ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ИМПУЛЬСНОМ И НЕПРЕРЫВНОМ РЕЖИМАХ

¹Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь,

²ООО «ЛИНЛАЙН медицинские системы», Минск, Беларусь,

³Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь,

⁴Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель. Сравнить результаты воздействия на венозную стенку лазера в непрерывном и импульсном режимах при сопоставимых значениях мощности излучения.

Материал и методы. Использовали лазер Nd:YAP 1,4 мкм, генерирующий излучение в импульсном режиме, и диодный лазер 1,5 мкм (непрерывный режим генерации излучения). Применяли суммарную линейную дозу излучения от 30 до 75 Дж/см. Воздействию подвергали большую подкожную вену, отмытую от крови и погруженную в физиологический раствор. Использовали торцевой световод. Результаты оценивали макроскопически (изменение цвета, степень констрикции, наличие карбонизаций и перфораций) и микроскопически. Для микроскопической оценки препараты окрашивали гематооксилином и эозином, трихромом (MSB).

Результаты. Произведена макро- и микроскопическая оценка 9 препаратов вен для каждого из режимов. Практически во всех препаратах при воздействии лазера в суммарной линейной дозе 30—50 Дж/см имелись изменения, характерные для термического воздействия. При одинаковой суммарной линейной дозе излучения выраженность изменений была наибольшей при импульсном излучении.

Заключение. На эффективность эндовенозной лазерной коагуляции (ЭВЛК) оказывает влияние не только мощность излучения, длина волны, но и режим генерации лазерного излучения (импульсный или непрерывный). Для достижения коагуляции вены при применении лазерного излучения, генерируемого в импульсном режиме, требуется меньше энергии, чем при излучении, генерируемом в непрерывном режиме.

Ключевые слова: эндовенозная лазерная коагуляция, импульсный режим излучения, карбонизация.

Objective. The aim of the study was to compare the laser radiation effects on venous walls in the continuous and in the pulsed regimes in an experiment.

Materials and methods. A Nd:YAP 1.4 mm laser was used to generate laser radiation in a pulsed mode and a diode 1.5 mm laser was used to generate the laser radiation continuous mode. A linear endovenous energy density (LEED) of radiation from 30 to 75 J / cm was used. The great saphenous vein washed from the blood and immersed in physiological saline was exposed to radiation. The bar tip fiber was used. The results were evaluated macroscopically (color change, degree of constriction, presence of carbonizations and perforations) and microscopically. For the microscopic evaluation, the preparations were stained with hematoxylinosein and trichrome (MSB).

Results. Nine veins samples were evaluated macroscopically and microscopically for each regime. Almost all the preparations exposed to 30—50 J / cm of LEED had changes characteristic for thermal injury. With the same LEED of radiation, the changes intensity was larger with the pulsed radiation.

Conclusion. 1. The effectiveness of endovenous laser ablation (EVLA) is influenced not only by the radiation power and wavelength but by the laser radiation generation mode (pulsed or continuous) as well. 2. To achieve vein coagulation in EVLA using laser radiation generated in the pulsed mode, less energy is required than when using laser radiation generated in a continuous mode.

Key words: endovenous laser ablation, pulse radiation mode, carbonization.

HEALTHCARE. 2018; 10: 9—15.

EFFECTS ON THE VENOUS WALL OF LASER RADIATION IN PULSED AND CONTINUOUS MODES

D. V. Markelau, V. V. Homchenko, O. A. Lebed, D. N. Sadovsky, I. I. Pikirenia

С начала «эры» лазерного лечения варикозной болезни накопился большой опыт использования для этих целей лазерного излучения различных длин волн. Эндовенозная лазерная коагуляция (ЭВЛК) признана малотравматичным и эффективным методом, сопоставимым

по своим результатам с другими методами лечения варикозной болезни [1]. Несмотря на это, так называемые малые осложнения, к которым относят послеоперационные боли по ходу обработанной вены, парестезии, экхимозы, пигментации, флебиты, достигают 25% случаев от

всех оперированных. По мнению А. Puggioni и соавт., эти осложнения во многом связаны с неадекватно подобранным режимом воздействия, что приводит к перфорации вены либо к ее чрезмерному повреждению [2]. Реже встречаются случаи реканализации вены после ЭВЛК, обусловленные недостаточными глубиной и равномерностью воздействия на стенку вены.

Впервые об ЭВЛК вен при варикозной болезни сообщил в 1998 г. С. Вонг, он применял диодный лазер с длиной волны 810 нм [3]. Затем, по мере развития лазерных технологий, появилось множество сообщений об использовании других лазеров с тенденцией к увеличению длины волны [4—11]. Причем каждое следующее сообщение содержало данные о меньшем количестве осложнений и лучших результатах. Несмотря на это, судить о влиянии длины волны на клинические результаты не представляется возможным в связи с тем, что кроме длины волны в сообщениях различались и другие не менее, а может и более, важные параметры ЭВЛК. К ним можно отнести: мощность излучения, скорость тракции световода, импульсность или непрерывность генерации излучения, тип световода, диаметр вены и др.

А. Roggan показал, что поглощение лазерной энергии кровью при увеличении длины волны лазера с 400 до 1200 нм коррелирует с поглощением излучения в гемоглобине [12]. При уровне 1200 нм и выше лазерная энергия поглощается водой и гемоглобином приблизительно одинаково, причем гемоглобином больше. На основании этого появилось понятие о водных (W) и гемоглобиновых (H) лазерах. Надо учитывать, что исследование А. Roggan — экспериментальное, поглощение исследовалось в разбавленной крови (гематокрит 5%). Такие факторы, как качество тумесцентной анестезии, остаточная кровь в просвете вены, способ подачи энергии (торцевой или радиальный световод), мощность излучения и скорость извлечения световода, присущие ЭВЛК, не учитывались.

Вопрос о механизме воздействия лазерного излучения на вену до настоящего времени остается дискуссионным. Сформировалось мнение о механизме воздействия, состоящем из трех компонентов:

1) прямое на стенку — так называемая идеальная ЭВЛК [13];

2) контактное — от разогретого кончика световода [14,15];

3) опосредованное — через вскипающую кровь в просвете вены [4].

В ряде экспериментальных работ показано, что при воздействии на вену длина волны имеет второстепенное значение, основное — мощность излучения и линейная суммарная доза излучения [16].

Значительно меньше имеется публикаций результатов научных исследований, в которых сравнивали влияние на вену импульсного и непрерывного режимов лазерного излучения. Например, Rei Kansaku при изучении гистологических препаратов вен после обработки их лазерным излучением 1300 нм в импульсном режиме, 980 нм в непрерывном режиме и 1470 нм в непрерывном режиме в дозах 60—120 Дж/см *ex vivo* выявил, что количество перфораций было больше при непрерывных режимах лазерного излучения [17]. Подобные результаты получены и при исследовании лазера, работающего на длине волны 1320 нм в импульсном режиме (Nd:YAG); диодного лазера, работающего на длине волны 1310 нм в непрерывном режиме и 1470 нм в постоянном режиме; гольмиевого лазера, работающего в импульсном режиме на длине волны 2100 нм [18]. Вместе с тем среди публикаций отсутствует информация об исследованиях по влиянию на стенку вен излучения лазера Nd:YAP с длиной волны 1,44 мкм.

Цель исследования — оценить эффективность воздействия на стенку вены лазера, работающего в непрерывном и импульсном режимах генерации при сопоставимых значениях мощности излучения.

Материал и методы

Исследование выполнено *ex vivo* на изолированной большой подкожной вене диаметром 8 мм, удаленной по методу Бэбкокка. Ее отмыли от крови, погрузили в емкость с физиологическим раствором при комнатной температуре и фиксировали в выпрямленном состоянии в лотке при помощи лигатур. Для выполнения равномерной тракции со скоростью 2 мм/с использовали сконструированный нами автоматический вытягиватель световода (рис. 1, цв. вклейка).

Следует указать, что целью эксперимента было изучить влияние на ЭВЛК только одного из его параметров — частотного режима излучения.

Поэтому эксперимент максимально идеализирован для исключения влияния других факторов на результат: вену не заполняли кровью, не моделировали окружающие вену ткани, использовали один и тот же световод, диаметр вены во всех сериях эксперимента был одинаковым.

Участок вены, на который планировалось воздействовать лазерным излучением, размечали на равные промежутки длиной 4 см каждый. Воздействие осуществляли излучением лазера Nd:YAP, работающего в импульсном режиме (50 Гц) (MULTYLINE, производство Linline Medical Systems, Республика Беларусь) на длине волны 1,44 мкм, и диодного лазера, работающего в непрерывном режиме на длине волны 1,5 мкм (MEDIOLA-COMПАКТ, производство ФОТЭК, Республика Беларусь).

Мощность излучения для лазера Nd:YAP составляла 6, 8 и 10 Вт, линейная суммарная доза (LEED) — соответственно 30, 40 и 50 Дж/см. Мощность излучения для диодного лазера составляла 8, 10 и 15 Вт, что соответствовало линейной суммарной дозе 40, 50 и 75 Дж/см. Таким образом, всего использовано 6 режимов воздействия в трех одинаковых сериях экспериментов.

Необходимо подчеркнуть, что так называемый импульсный режим работы диодного лазера не следует отождествлять с импульсным режимом твердотельного лазера (Nd:YAP). В этом контексте следует определять как «импульсные» лазерные устройства, которые генерируют импульсы длительностью от единиц наносекунд до сотен миллисекунд. Мощность

одного импульса может достигать киловатт (рис. 2).

Диодный лазер излучает энергию в непрерывном режиме. Понятие импульсный режим для него означает механическое или оптическое разделение на серию коротких экспозиций. Как правило, мощность импульса здесь примерно соответствует мощности излучения. Такой режим называют коммутационным (рис. 3).

После воздействия лазерного излучения из центральных частей каждого из шести 4-сантиметровых участков вырезали 3 препарата длиной 0,5 см, которые оценивали сначала визуально (макроскопически), затем проводили их гистологическое исследование после ослепления патологоанатомической части эксперимента

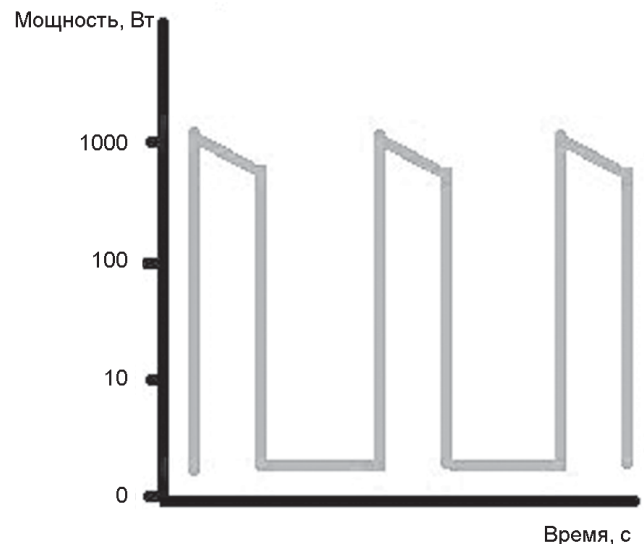


Рис. 2. Графическое изображение импульсного режима излучения

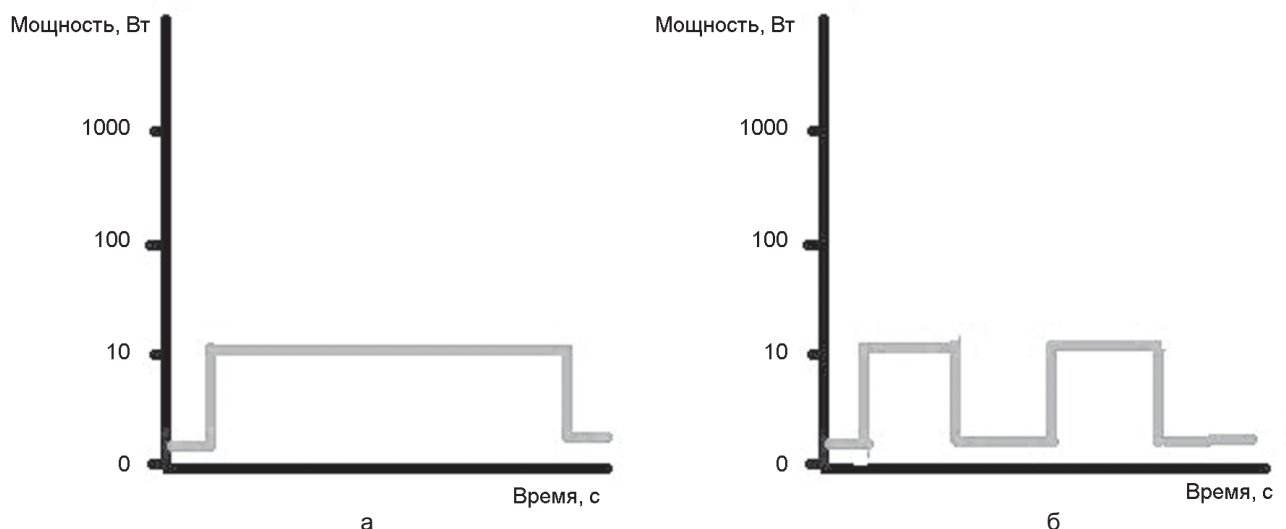


Рис. 3. Графическое изображение непрерывного (а) и коммутационного (б) режимов излучения

(врач-морфолог не имел информации о режимах воздействия излучения на вену в каждом конкретном препарате). Визуальная оценка включала описание изменения цвета, степени констрикции, наличия карбонизаций, перфораций.

Биоптаты вен фиксировали в формалине с фосфатным буфером. После гистологической проводки уплотненную, обезвоженную и обезжиренную ткань вены инфильтрировали парафином с последующим формированием парафинового блока. Гистологические срезы готовили толщиной 4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом (MSB).

Микроскопически оценивали выраженность изменений по глубине (поражение в пределах эндотелия, поражение мышечного слоя и трансмуральное поражение) и равномерность коагуляции по периметру (до 1/2 окружности вены, более 1/2 окружности вены, циркулярно).

Результаты и обсуждение

В трех сериях эксперимента использовали 6 режимов лазерного воздействия на вену человека *ex vivo*. Выполнен забор 18 препаратов вен, подвергшихся воздействию лазерного излучения: 9 — лазера Nd:YAP, работавшего в импульсном режиме на длине волны 1,44 мкм, 9 — диодного лазера, работавшего в непрерывном режиме на длине волны 1,5 мкм (рис. 4, цв. вклейка).

После воздействия цвет менялся с розового на серый, вена становилась плотной, упругой, толщина стенки увеличивалась, диаметр просвета уменьшался. Как видно из табл. 1, изменение цвета произошло во всех препаратах при импульсном режиме и у 7 из 9 при непрерывном. Констрикция вены определялась на всех участках вен при импульсном режиме воздействия и на 5 из 9 при непрерывном режиме. Перфорация наблюдалась один раз при непрерывном режиме воздействия мощностью 15 Вт.

Морфологическое исследование показало наличие коагуляционного некроза различной глубины (от повреждения эндотелия до трансмурального некроза с потерей дифференцировки между коллагеновыми и мышечными волокнами), изменения в виде денатурации коллагена с перфорацией стенки вены.

При окраске гематоксилином и эозином наблюдалась гомогенизация поврежденной ткани с сохраненными или пикнотичными ядрами.

Участки коагуляционного некроза при окраске препарата MSB приобрели малиновый цвет. Гистологическая оценка препаратов представлена в табл. 2 и 3.

Как видно из табл. 2, при импульсном режиме генерации излучения поражение стенки вены на протяжении менее половины ее окружности было выявлено в 3 случаях, на протяжении

Таблица 1

Визуальная оценка изменений 18 препаратов вен после ЭВЛК

Характеристика лазерного излучения			Характер изменений вены		
тип лазера, длина волны, режим	мощность, Вт	доза, Дж/см	изменение цвета	наличие констрикции	карбонизация, перфорация
Nd:YAP, 1,44 мкм, импульсный	6	30	3	3	0
	8	40	3	3	0
	10	50	3	3	0
Диодный, 1,5 мкм, непрерывный	8	40	1	0	0
	10	50	3	2	0
	15	75	3	3	1

Таблица 2

Равномерность поражения окружности венозной стенки

Характеристика лазерного излучения			Поражение стенки вены по окружности		
тип лазера, длина волны, режим	мощность, Вт	доза, Дж/см	<1/2	>1/2	циркулярное
Nd:YAP, 1,44 мкм, импульсный	6	30	1	1	0
	8	40	1	0	2
	10	50	1	2	1
Диодный, 1,5 мкм, непрерывный	8	40	0	1	1
	10	50	1	1	2
	15	75	1	1	1

Таблица 3

Глубина поражения стенки вены

Характеристика лазерного излучения			Эндотелий	Эндотелий+ мышечный слой	Эндотелий+мышечный слой +адвентиция
Тип, длина волны, режим	Мощность, Вт	Доза, Дж/см			
Nd:YAP 1,44мкм импульсный	6	30	3	0	0
	8	40	1	2	0
	10	50	0	1	2
Диодный 1,5 мкм непрерывный	8	40	3	0	0
	10	50	0	3	0
	15	75	0	1	2

более половины окружности в 3 случаях и циркулярное поражение вены отмечено также в 3 случаях.

При воздействии лазерного излучения, генерируемого полупроводниковым лазером в непрерывном режиме, поражение менее 1/2 окружности вены выявлено в 2 случаях, в 3 случаях имело место поражение более 1/2 окружности и в 4 — венозная стенка была поражена циркулярно. Причем равномерность поражения не зависела от мощности излучения.

Как видно из табл. 3, наиболее глубокое поражение венозной стенки (эндотелий, мышечный слой и адвентиция) произошло при воздействии излучения лазера Nd:YAP при мощности 8—10 Вт (5 из 9 случаев), а также для диодного лазера мощностью 10—15 Вт (6 из 9 случаев).

Микрофотографии венозной стенки с окраской препаратов гематоксилином и эозином, трихромом с повреждением эндотелия и мышечного слоя при воздействии импульсного режима излучения и с повреждением эндотелия при воздействии лазера в непрерывном режиме представлены на рис. 5 и 6 (цв. вклейка).

Во всех сериях эксперимента при использовании для ЭВЛК лазерного излучения (30—50 Дж/см), генерируемого как в непрерывном, так и импульсном режимах, получены изменения венозной стенки, характерные для термического воздействия, констатированные макро- и микроскопически. Термические повреждения вен были неравномерными как по толщине стенки вены, так и по ее периметру. Вместе с тем для достижения одинакового повреждающего действия на стенку вен потребовалась меньшая суммарная доза энергии при использовании лазерного излучения, генерируемого в импульсном режиме, по сравнению с дозой энергии при применении непрерывного лазерного излучения.

По нашему мнению, это объясняется различным механизмом действия лазерного излучения на венозную стенку. При непрерывном воздействии лазерного излучения на торце световода образуется нагар (сажа), являющийся дополнительным (паразитным) хромофором. Образование сажи происходит из-за того, что световод не изолирован от стенок вены. Поэтому в начале облучения происходит разогрев вещества вблизи торца световода. При этом или кровь, или стенки вены начинают разогреваться. Температура этих микрообластей поднимается до температуры карбонизации, что и приводит к образованию сажи — нового хромофора, который поглощает лазерное излучение значительно лучше, чем вода или кровь, и при этом сильно нагревается, передает тепло на стенку вены, значительно повреждая ее вплоть до перфорации и перегревая окружающие ткани. Степень термического воздействия на окружающую вену ткани снижается при помощи тумесценции. Если не увеличить теплопроводность окружающих тканей путем введения в них дополнительной жидкости, то можно получить локальные увеличения температуры мягких тканей до температуры коагуляции. Тумесценция позволяет перераспределить это тепло в больших объемах мягких тканей, что минимизирует риск необратимых изменений. Иными словами, нагар, без образования которого невозможно осуществлять ЭВЛК, является основным источником перфорации вены. И причина этому — локализация данного нагара.

Описанный метод ЭВЛК является неселективным, так как все ткани, находящиеся в зоне лазерного воздействия, испытывают приблизительно одинаковое его влияние. До момента образования сажи это воздействие характеризуется малой эффективностью поглощения излучения всеми тканями и, соответственно, большой глубиной проникновения излучения за

пределы вены с равномерным разогревом всех тканей, поглотивших лазерное излучение. После образования сажи меняется доза энергии, поглощаемой окружающими тканями, но характер поглощения сохраняется. Та же энергия, которая поглощена сажей, преобразуется в тепло и с помощью перегретого пара или контакта световода со стенками вены передается окружающим тканям, причем опять неселективно. Другими словами, мы не можем выделить никакие биообъекты, которые преимущественно травмируются в результате данного воздействия. Деструкция происходит равномерно во всей зоне термического и светового воздействия.

Механизм ЭВЛК при воздействии лазерного излучения, генерируемого в импульсном режиме, принципиально отличается от вышеописанного. При импульсном режиме генерации лазерного излучения на сажу, образующуюся на торце световода, оказывается механическое воздействие, проявляемое в виде ее «отстреливания» от световода. В этом случае сажа вбивается в стенки вены и необходимый хромофор оказывается в нужном месте. Дальнейшее поглощение лазерного излучения приводит к разогреву сажи и передачи ею тепла непосредственно стенкам вены, которые требуется коагулировать. В этом случае оттока тепла в световод не происходит, и все тепло, которое расходовалось на паразитный нагрев световода, будет участвовать в процессе коагуляции стенок вены. Таким образом, концентрация хромофоров в тех местах, которые нам необходимо коагулировать, позволяет исключить вероятность перегрева световода до температур, способных при контакте вызвать перфорацию стенки вены. При этом дозы энергии, необходимые для коагуляции вены, уменьшаются, что и показало проведенное исследование.

Другим аспектом, который приводит к разнице в эффектах импульсного и непрерывного излучения, является понятие о времени термической релаксации (ВТР). При непрерывном режиме генерации за время, равное ВТР поглотивших тканей, их температура не достигает температуры коагуляции, то есть для коагуляции данных тканей время воздействия должно превышать ВТР. В этом случае после превышения времени, равного ВТР, существенную роль начинают играть процессы оттока тепла от поглотивших тканей, что приводит к перераспределению тепла в окружающие ткани и пере-

греву последних. В результате этого доза энергии, необходимая для коагуляции тканей, непосредственно поглотивших лазерное излучение, будет увеличиваться.

При использовании импульсных лазеров с длительностью импульсов, близкой к ВТР поглотивших тканей (сотни микросекунд), вся поглощенная энергия будет расходоваться на разогрев тканей, непосредственно поглотивших излучение. Это позволяет уменьшать дозу энергии, необходимую для их коагуляции, а также степень термического повреждения окружающих тканей, что приводит к меньшей травматичности метода и снижает болевые ощущения в реабилитационный период. Полученные в настоящем исследовании результаты можно соотнести с заключениями о большем повреждающем действии высокоэнергетических излучений при более скоростной тракции световода по сравнению с менее мощными при одинаковой суммарной линейной дозе [19].

При использовании импульсного режима не наблюдалось карбонизаций на кончике световода. Кроме этого, при проведении световода с импульсным излучением присутствовал выраженный эффект акустической кавитации в виде хлопающего звука в месте коагуляции. Именно этот эффект способствует «отстреливанию» сажи с торца световода. Происходит самоочищение кончика световода, что препятствует вынужденной фиксации его в просвете вены («залипанию») и появлению неконтролируемого разогрева карбонизированных тканей на световоде.

Выводы

1. На эффективность ЭВЛК оказывает влияние не только мощность излучения, длина волны, но и режим генерации лазерного излучения (импульсный или непрерывный).
2. Для достижения коагуляции вены при ЭВЛК с применением лазерного излучения, генерируемого в импульсном режиме, требуется меньше энергии, чем при применении лазерного излучения, генерируемого в непрерывном режиме.

Контактная информация:

Маркелов Дмитрий Владимирович — хирург 1-го хирургического отделения.

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии.

Ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 277-13-90.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. В. М., В. В. Х., И. И. П.

Сбор и обработка материала: Д. В. М., Д. Н. С., О. А. Л.

Статистическая обработка данных: Д. В. М.

Написание текста: Д. В. М.

Редактирование: В. В. Х., Д. Н. С., О. А. Л., И. И. П.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCE

1. Rasmussen L. H., Lawaetz M., Bjoern L., et al. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br. J. Surg.* 2011; 98: 1079—87.
2. Puggioni A., Kalra M., Carmo M., et al. Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of the great saphenous vein: analysis of early efficacy and complications. *J. Vasc. Surg.* 2005; 42: 488—93.
3. Navarro L., Min R. J., Bone C. Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins—preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol. Surg. Off. Publ. Am. Soc. Dermatol. Surg. Al.* 2001; 27: 117—22.
4. Proebstle T. M., Lehr H. A., Kargl A., et al. Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940-nm diode laser: thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles. *J. Vasc. Surg.* 2002; 35: 729—36.
5. Desmyttere J., Grard C., Wassmer B., Mordon S. Endovenous 980-nm laser treatment of saphenous veins in a series of 500 patients. *J. Vasc. Surg.* 2007; 46: 1242—7.
6. Chang C.-J., Chua J.-J. Endovenous laser photocoagulation (EVLP) for varicose veins. *Lasers Surg. Med.* 2002; 31: 257—62.
7. Goldman M. P., Mauricio M., Rao J. Intravascular 1320-nm laser closure of the great saphenous vein: a 6- to 12-month follow-up study. *Dermatol. Surg. Off. Publ. Am. Soc. Dermatol. Surg. Al.* 2004; 30: 1380—5.
8. Pannier F., Rabe E., Maurins U. First results with a new 1470-nm diode laser for endovenous ablation of incompetent saphenous veins. *Phlebology.* 2009; 24: 26—30.
9. Sokolov A. L. The use of 1.56 mm laser radiation for endovascular obliteration of veins in the treatment of varicose veins. *Angiologiya i sosud. khirurgiya.* 2009; 15(1): 69—75. (in Russian)
10. Vuylsteke M. E., Vandekerckhove P. J., De Bo T., et al. Use of a new endovenous laser device: results of the 1,500 nm laser. *Ann. Vasc. Surg.* 2010; 24: 205—11.
11. Cavallini A., Marcer D., Ferrari Ruffino S. Endovenous ablation of incompetent saphenous veins with a new 1,540-nanometer diode laser and ball-tipped fiber. *Ann. Vasc. Surg.* 2014; 28: 686—94.
12. Roggan A., Friebel M., Do Rschel K., et al. Optical properties of circulating human blood in the wavelength range 400-2500 nm. *J. Biomed. Opt.* 1999; 4: 36—46.
13. Vuylsteke M. E., Mordon S. R. Endovenous laser ablation: a review of mechanisms of action. *Ann. Vasc. Surg.* 2012; 26: 424—33.
14. Disselhoff B. C. V. M., Rem A. I., Verdaasdonk R. M., et al. Endovenous laser ablation: an experimental study on the mechanism of action. *Phlebology.* 2008; 23: 69—76.
15. Fan C.-M., Rox-Anderson R. Endovenous laser ablation: mechanism of action. *Phlebology.* 2008; 23: 206—13.
16. Mordon S. R., Wassmer B., Zemmouri J. Mathematical modeling of 980-nm and 1320-nm endovenous laser treatment. *Lasers Surg. Med.* 2007; 39: 256—65.
17. Kansaku R., Sakakibara N., Amano A., et al. Histological difference between pulsed wave laser and continuous wave laser in endovenous laser ablation. *Phlebology.* 2015; 30: 429—34.
18. Massaki A. B. M. N., Kiripolsky M. G., Detwiler S. P., Goldman M. P. Endoluminal laser delivery mode and wavelength effects on varicose veins in an ex vivo model. *Lasers Surg. Med.* 2013; 45: 123—9.
19. Malskat W. S. J., Poluektova A. A., van der Geld CWM, et al. Endovenous laser ablation (EVLA): a review of mechanisms, modeling outcomes, and issues for debate. *Lasers Med. Sci.* 2014; 29: 393—403.

Поступила 25.05.18.



Я. С. ЦИММЕРМАН

СТОЙКИЕ ЗАБЛУЖДЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера», Пермь, Россия
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Каждый человек может заблуждаться,
но упорствовать в своих заблуждениях может только глупец.

Марк Туллий Цицерон
(106—43 гг. до н. э.)

Тысячи путей ведут к заблуждению, к истине — только один.

Жан-Жак Руссо (1712—1778)

В статье с критических позиций рассматривается концепция о ведущей роли бактерии *Helicobacter pylori* в развитии основных гастродуоденальных заболеваний — хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка. Приводятся аргументы и факты, которые доказывают невозможность существования функциональных желудочно-кишечных расстройств (синдромов функциональной гастродуоденальной диспепсии и раздраженной кишки) без предшествующих им морфологических изменений, недопустимость подмены нозологического диагноза синдромным диагнозом, использования плацебо в клинических испытаниях новых лекарственных средств. Приводятся аргументы, что публикуемые рекомендации согласительных совещаний (консенсусов) противоречат основным принципам медицины, основанной на доказательствах. Обсуждаются некоторые терминологические вопросы медицины.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25(5), 5—13.

PERSISTENT MISCONCEPTIONS OF MODERN GASTROENTEROLOGY

Ya. S. Tsimmerman

The author critically evaluates the role of *Helicobacter pylori* in the development of chronic gastritis, peptic ulcer and gastric cancer and provides arguments against the so called functional gastrointestinal disorders (functional dyspepsia and irritable bowel syndrome) without underlying histological changes. It is suggested that the published consensus statements may contradict the basic principles of the evidence-based medicine.

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25(5), 5—12.

В современной гастроэнтерологии наблюдаются, как нам представляется, две ошибочные тенденции: (1) неистребимая приверженность к восприятию взглядов и идей, превалирующих в зарубежных научных публикациях, и стремление рассматривать их как нечто, не подлежащее сомнению и критике, как «истину в последней инстанции» и (2) склонность слепо следовать «модным научным взглядам (веяниям) на многие актуальные гастроэнтерологические проблемы.

Выдающийся российский патолог В. В. Серов (1924—2007) еще в 1992 г. констатировал: «Некоторые принципиальные положения отечественные ученые рассматривают “под гипнозом” зарубежных авторов» [1]. А известный кардиолог Е. И. Чазов (род. 1929 г.) утверждал: «Лучший судья в науке — это время, история медицины все ставит на свое место — настоящее и наносное — “модное”» [2].

Так, по нашему мнению, чрезмерно преувеличена роль инфекции, вызванной *Helicobacter*

pylori (*Hp*), в развитии гастродуоденальных заболеваний. При этом игнорируются множющиеся с каждым годом новые достоверные факты, опровергающие ведущую роль этих бактерий в происхождении таких распространенных гастроэнтерологических заболеваний, как хронический гастрит, язвенная болезнь и рак желудка.

Вызывает принципиальные возражения концепция, декларирующая возможность существования функциональных желудочно-кишечных расстройств без предшествующих им структурных изменений (синдром функциональной гастродуоденальной диспепсии, синдром раздраженной кишки), якобы не имеющих морфологического эквивалента.

Мы считаем недопустимым постоянно практикуемое зарубежными исследователями использование плацебо («пустышки») в клинических исследованиях новых лекарственных средств, не получив от пациентов свободного согласия на эти исследования, желательно — в письменном виде.

Неприемлема для клинициста и подмена нозологического синдромным диагнозом, получившая распространение за рубежом (синдром функциональной диспепсии и синдром раздраженной кишки), и придание последнему статуса окончательного диагноза.

Вызывают неприятие также многочисленные «консенсусы» (согласительные совещания) и составленные на их основе рекомендации по диагностике и лечению, поскольку они противоречат основным принципам медицины, основанной на доказательствах. В частности, можно вспомнить «Маастрихтский консенсус-1—4», посвященный показаниям к эрадикации *Нр* при *Нр*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях, методам диагностики *Нр*-инфекции и ее эрадикационной терапии; «Римский консенсус (критерии)-1—4», регламентирующий диагностику и лечение так называемых функциональных желудочно-кишечных расстройств; «Киотский консенсус», рассматривающий принципы этиологической классификации и морфологические критерии хронического гастрита, и др. Их авторы-составители не считают с тем, что при этом игнорируются такие важные элементы познания, как логика клинического мышления, анализ и синтез клинических фактов; снижается компетентность врача, его гуманность, способность совершенствовать свое искусство врачевания. Врач становится простым техническим исполнителем изложенных рекомендаций, что противоречит основным принципам врачебной деятельности.

Еще в XIX веке известный немецкий философ Людвиг Фейербах (1804—1872) утверждал: «Только тот, кто мыслит, свободен и самостоятелен».

Существуют и другие заблуждения, дискуссионные и спорные проблемы гастроэнтерологии, требующие объективного рассмотрения и решения.

Для прогресса науки дискуссия абсолютно необходима. Нам импонирует высказывание древнегреческого историка Геродота, жившего в V веке до нашей эры, который утверждал: «Если не высказаны противоположные мнения, то не из чего выбрать наилучшее».

Роль *Нр*-инфекции в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта

Начать следует с наиболее актуальной проблемы — роли *Нр*-инфекции в развитии таких заболеваний, как хронический гастрит, язвен-

ная болезнь и рак желудка. Как известно, *Нр* — весьма распространенная грамотрицательная микроаэрофильная бактерия спиралевидной формы, которой инфицировано 35—50% населения Европы и Северной Америки и 90—95% жителей развивающихся стран Азии, Африки и Латинской Америки, — в среднем 60% популяции планеты. *Нр* — это неинвазивный микроорганизм, жизнедеятельность которого ограничена слизистой оболочкой желудка: надэпителиальной слизью, наружной поверхностью однослойного цилиндрического эпителия желудка и отчасти межклеточного пространства.

Важно отметить следующие особенности *Нр*-инфекции: (1) большинство инфицированных *Нр* людей (70%) — это здоровые бактерионосители, часто — на протяжении всей жизни; (2) клинические последствия жизнедеятельности *Нр* в желудке человека в виде различных гастродуоденальных заболеваний наблюдаются только у 1% инфицированных [3]; при колонизации слизистой оболочки желудка *Нр* клиническая симптоматика полностью отсутствует [4, 5]. Эти факты позволили известному российскому микробиологу С. В. Сидоренко высказать следующее суждение: «Широкое распространение *Нр*-инфекции среди лиц без признаков патологии — это весомый аргумент, опровергающий ведущую роль *Helicobacter pylori* в развитии гастродуоденальных заболеваний» [6].

Сторонники концепции о главенствующей роли *Нр* в развитии гастродуоденальной патологии утверждают, будто в желудке у этих бактерий нет конкурентов, а в случае обнаружения других микроорганизмов объявляют их транзитной микрофлорой, не способной колонизировать желудок. Вместе с тем, проведенное нами (при участии микробиологов) изучение микробиоты желудка, выполненное с помощью современных микробиологических методов, полностью опровергает это утверждение. Так, у пациентов с хроническим гастритом в 82,1±7,2% случаев в антральном отделе были выявлены 105 видов микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку желудка, причем доминировали не *Нр*, а стрептококки (52,5±4,4%), стафилококки (23,0±2,1%), энтеробактерии (9,8±2,8%), коринебактерии (9,8±3,0%) и грибы рода *Candida* (19,7±1,7%). *Нр* был обнаружен в 18±3,6% случаев, причем всегда в ассоциации с другой микробиотой [7, 8]. Выделенная из слизистой

оболочки желудка микрофлора обладала, как правило, адгезивностью, в значительной части случаев инвазивностью (в отличие от *Hp*) и патогенными свойствами (45,5±6,7%), в том числе уреазной активностью (27,3±0,6%). Это позволило считать выявленные в желудке микроорганизмы не транзитной, а мукозной микрофлорой (М-микрофлорой) [8], способной обусловить развитие инфекционно-воспалительного процесса в желудке (хронический гастрит).

При язвенной болезни, как было нами установлено, периульцерозную зону колонизируют 93 вида микроорганизмов, которые были выявлены у 90,5% больных. Среди них преобладали стрептококки (57,1±3,1%), *Helicobacter pylori* (52,4±3,0%), грибы рода *Candida* (40,5±1,5%), энтеробактерии (9,5±3,0%), коринебактерии (7,1±2,3%) и др., чаще всего в виде микробных ассоциаций (69,4%). Признаки патогенности установлены у 56,4±6,7% из них [7, 8].

Известные ученые-гастроэнтерологи М. J. Braser и S. Falkov (США) также указывают, что «Помимо *Hp*, в желудке обнаруживают многочисленные другие виды бактерий» [9]. Подтверждают полученные нами данные и отечественные гастроэнтерологи [10].

Таким образом, в желудке у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью определяется не геликобактериоз, а дисбактериоз гастродуоденальной зоны, причем значительная часть выделенной микробиоты обладает патогенными свойствами и может способствовать развитию хронического гастрита и язвенной болезни, наряду с *Hp*, а, весьма вероятно, и без участия *Hp* [11, 12].

Взгляды сторонников концепции о решающей роли *Hp*-инфекции в развитии язвенной болезни наиболее рельефно отражены в многочисленных постулатах D. Y. Graham (США): «Нет *Hp* — нет ЯБ»; «*Hp* — патогенный микроорганизм, который служит главной причиной язвенной болезни»; «Язвенная болезнь должна рассматриваться как местное проявление бактериальной инфекции (*Hp*)»; «Эрадикация *Hp* приводит к полному излечению язвенной болезни»; «Дуоденальная язва — это инфекционный процесс, а антимикробная терапия лечит причину, а не структурный дефект»; «Язвенная болезнь уходит в историю» и др. [13].

Необходимо сразу же сказать, что ни один из приведенных постулатов D. Y. Graham не нашел подтверждения. Так, несмотря на предпринятые

усилия, не удалось доказать этиологическую роль *Hp* при язвенной болезни. Для признания *Hp*, как и любого другого микроорганизма, причиной заболевания необходимо, как известно, его соответствие трем требованиям (условиям) Р. Коха («триада» Коха). Однако *Hp*, как предполагаемый этиологический фактор язвенной болезни, не соответствует двум из них.

Первое требование гласит: «микроб-возбудитель должен быть всегда обнаружен у больного» (в данном случае при язвенной болезни). Однако, как выяснилось, в значительной части случаев язвенная болезнь развивается без всякого участия *Hp*, — это *Hp*-негативные формы болезни, при которых установить присутствие *Hp* в желудке (использовались 2—3 метода диагностики) не удалось [14—18]. *Hp*-негативные формы язвенной болезни встречались с частотой от 20—30 до 50% как при желудочной, так и при дуоденальной локализации язвенного дефекта [14—18]. В США частота язвенной болезни, не ассоциированной с *Hp*, варьируется от 39 до 52%, а в Австралии достигает 45% [3, 19].

Таким образом, постулат D. Y. Graham «Нет *Hp* — нет язвенной болезни» оказался ошибочным. По предложению известного голландского гастроэнтеролога G. Tytgat его заменили на новый — «Нет *Hp* — нет *Hp*-ассоциированной язвенной болезни», признающий существование *Hp*-негативных форм язвенной болезни [20].

Второе требование (условие) «триады» Коха сформулировано следующим образом: «Микроб-возбудитель болезни (*Hp*), выделенный в чистой культуре, при его введении в организм восприимчивого к нему человека должен вызывать у него развитие аналогичного заболевания (язвенной болезни)».

Чтобы доказать этиологическую роль *Hp* при язвенной болезни, В. Marshall ввел в себе в желудок концентрированную суспензию чистой культуры *Hp* (10^9 микробных тел). Через 7—10 дней у него появились типичные клинические симптомы острого гастрита, а не язвенной болезни, которые в скором времени исчезли без каких-либо последствий. Повторные эксперименты с самозаражением культурой *Hp* дали такой же результат [28].

Выдающийся российский патолог И. В. Давыдовский (1887—1968) утверждал, что «Один единственный фактор никогда не может быть всей причиной, — он лишь необходимая часть причины, к тому же не всегда важная»

и «Причина, которая не действует, не есть вовсе причина» [21]. Таким образом, подтвердить этиологическую роль *Hp* при язвенной болезни не удалось. А постулаты D. Y. Graham «*Hp* — патогенный микроорганизм, который служит главной причиной язвенной болезни» и другие оказались ошибочными: этиология язвенной болезни по-прежнему остается неизвестной.

К такому же выводу пришел в конечном итоге и один из наиболее последовательных сторонников этиологического значения *Hp* при язвенной болезни — гастроэнтеролог-морфолог Л. И. Аруин: «Язвенная болезнь — это не “классическая” инфекция: одного инфицирования *Hp* недостаточно для ее возникновения. Всякая попытка обнаружить какой-нибудь один этиологический или патогенетический фактор (решающее звено), ответственный за развитие язвенной болезни, обречена на неудачу» [22].

Уже упоминавшийся американский гастроэнтеролог М. J. Blaser считает, что «Развитие язвенной болезни, ассоциированной с *Hp*, — это не естественный исход взаимодействия человека и микроба, а результат случайного “дисбаланса” между *Hp* и его “хозяином”, несущим в себе определенные, только ему присущие признаки (генетическую предрасположенность к язвенной болезни; особую структуру и реактивность иммунной системы — Я. Ц.). Только при случайном “совпадении” конкретных признаков человека и микроба возможно возникновение условий для развития язвенной болезни. В остальных случаях человек остается здоровым бактерионосителем, или у него развивается хронический гастрит» [23].

Не подтвердился и постулат D. Y. Graham, будто «эрадикация *Hp* приводит к полному излечению язвенной болезни», вследствие чего «язвенная болезнь уходит в историю».

Недавно один из наиболее убежденных последователей концепции о ведущей роли *Hp* в этиологии язвенной болезни в нашей стране (И. В. Маев) в статье, посвященной современным тенденциям в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, вынужден был признать: «Несмотря на уже многолетнюю активную борьбу ... с *Hp*-инфекцией, распространенность язвенной болезни как в нашей стране, так и в большинстве стран мира не снижается. Стабильно высокой (на уровне 10%) остается и частота ее грозных ос-

ложнений (перфорации, пенетрации, кровотечения и др.)» [24].

Следовательно, активная эрадикационная терапия, направленная на уничтожение *Hp* и излечение язвенной болезни, проводившаяся на протяжении 20 лет, оказалась безрезультатной!

Инфекционная концепция происхождения язвенной болезни не может объяснить, почему она развивается только у 12—15% инфицированных *Hp* людей, а язвенный дефект, локализованный в желудке или двенадцатиперстной кишке, самопроизвольно рубцуется без какого-либо лечения через 3—5 недель, несмотря на продолжающуюся контаминацию желудка *Hp*; почему на фоне *Hp*-инфекции регулярно возникают рецидивы язвенной болезни, сменяющиеся ремиссией; почему при язвенной болезни, как правило, образуется одиночный язвенный дефект, а не множественные эрозивно-язвенные повреждения?

Выдающийся терапевт Е. М. Тареев (1895—1986 гг.) с огорчением констатировал: «Инфекционная концепция является постоянно действующим “магнитом”, который отвлекает врачей и крупных ученых от неинфекционного агента» [25].

Мы считаем язвенную болезнь идиопатическим, а не инфекционным заболеванием [26, 27].

Не менее сложна и спорна связь рака желудка с *Hp*-инфекцией. По мнению Р. Correa (США) — одного из наиболее авторитетных ученых, изучающих рак желудка, — развитие его — это многоэтапный и многофакторный процесс, растянутый во времени [29]. Этиология рака желудка до сих пор не установлена. В его развитии принимают участие генетические факторы (наследственная отягощенность), физические (ионизирующая радиация) и многочисленные химические канцерогены. Как известно, Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer — IARC), являющееся подразделением ВОЗ, причислило *Hp* к канцерогенам 1-го класса. Однако доказательств канцерогенного действия *Hp* пока недостаточно.

1. При наличии *Hp*-инфекции в желудке рак желудка развивается только в 1% случаев, причем среди населения Индии и Африки, где инфицированность населения *Hp* достигает 90% и более, рак желудка диагностируют значительно реже, чем у жителей Европы и Северной Америки, у которых колонизация желудка *Hp* не превышает 35—50%.

2. Установлено, что при наличии *Нр*-инфекции в желудке развивается только дистальный (пилороантральный) рак желудка (за углом желудка), а проксимальный (кардиальный) рак не связан с *Нр*-инфекцией. Более того, были представлены веские доказательства, что присутствие *Нр* в антруме желудка, особенно их *cagA*-позитивных штаммов, каким-то образом предотвращает возможность развития кардиального рака желудка, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищевода Барретта (предрака) и аденокарциномы пищевода, выполняя протективную роль [30, 31, 41].

3. *Нр* непосредственно не участвуют в развитии рака желудка, не вырабатывают мутагенных и канцерогенных веществ [32], поэтому их нельзя рассматривать в качестве канцерогена. Возможно, *Нр* являются коканцерогенами, но и это требует доказательств.

4. Утверждение, будто существует определенная последовательность (этапность) в развитии рака желудка (неатрофический хронический гастрит — атрофический гастрит — кишечная метаплазия — эпителиальная дисплазия — рак желудка [29]) в последнее время было опровергнуто. Так, на рабочем совещании Европейской группы по изучению *Нр*-инфекции (EHSG), проходившем в городе Любляна (2012 г.), в двух докладах были представлены доказательства того, что рак желудка может развиваться и при отсутствии атрофического процесса в желудке. М. Varbanova и соавт. показали, что наличие рака желудка не коррелирует с выраженностью атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка по системе OLGA, а М. Leia и соавт. установили, что в большинстве случаев рак желудка сопровождается нормальным уровнем пепсиногена-1 и -2 в крови, что свидетельствует об отсутствии атрофического процесса в слизистой оболочке желудка [33]. Таким образом, атрофический хронический гастрит, как этап развития рака желудка, по-видимому, не является обязательным.

5. В 10% случаев рак желудка развивается без всякого участия *Нр*: у больных с аутоиммунным фундальным атрофическим хроническим гастритом (типа А), который в 40% случаев ассоциирован с мегалобластной анемией, а также в случаях генетической нестабильности и наличия генных ошибок.

6. Роль *Нр* в развитии рака желудка удалось подтвердить только эпидемиологическими

исследованиями, в связи с чем Th. Rokkas высказал мнение, что «*Взаимосвязь между инфекцией Нр и последующим развитием рака желудка остается неясным эпидемиологическим парадоксом*» [34]. Кстати, ведущие российские хирурги-гастроэнтерологи (А. Ф. Чернусов и др.) не признают значения *Нр*-инфекции в развитии рака желудка [35].

7. Авторы-составители «Маастрихтских консенсусов» (МК-1-4, 1996—2010 гг.) по существу монополизировали право определять показания к эрадикации *Нр* и методику эрадикационной терапии, провозгласив стратегию на тотальную ликвидацию *Нр* (test and treat strategy: выявлять и уничтожать!), что научно бездоказательно и практически неосуществимо.

Эта стратегия соответствует еще одному постулату D. Y. Graham, угрожающему по звучанию и ошибочному по содержанию: «*Хороший Нр — только мертвый Нр*». Практическое осуществление подобной стратегии стало главной причиной нарастающей из года в год резистентности *Нр* к эрадикационной терапии, которая уже достигла критического уровня, а также появления (селекции) цитотоксических штаммов *Нр*, которые приобрели «островок патогенности» (pathogenicity-associated island — PAI), расположенный на участке хромосомной ДНК. Полагают, что он появился на поздней стадии их эволюции в результате горизонтальной передачи от какого-то другого микроба [3, 6]. В «островке патогенности» было установлено наличие генов цитотоксичности — *cagA*, *vacA*, *iceA*, *babA*. Сразу же после обнаружения «островка патогенности» были предприняты многочисленные попытки выявить цитотоксические штаммы *Нр*, ответственные за развитие конкретных гастроудоденальных заболеваний (язвенной болезни, рака желудка и др.), но все они оказались тщетными: «ульцерогенных», «канцерогенных» и т. п. штаммов *Нр* не существует.

Авторитетный американский гастроэнтеролог М. J. Blaser считает, что «*Между человеком и Нр существует своеобразный гомеостаз: пока их не пытаются уничтожить, они не вредят своему “хозяину” (человеку)*» [36]; «*В зависимости от обстоятельств Нр могут вести себя как комменсалы или даже как симбионты, являясь компонентом нормальной микрофлоры желудка, но в определенных условиях могут выступить и в качестве патогена*» [37, 38].

8. Необоснованно, без достаточных научных доказательств были расширены показания для эрадикации *Hp* за счет больных ГЭРБ, синдромом функциональной диспепсии и НПВП-гастрита («гастропатии») и даже здоровых-бактерионосителей («по желанию пациента»), возложив решение вопроса об эрадикации *Hp* на людей, не имеющих медицинского образования, что недопустимо. Произвольно установив низкий рубеж эффективности эрадикационной терапии (80%), допускающий «выживание» до 20% *Hp*, авторы-составители «МК» создали условия для распространения резистентных штаммов этих бактерий и селекции их цитотоксических штаммов.

Только в последнем пересмотре «МК-4» (Флоренция, 2010 г.) были, наконец, сделаны вынужденные признания:

1. «При синдроме функциональной диспепсии эрадикация *Hp* вызывает полное и длительное устранение симптомов у 1 из 12 пациентов» (т. е. 8,3%). А в «Римских критериях-3» указано, что применение плацебо при синдроме функциональной диспепсии эффективно в 20—40% случаев!

2. «*Hp* не влияют на тяжесть и частоту симптомов и эффективность лечения при ГЭРБ, а эпидемиологические исследования демонстрируют отрицательную корреляцию между распространением *Hp* и развитием ГЭРБ и аденокарциномы пищевода», т. е. эрадикация *Hp* приводит к учащению ГЭРБ и аденокарциномы пищевода!

3. «*Hp*-инфекция не устраняет риска язвообразования в гастродуоденальной зоне при приеме НПВН».

4. «Пока недостаточно доказательств ассоциации *Hp* с другими (внежелудочными) заболеваниями, включая сердечно-сосудистые и неврологические».

5. После эрадикации *Hp* улучшаются функциональные возможности тела желудка, но насколько это связано с регрессом атрофии остается спорным. Убедительных доказательств, что эрадикация *Hp* ведет к регрессу кишечной метаплазии, пока не получено [39, 40].

Несмотря на эти вынужденные признания в «МК-4» по-прежнему сохраняется рекомендация проводить эрадикацию *Hp* при синдроме функциональной диспепсии, ГЭРБ и НПВП-гастрите («гастропатии») [39].

В одной из недавних публикаций М. J. Blaser и S. Falkow высказали весьма разумную мысль:

после эрадикации *Hp* нельзя исключить того, что освободившуюся «нишу» (желудок) колонизируют другие бактерии, которые благодаря селекции окажутся более вирулентными, чем *Hp* [9].

Все чаще стали публиковаться исследования, в которых доказывалось, что после эрадикации *Hp* отмечается учащение не только ГЭРБ, пищевода Барретта (предрак) и аденокарциномы пищевода, но и бронхиальной астмы, ожирения и кожных аллергических заболеваний, особенно у детей [41, 42]. Эти исследования позволили М. J. Blaser выступить на одной из последних гастроэнтерологических недель в США (2014 г.) с докладом, красноречиво озаглавленным: «*Helicobacter pylori*: друг или враг?» и высказать суждение, что: «Существует определенный баланс между негативным и позитивным действием *Hp* на человека» [43].

Мы считаем присуждение Нобелевской премии по медицине «первооткрывателям» *Helicobacter pylori* В. J. Marshall и J. R. Warren ошибкой Нобелевского комитета, которые случались и раньше [27]. В свое время Нобелевский комитет не отметил Нобелевской премией таких выдающихся ученых, как Ганса Селье, открывшего общий адаптационный синдром, который объясняет сущность биологической концепции (феномена) стресса и дистресса; А. М. Уголева, доказавшего существование пристеночного (мембранного, контактного) пищеварения в тонкой кишке и раскрывшего его физиологический механизм, а также выдвинувшего концепцию (теорию) функциональных блоков; Кристиана Бернарда, впервые осуществившего успешную трансплантацию донорского сердца... На фоне этих выдающихся достижений, ставших вехой в истории медицины, обнаружение в желудке *Helicobacter pylori* — неинвазивной низковирулентной бактерии, жизнедеятельность которой ограничена желудочным компарментом, выглядит более, чем скромным событием [44].

Концепция функциональных желудочно-кишечных расстройств

Концепция функциональных желудочно-кишечных расстройств — синдрома функциональной гастродуоденальной диспепсии и синдрома раздраженной кишки, протекающих без морфологического субстрата, была предложена в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме (Италия). Тогда же был создан

постоянно действующий комитет по их изучению под председательством D. A. Drossman (США). В 1994 г. были впервые опубликованы рекомендации этого комитета по диагностике и лечению функциональных желудочно-кишечных расстройств, которые получили известность как «Римские критерии». В 2016 году был представлен 4-й, пересмотренный, вариант этих критериев [45].

С самого начала появления этой концепции ведущие российские патологи Д. С. Саркисов (1924—2000) и В. В. Серов выступили с ее бескомпромиссной критикой, отстаивая единство структуры и функции. Д. С. Саркисов, в частности, писал: *«Всегда можно обнаружить морфологические изменения, соответствующие тонким и динамичным изменениям функций»* [46]. Ими было доказано, что с помощью электронной микроскопии, гистохимического, молекулярно-биологического и генетического исследований при всех так называемых «функциональных» заболеваниях и синдромах можно установить изменения клеточных мембран, ядерных и цитоплазматических органелл, рецепторного аппарата и т. п.

Еще задолго до публикации «Римских критериев» выдающийся отечественный клиницист и ученый В. Х. Василенко (1897—1987) писал: *«Для понимания болезни классификация заболеваний должна базироваться не только на выявленных морфологических изменениях организма, но и на убеждении, что нарушения структуры обнаруживаются раньше, чем клинические и функциональные проявления болезни»* [47]. Хорошо известен и его блестящий по форме и содержанию афоризм: *«Функция без структуры невысказима, а структура без функции бессмысленна»* [48].

В разные годы мы в своих публикациях отстаивали позицию, что при функциональных расстройствах пищеварительного тракта всегда может быть обнаружен их структурный эквивалент [49—53]. В 1998 г. в рамках ежегодной Российской гастроэнтерологической недели был проведен «круглый стол», посвященный синдрому раздраженной кишки, стенограмма которого была опубликована в 1999 г. [54]. Закрывая дискуссию, председательствующий (В. Т. Ивашкин) сказал буквально следующее: *«Д. С. Саркисова, как морфолога, отличает философский подход, а его тонкие замечания сохраняют свежесть мысли в течение мно-*

гих лет. Я думаю, что морфологическая основа синдрома раздраженной кишки рано или поздно всплывет» [54]. Это событие произошло в 2015 г. В журнальной статье с участием академика РАН В. Т. Ивашкина было указано: *«В настоящее время все большее внимание уделяется изучению воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника при синдроме раздраженной кишки, развивающихся вследствие нарушений барьерной функции кишки и цитокинового дисбаланса... Новые данные о патогенезе синдрома раздраженной кишки закономерно приведут к включению в схему его лечения препаратов, обладающих противовоспалительной активностью (глюкокортикоиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты и др.)»* [55].

Было установлено, что именно воспалительный процесс в кишечнике и иммунная дисрегуляция лежат в основе не только постинфекционных форм синдрома раздраженной кишки, но и форм заболевания без предшествующего инфекционного процесса. Наличие воспалительного процесса в кишечнике при синдроме раздраженной кишки подтверждается не только морфологическими исследованиями, но и повышением содержания фекального кальпротектина — кальцийсвязывающего протеина, который указывает на активный воспалительный процесс в кишечнике [56—58]. Кроме того, у больных с синдромом раздраженной кишки установлен повышенный уровень провоспалительных цитокинов в крови (интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, α -фактора некроза опухоли) [58].

В «Римских критериях 1—3» авторы-составители настаивали на необходимости дифференциальной диагностики между синдромом функциональной гастродуоденальной диспепсии, синдромом раздраженной кишки и различными органическими заболеваниями желудка и кишечника. В «Римских критериях 4» (2016) они же (по-видимому, чтобы «сохранить лицо») утверждают, будто термин «функциональный» вовсе не означает отсутствие органических (морфологических) изменений в желудке и кишечнике (?).

При синдроме функциональной гастродуоденальной диспепсии, как известно, при перечислении органических гастродуоденальных заболеваний, исключая этот диагноз, не упоминается хронический гастрит. Утверждается, что хронический гастрит — это морфологический диагноз, при котором всегда отсутствует

клиническая симптоматика, а при появлении диспепсического и болевого синдромов считается возможным диагностировать «хронический гастрит с синдромом функциональной диспепсии», объединяя в одном диагнозе органический процесс в желудке с функциональным синдромом [45].

Гастроэнтерологи, в течение многих лет изучающие проблему хронического гастрита, убеждены, что, по меньшей мере, в 50% случаев он протекает с болевым синдромом (*gastritis dolorosa*), возникающим в связи с гипердискинезом (антральный неатрофический хронический гастрит), а также с диспепсическими явлениями (атрофический фундальный или тотальный хронический гастрит) [59—62].

В связи с изложенным мы полагаем, что концепция о возможности существования функциональных желудочно-кишечных расстройств без структурного эквивалента исчерпала себя и потерпела полное фиаско. Поэтому публикация «Римских критериев 4» (2016) является излишней.

В последние 20 лет появилась порочная практика: вместо нозологического диагноза стали использовать (вслед за зарубежными гастроэнтерологами) синдромные диагнозы (синдром функциональной гастродуоденальной диспепсии и синдром раздраженной кишки), которые позиционируются как окончательные. С «нозологизацией» клинических синдромов согласиться, конечно, невозможно.

Выдающийся российский клиницист М. П. Кончаловский (1875—1942) писал: «В диагнозе мы различаем три этапа: первый этап — синдромный диагноз, второй этап — патогенетический диагноз и, наконец, третий этап — нозологический (этиологический) диагноз» [63]. Очевидно, что синдромный диагноз — это только промежуточный этап на пути к нозологическому диагнозу. В. Х. Василенко был убежден в том, что «Синдромные диагнозы уведут нас от сути заболевания» [47]. Еще более категоричен был другой известный клиницист — И. А. Кассирский (1898—1971): «Некоторые пытаются прятать свое неумение разобраться в подлинной нозологии за синдромной диагностикой» [64]. А такой авторитетный патолог, как Д. С. Саркисов считал, что «Синдромный диагноз — это диагноз незнания» [65].

Несоблюдение нозологического принципа в диагностике соматических заболеваний приводит к уменьшению значимости таких понятий, как эти-

ология, патогенез, типовая клиническая симптоматика и исходы конкретной болезни, их воспроизводимость (повторяемость), стереотипность.

Известный патолог В. В. Серов подчеркивал: «Синдром — понятие патогенетическое, а нозология — этиологическое. Синдромов около 1,5 тысяч, а нозологических единиц, патогенез которых обеспечивается этими синдромами, более 20 тысяч» [48].

Не менее ущербны попытки подменить этиологию конкретного заболевания «факторами риска», или «предикторами болезни», что способствует «размыванию» ведущей роли этиологии в происхождении болезней, поскольку длинный перечень факторов риска не может заменить этиологию заболевания [66].

Мы считаем неприемлемым использовать при клинических испытаниях новых лекарственных средств плацебо («пустышку»), что стало традиционным для зарубежных исследователей, поскольку это нарушает этические нормы врачебной деятельности и является негуманным: больной, получающий плацебо, не подозревает, что его не лечат, а только имитируют лечение. Кроме того, гораздо убедительнее установить, что новое лекарственное средство лучше аналогичного, уже существующего препарата, а не «пустышки».

Основатель клинической фармакологии в нашей стране, известный клиницист Б. Е. Вотчал (1895—1971) считал, что «При выделении контрольной группы больных, получающих плацебо («пустышку»), мы обманываем больного, — не лечим его, только делаем вид, что лечим» [67]. Необходимо отметить, что «Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации» требует соблюдения следующих условий.

1. Потенциальную эффективность, риск и неудобство (побочные эффекты и др. — Я. Ц.) нового метода лечения сравнивают с преимуществами лучших из существующих терапевтических средств.

2. При любых исследованиях с участием людей пациент должен быть соответствующим образом информирован о целях, методах исследования, возможном риске и неудобствах. Врач, проводящий исследование, должен получить от участника информированное согласие, желательно в письменном виде [68].

Комментарии, как говорится, излишни. Тем не менее, обозначенные в декларации

требования постоянно игнорируются зарубежными исследователями.

В публикуемых журнальных статьях, устных выступлениях (докладах) нередко приходится сталкиваться с неряшливостью стиля, неумением логически правильно выстроить фразу, найти точные слова для выражения своих мыслей, с неудачной терминологией (например, «дисфункциональные расстройства» билиарного тракта — это тавтология). В. Х. Василенко был убежден, что «Точная терминология (*cleritas defitionis*) характеризует уровень науки и безусловно необходима для взаимопонимания», а «отсутствие точной терминологии недостойно науки» [47]. Так, например, мы считаем безграмотным использование термина «этиопатогенез». Этим терминологическим «гибридом» (или «кентавром») злоупотребляют не только практические врачи, но и ученые в своих публикациях [71]. «Этиология», как известно, — это учение о причине болезни, о ее сущности, а термин «патогенез» отражает внутренний механизм развития патологического процесса. У этих терминов различное содержание, а объединять их нельзя. Академический «Энциклопедический словарь медицинских терминов» (под ред. Б. В. Петровского) аттестует термин этиопатогенез, как «несостоятельный термин, использование которого способствует смешению понятий причины и следствия в патологии» [70].

Неприемлем и термин «-патия» (энтеропатия, колонопатия, НПВП-гастропатия и др.), поскольку он неконкретен, не отражает характера патологического процесса (воспалительный, опухолевый и т. п.). О термине «-патия» недвусмысленно высказался известный патолог В. В. Серов: «Термин “-патия” — это пристанище незнания и непонимания» [1].

Примеров использования неудачных и ошибочных медицинских терминов великое множество, но мы ограничимся только двумя приведенными примерами. Интересующихся проблемами медицинской терминологии мы отсылаем к нашим публикациям прежних лет [71—74].

Завершая статью о заблуждениях современной гастроэнтерологии, хочу сослаться на слова удивительного и мудрого человека, выдающегося клинициста и ученого В. Х. Василенко, обладавшего энциклопедическими знаниями и философским складом ума: «То, что не подвергалось сомнению и критике, рано считать достоверным и доказанным» [47].

1. Серов В. В. *Общепатологические подходы познания болезни*. Саратов, 1992.
2. Чазов Е. И. *Прекрасная цель*. Знамя, 1984; 3: 175.
3. Исаков В. А., Домарадский И. В. *Хеликобактериоз*. Москва, 2003.
4. Blaser M. J. *Ecology of Helicobacter pylori in the human stomach*. *J. Clin. Invest.* 1997; 100(4): 759—62.
5. Щербakov П. Л. *Эпидемиология инфекции Helicobacter pylori*. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол.* 1999; 2: 8—11.
6. Сидоренко С. В. *Диагностика и лечение инфекций, вызываемых Helicobacter pylori*. В кн.: *Инфекции в амбулаторной практике*. Москва, 2002: 125—40.
7. Циммерман Я. С., Захарова Ю. А., Ведерников В. Е. *Микрофлора слизистой оболочки желудка, ее свойства и роль в развитии острого и хронического гастрита*. *Клин. медицина*. 2012; 11: 41—6.
8. Циммерман Я. С., Захарова Ю. А., Ведерников В. Е. *Сравнительная оценка диагностических тестов определения Helicobacter pylori и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни*. *Клин. медицина*. 2013; 4: 42—8.
9. Blaser M. J., Falkow S. *Исчезающая микробиота*. *Пер. с англ. Клин. фармакол. тер.* 2014; 4: 7—16.
10. Чернин В. В., Червинец В. М., Базлов С. Н. *Место Helicobacter pylori в нормомикробиозе и дисбактериозе мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны, развитии язвенной болезни, хронического гастрита и эзофагита*. *Экспер. клин. гастроэнтерол.* 2016; 2: 79—86.
11. Циммерман Я. С. *Проблема хронического гастрита*. *Клин. медицина*. 2008; 5: 13—21.
12. Циммерман Я. С. *Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения*. *Клин. медицина*. 2012. 8: 11—8.
13. Graham D. Y. *Campylobacter pylori and peptic ulcer disease*. *Gastroenterology*. 1989; 96: 615—25.
14. Laine L., Hopkins R., Gerardi L. *Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United State been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials*. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93(9): 1409—15.
15. Moucci G., di Battista R., Abbati C., et al. *Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori — negative peptic ulcer: A multicenter study*. *J. Clin. Gastroenterol.* 2000; 31: 42—7.
16. Bytzer R., Torgler P. S. *Helicobacter pylori — negative duodenal ulcers: Prevalence clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-year follow-up*. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 1409—15.
17. Минушкин О. Н., Аронова О. В. *Современный взгляд на эрадикацию Helicobacter pylori*. *Практикующий врач*. 2002; 1: 52—4.
18. Баранская Е. К. *Язвенная болезнь и инфекция Helicobacter pylori*. *Русс. мед. журн.* 2000; 1: 8—14.
19. Авраменко А. А., Гоженко А. И. *Хеликобактериоз*. Николаев, 2007.
20. Tytgat G. N. J. *No Helicobacter pylori, no Helicobacter pylori-associated peptic ulcer disease*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9 (Suppl. 1): 39—42.
21. Давыдовский И. В. *Проблема причинности в медицине*. *Этиология*. Москва, 1962.
22. Аруин Л. И. *Helicobacter pylori в этиологии и патогенезе язвенной болезни*. *Матер. 7-й сессии Россий-*

- ской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Н. Новгород. 1998: 6—9.
23. Blaser M. J. *Helicobacter pylori* and gastric disease. *Brit. Med. J.* 1998; 316: 1507—10.
24. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Н. Г., Андреев Д. Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол.* 2012; 4: 17—27.
25. Мухин Н. А. Некоторые клинические аспекты проблемы этиологии внутренних болезней. *Клин. медицина.* 2000; 8: 7—11.
26. Циммерман Я. С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы. *Клин. медицина.* 2006; 3: 9—19.
27. Циммерман Я. С. Антибактериальная терапия и ее влияние на эндозкологическую систему «макроорганизм — эндосимбионтные бактерии» (на примере *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний). *Клин. фармакол. тер.* 2015; 24(2): 5—12.
28. Morris A., Nicholson J. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* cause gastritis and raised fasting gastric pH. *Am. J. Gastroenterol.* 1987; 82(3): 192—9.
29. Correa P. Human gastric cancerogenesis: A multistep and multifactorial process. *First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res.* 1992; 52: 6735—40.
30. Vaezi M. F., Falk G. W., Peek R. M., et al. *CagA*-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 2206—11.
31. Hansen S., Melby K. K., Aase S., et al. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999; 34: 353—60.
32. Суппонен П., Сеппола К. Гастрит — атрофический гастрит — кишечная метаплазия — рак желудка: обратима ли эта последовательность? *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол.* 1999; 2: 30—5.
33. Шептулин А. А. Обсуждение докладов рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (Любляна, 2012). *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол.* 2013; 3: 85—8.
34. Роккас Ф. (Rokkas Th.). Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка: современные доказательства. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол.* 2012; 3: 66—70.
35. Циммерман Я. С. Рак желудка: современный взгляд на проблему. *Вестник хир. гастроэнтерол.* 2011; 2: 77—88.
36. Blaser M. J. Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. *J. Infect. Dis.* 1999; 179(6): 1523—30.
37. Blaser M. J. Cost of commensalism (state of the art lecture). In: 6-th United European Gastroenterology Week. 1997.
38. Blaser M. J. *Helicobacter pylori* are indigenous to the human stomach: Duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Gut.* 1998; 43: 721—7.
39. Malfentheiner P., Megraud F., O'Morain C. European Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht-4. Florence consensus Report. *Gut.* 2010; 61(5): 646—64.
40. Циммерман Я. С. «Маастрихтский консенсус-4»: основные положения и комментарии к ним. *Клин. медицина.* 2012; 9: 28—34.
41. Peel A. M., Blaser M. J. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nature Rev. Cancer.* 2002; 2: 27—8.
42. Chen Y., Blaser M. J. Inverse associated of *Helicobacter pylori* with asthma and allergies. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 821—7.
43. Blaser M. J. *Helicobacter pylori*: balance and imbalance. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 10: 15—8.
44. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные заболевания и *Helicobacter pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы. *Клин. медицина* 2009; 5: 9—15.
45. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome-III process. *Gastroenterology.* 2006; 130(5): 1377—90.
46. Саркисов Д. С. Следует, наконец, отказаться от понятия «функциональная болезнь», «функциональная патология». *Клин. медицина.* 1998; 3: 64—5.
47. Василенко В. Х. Введение в клинику внутренних болезней. Москва, 1985.
48. Серов В. В. Общая патология — теория клинической медицины. *Клин. медицина.* 1998; 10: 4—6.
49. Циммерман Я. С. Синдром функциональной (неязвенной) диспепсии: современные представления, спорные и нерешенные вопросы. *Клин. медицина.* 2004; 5: 16—22.
50. Циммерман Я. С. «Римские критерии-III» и синдромом функциональной (гастродуоденальной) диспепсии. *Клин. медицина.* 2008; 4: 59—66.
51. Циммерман Я. С. Синдром функциональной диспепсии и/или хронический гастрит? *Клин. медицина.* 2013; 3: 8—15.
52. Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: современные представления, спорные и нерешенные вопросы. *Экспер. клин. гастроэнтерол.* 2003; 6: 124—32.
53. Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: какова его истинная сущность? *Клин. медицина.* 2014; 7: 19—29.
54. Диагностика и лечение синдрома раздраженной кишки (Материалы «круглого стола»). *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол.* 1999; 2: 61—71.
55. Полуэктова Е. А., Кучумова С. Ю., Ивашкин В. Т. Применение комбинированного препарата альверина цитрата и симетикона в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол.* 2012; 4: 38—47.
56. Lashner B. A. Clinical research advances in ulcerative colitis. *Medscape Conference Coverage based on selected sessions at the 66-th Annual Scientific Meeting. Las Vegas, 2001.*
57. Tibble J. Faecal calprotectin and faecal mysterious blood is tested in diagnosis colorectal carcinoma and adenoma. *Gut.* 2001; 49: 402—8.
58. Шептулин А. А., Визе-Хрипунова М. Л. Новое в этиологии и патогенезе синдрома раздраженного кишечника. *Клин. медицина.* 2016; 2: 92—6.
59. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993.
60. Циммерман Я. С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь, 2000.
61. Чернин В. В. Хронический гастрит. Тверь, 2006.

62. Шептулин А. А. Механизмы возникновения и современные принципы лечения диспепсических расстройств у больных хроническим гастритом. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол.* 1999; 4: 30—4.

63. Кончаловский М. П. Избранные труды: «О клинических синдромах в научно-исследовательской работе в клиниках и больницах». Москва, 1961: 52—61.

64. Кассирский И. А. О врачевании (проблемы и раздумья). Москва, 1970.

65. Саркисов Д. С. Некоторые особенности развития медико-биологических наук в последние столетия. *Клин. медицина.* 2002; 7: 4—8.

66. Лешинский Л. А., Димов А. С. «Факторы риска» (критика этого понятия и предложения к классификации). *Клин. медицина.* 1982; 8: 107—11.

67. Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. Москва, 1965.

68. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. *Клин. фармакол. тер.* 1997; 6(3): 63—4.

69. Винокурова Л. В., Дроздов В. К., Ткаченко Е. В. и др. Этиопатогенез повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите. *Вестн. клуба панкреатол.* 2010; 1: 44—6.

70. Энциклопедический словарь медицинских терминов: в 3 т. (под ред. Б. В. Петровского). Москва, 1984; 3: 337.

71. Циммерман Я. С. Терминологические проблемы гастроэнтерологии. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол.* 1996; 4: 6—10.

72. Циммерман Я. С. Терминологические проблемы в кардиологии и других разделах медицины. *Клин. медицина.* 1998; 3: 58—62.

73. Циммерман Я. С. «Западноевропейизмы» и их место в современной русской медицинской терминологии, другие спорные терминологические проблемы. *Клин. медицина.* 2000; 1: 59—63.

74. Циммерман Я. С. Медицинские термины и их связь с искусством и литературой. *Клин. медицина.* 1998; 1: 67—70.

Комментарий редакции

О плацебо в клинических исследованиях

Прекрасная статья Якова Сауловича Циммермана, посвященная проблемам современной гастроэнтерологии (роль *H. pylori* в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта, показания к эрадикационной терапии, так называемые функциональные желудочно-кишечные нарушения и др.), несомненно, должна вызвать интерес у читателей, а со многими суждениями автора трудно не согласиться. В то же время высказанное мнение по поводу применения плацебо в клинических исследованиях представляется спорным.

Хотя полностью исключить нарушение этических принципов при проведении многочисленных клинических исследованиях трудно, тем не менее в международных испытаниях, в которых активное участие принимают российские исследователи, они соблюдаются очень строго. Перед включением в любое клиническое исследование все пациенты подписывают информированное согласие, в котором подробно обсуждаются процедуры, возможные неудобства и потенциальные нежелательные последствия участия в нем. Текст информированного согласия должен быть одобрен этическими комитетами всех исследовательских центров. Наличие информированного согласия и правильность его оформления проверяются монитором исследования, а также во время аудитов спонсора или инспекций регуляторных органов. Отсутствие подписанного согласия относится к серьезным нарушениям протокола.

Наличие группы плацебо в контролируемом исследовании позволяет наиболее надежно оценить эффективность нового лекарственного препарата, поэтому отказаться от применения плацебо при изучении лекарственных средств сложно, хотя выделение такой группы и выглядит не совсем этичным. Однако следует подчеркнуть, что, во-первых, пациент, принимающий участие в плацебоконтролируемом исследовании, знает о том, что ему может быть назначено плацебо, а во-вторых, сегодня плацебо обычно назначают на фоне стандартной терапии. Таким образом, все пациенты, включенные в исследование, получают лечение, которое считается эффективным. Одно плацебо пациентам назначают только в тех случаях, когда стандартных препаратов для лечения соответствующего заболевания не существует. Очевидно, что в подобной ситуации избежать применения плацебо невозможно. Следует отметить, что в случае подтверждения эффективности и безопасности исследуемого препарата пациентам группы плацебо часто им предоставляется возможность бесплатного лечения после завершения двойного слепого исследования (иногда до тех пор, пока соответствующий препарат не будет зарегистрирован).

Таким образом, плацебоконтролируемые исследования представляются оправданными во многих клинических ситуациях, хотя необходимость строгого соблюдения этических принципов и интересов пациентов, конечно, не вызывает никакого сомнения.

Опубликовано в журнале «Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25(5): 5—13».

www.clinpharm-journal.ru

Печатается с разрешения главного редактора акад. РАН, профессора В. С. Моисеева.

¹Д. В. ОКУНЦЕВ, ²Н. И. КРУТИЛИНА

ОСТРЫЙ ЛУЧЕВОЙ ДЕРМАТИТ У ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Гомель, Беларусь,
²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Почти у всех женщин, получающих комбинированное лечение рака молочной железы с послеоперационной лучевой терапией, в той или иной степени развивается острый лучевой дерматит. Однако информации о современных подходах к его профилактике и лечению недостаточно. Авторы, изучив доступную литературу, обобщили основные сведения о патогенезе, времени появления, тяжести клинической картины, а также методах профилактики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, лучевой дерматит.

Almost at all women receiving combined treatment for breast cancer applying beam therapy, radiation dermatitis of some extent develops. However, the information on modern approaches to the radiation dermatitis preventive maintenance and treatment is insufficient. The authors have tried to generalize the available literature relating to the pathogenesis development, time of occurrence and clinical picture severity as well as methods of the radiation dermatitis preventive maintenance and strategy of treatment.

Key words: breast cancer, beam therapy, radiation dermatitis.

HEALTHCARE. 2018; 10: 27—37.

ACUTE RADIATION DERMATITIS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

D. V. Okuntsev, N. I. Krutilina

Огромный интерес к проблеме рака молочной железы (РМЖ) объясняется тем, что данное заболевание является одним из распространенных видов опухолей у женщин в большинстве экономически развитых стран мира и служит частой причиной смерти женщин среднего возраста. В 2014 г. в Республике Беларусь РМЖ составил 17,6% среди всех злокачественных новообразований у женского населения. За 1990—2014 гг. грубые интенсивные показатели заболеваемости (на 100 000 женского населения) увеличились в 2 раза — с 39,2 до 80,1. По сравнению с 1990 г. число вновь выявленных заболеваний возросло на 91% и у более 75% пациенток диагностирован РМЖ на ранних стадиях заболевания, что составило 4058 случаев в 2014 г. [1].

Как при органосохраняющем лечении, так и после мастэктомии значительная доля пациенток получают комбинированное лечение с использованием дистанционной лучевой терапии (ЛТ) с целью уменьшения риска локорегионарных рецидивов и увеличения выживаемости [2, 3]. ЛТ с использованием стандартного режима фракционирования в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр всегда в большей или меньшей степени сопровождается повреждением кожи, которое приводит к развитию острого лучевого дерматита (ОЛД) [4, 5].

Следует отметить, что при лечении РМЖ, особенно I и II стадии, стали более широко выполнять органосохраняющие операции, которые составляют 20—28% от числа всех хирургических вмешательств по поводу РМЖ. Поэтому на первый план выходит не только улучшение отдаленных результатов комбинированного лечения РМЖ, но и обеспечение высокого качества жизни женщин за счет косметических выгод и минимизации риска как острых, так и поздних лучевых повреждений, в том числе кожи [5].

В начале 1900-х гг. фактически с момента использования радиации в онкологии эффекты ионизирующего излучения в коже были признаны самым важным фактором, ограничивающим дозу [5]. С этого времени началась разработка и изучение методов снижения риска радиационно-индуцированных кожных реакций. Одним из самых ранних является метод Готтвальда Шварца (Gottwald Schwarz), опубликованный в 1909 г. В этой работе автор показал, что степень выраженности ОЛД может быть уменьшена путем прямого механического давления на кожу во время облучения [6].

Последующие результаты радиобиологических исследований, которые впервые опубликованы Regaud, Coutard, Reisner, Quimby и другими авторами, убедительно доказали, что если доза излучения подводится к опухоли

относительно малыми ежедневными дозами (фракционированное облучение) вместо единственной большой дозы, острые и поздние последствия облучения в коже и других окружающих нормальных тканях значительно менее выражены [5]. Более глубокое изучение механизмов репарации нормальных тканей по сравнению с опухолью привело к пониманию преимуществ фракционированного облучения, заключающихся в расширении терапевтического интервала за счет более быстрого восстановления повреждений нормальной ткани при накоплении повреждений в опухолевой клетке. Исторически врачи использовали кожу для измерения степени радиационного воздействия: термином «эритемная доза» определяли самую низкую пороговую дозу облучения, вызывающую эритему на открытой коже предплечья [7].

Внедрение в 1950-е гг. линейных ускорителей явилось основным достижением в радиационной онкологии. В более ранние годы использовали ортовольтное рентгеновское излучение с максимальным поглощением дозы в поверхностных слоях кожи пациента. Напротив, с применением кобальта-60 (с энергией 1,25 МВ) и линейных ускорителей, генерирующих фотоны высокой энергии (≥ 4 МВ), был достигнут «щадающий кожу» феномен, поскольку такое излучение меньше поглощается в коже. Фактически фотоны высокой энергии имеют максимум поглощенной дозы на глубине от нескольких миллиметров (кобальт-60) до нескольких сантиметров (≥ 4 —6 МВ) ниже поверхности кожи. При увеличении энергии излучения глубина максимума поглощенной дозы также увеличивается [8].

Несмотря на эти достижения в понимании физической природы ионизирующих излучений и радиобиологических эффектов его воздействия на нормальную ткань, ОЛД остается одной из наиболее распространенных реакций при современной ЛТ.

Анатомия и функции кожи

Кожа состоит из поверхностного эпидермиса и более глубокой дермы, которые неодинаково реагируют на облучение. Первичная функция кожи, особенно эпидермиса, состоит в обеспечении защитного барьера для тела от физических, химических, инфекционных агентов, а также терморегуляции.

Самый глубокий слой эпидермиса — базальный располагается на базальной мембране и

представляет собой один ряд клеток призматического эпителия (базальные кератиноциты), которые постоянно делятся и постепенно дифференцируются в более поверхностные слои. Цикл развития кератиноцитов и их конечная трансформация в роговой слой эпидермиса занимают приблизительно 2 нед, и в конечном счете они образуют безъядерный плотный слой кератина. Дополнительно в эпидермисе имеются меланоциты и клетки Лангерганса [9].

Дерма, расположенная глубже базальной мембраны эпидермиса, представляет собой соединительную ткань и является структурным каркасом кожи, придавая ей прочность и эластичность. Дерма включает кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания, волосяные фолликулы, потовые и сальные железы, а также каркас из эластических, коллагеновых и гладкомышечных волокон.

Богатая сосудистая сеть и лимфатические сосуды обеспечивают питание и дыхание дермы и прилежащего эпидермиса. Иммуноциты, такие как макрофаги и кожные дендритные клетки, отвечают за нейтрализацию чужеродных антигенов и играют важную роль в заживлении травм кожи. Нарушение нормальной функции кожи может привести к потере баланса электролитов и жидкости, повреждению более глубоких тканей химическими агентами, канцерогенными веществами и бактериями, а также нарушению регуляции температуры тела [9].

Патогенез ОЛД

Излучение, используемое для проведения ЛТ, вызывает прямую и опосредованную (вторичную) ионизацию, приводящую к повреждению макромолекул, наиболее значимыми из которых являются ДНК [5]. Через этот механизм двухнитевых разрывов ДНК излучение вызывает повреждение всех типов клеток эпидермиса и дермы и приводит к синдрому ОЛД. В базальном слое эпидермиса радиационно-индуцированное повреждение ДНК нарушает нормальную пролиферацию и дифференцировку базальных кератиноцитов. В результате роговой эпидермальный слой истощается, а это в свою очередь приводит к нарушению защитного барьера кожи [10, 11].

Радиационные эффекты в дерме более сложные. Волосяные фолликулы, потовые и сальные железы чувствительны к относительно низким дозам излучения, которые вызывают быструю аллопецию и сухость кожи. Повреждение микро-

сосудов дермы также приводит к острой и поздней лучевой реакции кожи [12]. Было обнаружено, что цитокины и хемокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, IL-8 и α -фактор некроза опухоли (TNF- α), играют важную роль в активации иммунных клеток, способствуют трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в кожу и развитию воспалительного отека [13, 14]. Разрушение (или дегрануляция) тучных клеток с высвобождением гистамина вызывает аутоиммунную реакцию и вносит свой вклад в развитие клинического синдрома ОЛД [15]. Радиационное воздействие на дермальные фибробласты, стимулирующие продукцию фактора роста (TGF- β), является более важным звеном в патогенезе позднего лучевого фиброза кожи, а не острого дерматита [16].

Клиническая картина ОЛД

Зависит от дозы и развивается в предсказуемое время при проведении лучевой терапии [11, 17]. Острая фаза лучевого дерматита обычно проявляется через 30—90 сут от облучения [17, 18]. Последовательные изменения кожи при развитии ОЛД в зависимости от сроков появления и доз представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические симптомы ОЛД

Кожная реакция	Срок появления	Пороговая доза, Гр
Эритема	7—10 сут	6—10
Сухое шелушение	3—4 нед	20—25
Влажная десквамация	>4 нед	30—40
Лучевая язва	>5 нед	>40

Умеренно выраженная эритема является первым клиническим симптомом ОЛД, проявляющимся в процессе облучения молочной железы. Иногда в течение нескольких часов после первых сеансов облучения встречается ранняя, едва заметная, кратковременная эритема и отек кожи. Однако чаще кожная реакция отмечается примерно через 7—14 сут после начала ЛТ. По мере увеличения дозы появляются отек, сухость кожи, жжение, зуд, повышенная чувствительность и гиперпигментация в области молочной железы. Эритема, или гиперпигментация, в ареолярной области возникает через 2—3 нед после начала лечения, чаще у пациенток со смуглой кожей. В этот период наблюдается алопеция, если в поле облучения были волосяные фолликулы. Эти эффекты проявлялись при 6—20 Гр [17].

Сухая или влажная десквамация характерна для более высоких поглощенных доз излучения и обычно появляется к моменту завершения курса ЛТ. Сухое шелушение возникает после подведения суммарных доз выше 20 Гр и выглядит как отслойка поверхностных слоев сухой кожи, в большинстве случаев не сопровождается неприятными симптомами. Однако влажная десквамация весьма болезненна и является результатом разрушения и отслойки дермального слоя кожи. Как правило, она сопровождается серозным отделяемым из эрозированной поверхности или своеобразным «плачем» — выделением мелких капелек прозрачного экссудата. Острый влажный дерматит наблюдается только после кумулятивных доз, превышающих 30 Гр [19]. Часто он начинается с небольших участков в складках кожи под молочной железой и может прогрессировать, вовлекая смежные открытые области облученной кожи. Эти симптомы наиболее выражены в подмышечной и интрамаммарной складке, максимальная интенсивность отмечается через 1—2 нед после завершения курса ЛТ [19, 20].

Разрешение ОЛД требует репопуляции эпидермальных кератиноцитов и прерывания каскада аутоиммунной реакции в коже. Восстановление эпителия начинается примерно через 10 сут после завершения лучевого воздействия [21], а большинство симптомов обычно разрешаются через 2—4 нед [22]. Гиперпигментация может сохраняться несколько месяцев, но в конечном итоге тоже проходит [23]. Поздние лучевые повреждения, такие как фиброз или телеангиэктазия, формируются через несколько месяцев или лет после облучения, но обсуждение данной проблемы выходит за рамки статьи.

Критерии оценки степени тяжести ОЛД

Наиболее часто для оценки степени выраженности ОЛД используются шкала критериев токсичности, разработанная Группой радиационных онкологов (Radiation Therapy Oncology Group — RTOG) Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer — EORTC), или шкала общих критериев токсичности для неблагоприятных событий (Common Toxicity Criteria for Adverse Events — CTCAE) Национального института рака (National Cancer Institute — NCI), представленные в табл. 2 [24, 25].

Оценка степени тяжести ОЛД

Шкала	Степень тяжести ОЛД					
	0	I	II	III	IV	V
CTCAE v.403	Нет	Слабая эритема, сухое шелушение	Умеренная эритема или отек, очаговая влажная десквамация, ограниченная кожными складками	Влажная десквамация, но не в складках кожи; кровоточивость, вызванная незначительной травмой	Опасные для жизни последствия; полный некроз / образование язвы на всю толщину кожи, спонтанное кровотечение, необходимость трансплантации кожи	Смерть
RTOG	Нет	Слабая эритема, сухое шелушение, эпипляция, уменьшение потоотделения	Болезненная или яркая эритема, умеренный отек, очаговая влажная десквамация	Влажная десквамация в областях кроме складок кожи, выраженный отек	Язва, кровотечение, некроз	Смерть

В большинстве случаев для адекватной оценки ОЛД, тяжесть которого обычно находится в пределах I или II степени, вполне достаточно критериев RTOG или CTCAE. Несмотря на это, имеются другие, более детальные оценочные шкалы [26], например: модифицированная шкала CTCAE, в которой II степень подразделяется на три подкатегории на основе наличия эритемы, сухого шелушения или влажной десквамации [27]; модифицированная шкала RTOG — II степень тяжести подразделяется на две подкатегории [28]; шкала оценки радиационно-индуцированных реакций кожи (Radiation-Induced Skin Reaction Assessment Scale — RISRAS), которая позволяет оценивать степень и тяжесть эритемы, сухого шелушения, влажную десквамацию и некроз на основании оценки жалоб пациенток с ОЛД (чувствительность и болезненность кожи, зуд, жжение и функциональная активность) [29]; 10-балльная шкала Catterall [20, 29]; шкала Likert, включающая шесть пунктов оценки частоты и тяжести симптомов [20].

Кроме того, используются шкалы оценки качества жизни: «Вопросник для оценки качества жизни пациенток с раком молочной железы» (EORTC Breast Cancer-specific Quality of Life Questionnaire — QLQ-BR-23) Европейской организации по исследованию и лечению рака и шкала функциональной оценки после лечения (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast — FACT-B) [31].

Факторы риска развития ОЛД

Их можно объединить в две группы: связанные с особенностями пациенток и связанные с используемым методом ЛТ.

Факторы, связанные с особенностями пациенток. Первая проблема, на которую обратили внимание при органосохраняющем лечении РМЖ и которая была признана фактором риска развития более тяжелой степени ОЛД, — большой размер МЖ. Результаты исследования, проведенного в Королевской Марсденской больнице (Royal Marsden Hospital), показали, что при проведении послеоперационной ЛТ у женщин с большим размером МЖ почти в 5 раз чаще развиваются более тяжелые острые лучевые реакции кожи, поэтому до начала облучения рекомендуется оценивать индекс массы тела (ИМТ) [19, 32]. Дальнейшие исследования также подтвердили, что ИМТ является независимым фактором и связан с повышенным риском развития ОЛД с влажной десквамацией. Наиболее тяжелые кожные реакции наблюдаются в интрамаммарных и подмышечных складках [33]. Объясняется это тем, что в них возникает эффект болюса за счет ткани МЖ, которая располагается сверху кожи передней грудной стенки или подмышечной области. При этом происходит смещение максимума дозы к собственно коже в складке, что приводит к развитию более выраженной острой лучевой реакции в этих регионах, даже при использовании фотонов высокой энергии ускорителей (рисунок). Это особенно важно у пациенток со значительным размером молочной железы и высоким ИМТ, поскольку области с наложением кожи на кожу являются большими по площади, что требует увеличение размера радиационных полей, что еще больше усиливает негативные дозиметрические эффекты.

Дополнительными факторами, способствующими усилению степени тяжести кожных

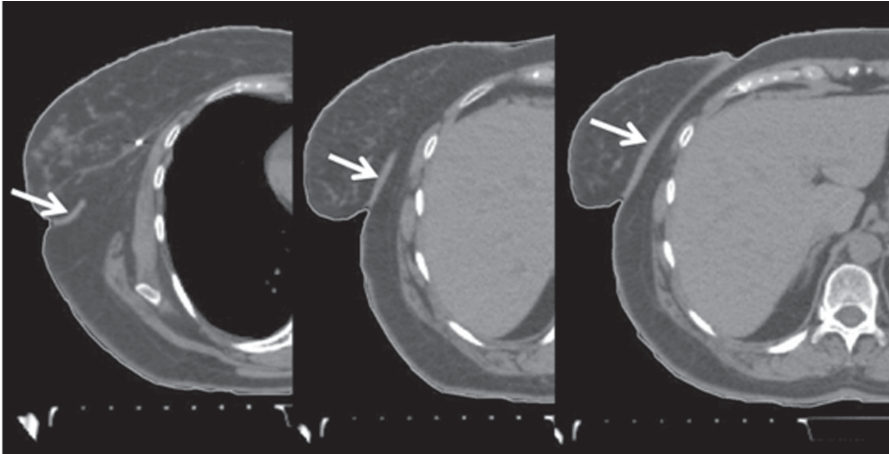


Рис. 1. Планировочная КТ у пациентки, страдающей РМЖ после органосохраняющей операции (ИМТ=32). Области наложения молочной железы на кожу грудной стенки в подмышечной и интрамаммарной складках (стрелки)

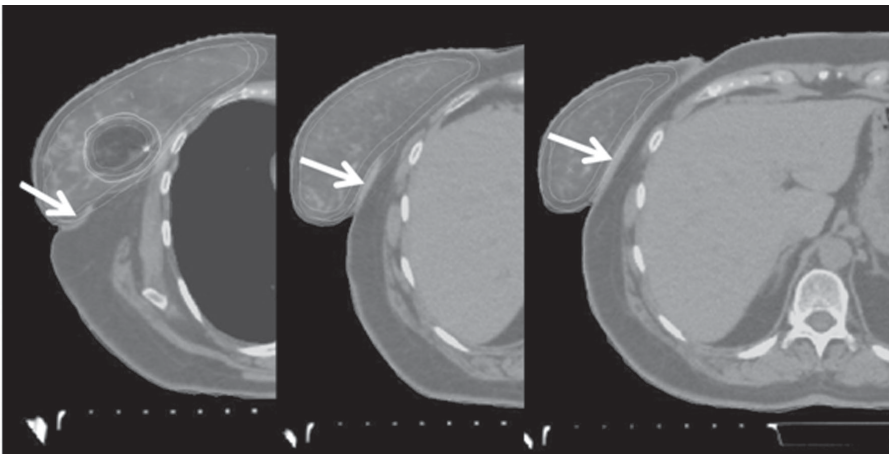


Рис. 2. Дозное распределение у той же пациентки. СОД в области кожи в подмышечной и интрамаммарной складках в 2 раза больше (51 Гр), чем в коже молочной железы (22 Гр) (эффekt болюса)

реакций и вызывающими дополнительные тягостные симптомы во время облучения, являются постоянная травма кожи при движении руки, тесная одежда, текстура ткани нижнего белья, которое привыкла носить женщина, а также повышенное потоотделение. С повышенным риском ОЛД также связаны расовые различия и гормональный статус: чаще влажная десквамация кожи развивалась у темнокожих пациенток и у женщин в менопаузе [26]. Влияние курения на частоту развития и степень тяжести лучевых реакций кожи не доказано [34]. Наконец, редкие генетические синдромы, связанные с мутациями в генах, участвующих в репарации повреждений ДНК, могут сопровождаться высокой радиочувствительностью, например такие, как атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар), синдром Неймегеновского повреждения (или синдром берлинского повреж-

дения, или синдром Зеемановой) и анемия Фанкони [35].

Факторы, связанные с методами лучевой терапии. Основным достижением в ЛТ МЖ явилась разработка методов, позволивших облучать ткани МЖ более однородной, гомогенной дозой. По результатам исследований установлено, что по сравнению с более старыми методами облучения (2D-планирование облучения по единственному осевому срезу на середине центра поля облучения), трехмерный (3D) дозиметрический план облучения значительно снижает интенсивность лучевых реакций кожи. Преимуществами конформной 3D ЛТ являются расчет дозы во всем объеме МЖ и уменьшение или исключение «горячих» зон, то есть тех областей, где действуют дозы выше предписанной (>50 Гр), которые, как известно, увеличивают риск развития ОЛД [33, 36].

Конформная 3D ЛТ РМЖ с использованием методики «поле в поле» или с модуляцией интенсивности дозы

(IMRT) предполагает дополнительное применение небольших полей излучения в более крупных традиционных тангенциальных полях, что позволяет уменьшить неоднородность дозы в МЖ. Теперь использование этих методов считается стандартом во всех центрах, имеющих современные цифровые линейные ускорители. Результаты проспективных исследований показали, что при использовании IMRT-методов уменьшается частота развития гиперпигментации, выраженного отека МЖ и влажной десквамации [19, 26, 36] и значительно снижается вероятность поздних лучевых изменений кожи, в том числе фиброза и телеангиэктазии [38].

Облучение в положении пронации — альтернативный метод ЛТ, который также позволяет у женщин с большой МЖ улучшить распределение дозы, убрать «горячие» зоны с кожи и снизить частоту ОЛД в области МЖ, включая

влажную десквамацию [39]. В положении пронации можно также использовать и IMRT для еще более оптимального распределения дозы [2, 40].

Наконец, в настоящее время при комбинированном лечении РМЖ чаще используют режимы гипофракционирования [41]. В таком режиме мишень облучают более высокой разовой дозой, при этом суммарная доза биологически эквивалентна стандартной, что в конечном итоге приводит к сокращению времени лечения (с 5—6 до 1—3 нед). На радиобиологических моделях были проведены проспективные рандомизированные исследования для оценки более коротких схем фракционирования по критериям эффективности и переносимости послеоперационной ЛТ. Результаты исследований показали, что использование режимов гипофракционирования, по сравнению со стандартным фракционированием при комбинированном лечении РМЖ, одинаково эффективно и безопасно с онкологической точки зрения и не увеличивает частоту и степень выраженности поздних лучевых повреждений [42]. Кроме того, сравнение этих режимов со стандартным фракционированием доказало, что гипофракционирование снижает частоту и степень тяжести ОЛД, зуда, гиперпигментации кожи и боли в МЖ [43—45].

Профилактика и лечение ОЛД

Исторически рекомендации по профилактике и лечению ОЛД формировались на основании личного опыта радиационных онкологов, рекомендациях персонала радиологических отделений или предпочтений самого пациента. В 2006 г. А. Bolderston и соавт. пришли к выводу, что доказательств в пользу использования какого-либо местного лекарственного средства для профилактики ОЛД недостаточно [45]. Впоследствии дополнительно были опубликованы рекомендации, в которых сформулированы общие принципы ухода за кожей во время облучения. Хотя в доступной литературе четко не определены оптимальные меры профилактики и лечения радиационного дерматита, необходимо признать, что рекомендации, используемые сегодня на практике, являются правомочными хотя бы потому, что не наносят какого-либо вреда и не усиливают тяжести дерматита.

Лекарственные средства для профилактики дерматита. Существует несколько категорий лекарственных средств, используемых

для профилактики ОЛД у пациенток с РМЖ. Подавляющее большинство из них назначают для обеспечения противовоспалительного и антимикробного действия, а также увлажнения кожи, хотя еще раз подчеркнем, что эффективность части из них в профилактике лучевых реакций кожи не доказана.

В ходе исследований было установлено, что мази с кортикостероидами эффективны для уменьшения интенсивности радиационного дерматита у пациенток с РМЖ. Изучению эффекта мометазона фууроата для профилактики ОЛД посвящено исследование А. Bostrom и соавт., включавшее 49 пациенток, которых случайным образом объединили в две группы: получавших мазь с мометазоном и использовавших смягчающую мазь плацебо. Степень выраженности эритемы статистически была значимо ниже у пациенток, которым проводили местную терапию стероидной мазью [47]. Эти результаты подтверждены в двух последующих исследованиях [28, 48], которые выполняли с помощью общепринятых шкал для оценки степени тяжести ОЛД и показали одинаково хорошие результаты при использовании мометазона во время проведения ЛТ.

Точно так же у пациенток, использующих мазь с бетаметазоном, ОЛД встречался реже и клинически протекал значительно легче, чем при применении плацебо-мази [49]. Следует отметить, что профилактический эффект мази с бетаметазоном был зарегистрирован при использовании ЛТ как в стандартном режиме фракционирования, так и в режиме гипофракционирования. Однако преимущества мометазона перед бетаметазоном не оценивались [50].

В отличие от мазей, содержащих кортикостероиды, нестероидные лечебные средства оказались малоэффективными в лечении ОЛД. Это подтверждают результаты исследования, включавшего 350 пациенток с различными локализациями рака, из которых у 75% был РМЖ, рандомизированных на три группы: женщины основной группы использовали крем с сукральфатом, второй группы — увлажняющий крем, а контрольная группа не получала местного лечения. Статистически значимой разницы в частоте и тяжести ОЛД (оценка по шкале RTOG) не выявлено во всех трех группах [51]. Многочисленные исследования показали, что использование геля «Алоэ Вера» также является неэффективным в профилактике острых кожных

реакций по сравнению с группой плацебо или группой без лечения [20, 52]. Более того, в исследовании S. Heggies и соавт. у пациенток, применявших этот гель, наблюдались выраженная боль в коже МЖ и сухое шелушение [53]. С. Pinnix и соавт. показали, что использование лекарственных средств, содержащих гиалуроновую кислоту, также приводит к увеличению частоты и степени тяжести ОЛД по сравнению с вазелиновым гелем [54]. Хотя Y. M. Kirova и соавт. не отметили никакой статистически значимой разницы [55].

S. Nemati и соавт. использовали крем, содержащий серебра сульфадиазин, 3 дня в неделю во время ЛТ и в течение 1 нед после ее завершения, в результате степень проявлений дерматита (шкала RTOG) снизилась по сравнению с контрольной группой [56]. Более низкие показатели ОЛД II степени и уменьшение интенсивности боли в МЖ отмечали при использовании экстракта календулы, традиционно применяемого в качестве местного противовоспалительного средства для заживления ран [57]. К сожалению, эти преимущества календулы не были воспроизведены в другом, более крупном, исследовании. Аналогичным образом в исследовании, включающем 172 пациенток с РМЖ, использование 0,67% троламина не повлияло на время возникновения ОЛД, его тяжесть (шкала RTOG) и длительность [58].

Такие профилактические средства, как спрей-барьерные пленки 3M Cavilon или Mepitel Film, также не влияют на частоту и степень тяжести кожных реакций [59, 60].

В настоящее время апробируются новые подходы к профилактике ОЛД. Например, при тестировании на культуре клеток в моделях радиоиндуцированного воспаления и радиационного повреждения кожи показана эффективность правастатина, более известного своим влиянием на уровень холестерина, но обладающего противовоспалительным действием за счет ингибирования активации эндотелиальных клеток, угнетения синтеза цитокинов и подавления миграции лейкоцитов [61]. Кроме того, было установлено, что куркумин (экстракт корней куркумы) и эскуленозид А (экстракт корней лаконоса американского) уменьшают степень острых кожных повреждений у облученных мышей [62, 63]. Исследование адренергических сосудосуживающих средств, таких как адреналин, показало их эффективность в профилак-

тике радиационного дерматита у мышей, причем предельно высокие дозы препарата обеспечивают полную защиту [64]. Но начнется ли практическое использование этих препаратов у человека во время ЛТ пока не известно.

Профилактика и лечение ОЛД во время ЛТ. Лечение ОЛД рекомендуется у пациенток, у которых, несмотря на профилактические меры, появляются симптомы в процессе облучения, особенно при развитии влажной десквамации. Однако, в отличие от относительно большого числа клинических испытаний в контексте профилактики радиационного дерматита, исследований, изучающих методы такого лечения, недостаточно. Опубликованные рекомендации для врачей по лечению ОЛД [45, 65] не имеют доказательной базы, поэтому неудивительно, что остаются разногласия относительно оптимального их использования. Тем не менее ниже приведены общие рекомендации по оценке и лечению ОЛД.

До начала ЛТ необходимо:

- определить, обладает ли пациентка гиперчувствительностью к облучению;
- оценить используемые препараты с точки зрения возможности вызвать дерматит;
- провести базовую оценку состояния кожи (шкала RTOG/CTCAE).

На время курса облучения пациентке следует порекомендовать:

- защищать кожу от воздействия солнца;
- не травмировать кожу одеждой, движениями, температурой, не пользоваться скрабами;
- при гигиене кожи использовать мыло с нейтральным pH и теплую воду;
- при необходимости применять дезодоранты/антиперспиранты.

Планирование ЛТ:

- при контрольной ЛТ использовать методики «поле в поле» или IMRT;
- повысить однородность дозы для минимизации «горячих» зон;
- выбрать оптимальную позицию для женщины с большой грудью (положение пронации);
- использовать режимы гипофракционирования, если не указано иное.

Для профилактики и лечения ОЛД нужно:

- применять кожные смягчающие мази (но не перед сеансом ЛТ) и стероидные мази (например, с мометазоном или бетаметазоном), нестероидные средства (серебра сульфадиазин, мазь календулы, спрей-барьерные пленки),

защитные мазевые повязки на участки кожи с влажной десквамацией;

- проводить лечение вторичных инфекций, если необходимо;
- убедить пациентку, контролировать и лечить симптомы ОЛД до полного разрешения.

Гигиена кожи. Долгое время считали, что гигиена кожи в области МЖ и/или передней грудной стенки во время ЛТ, включающая душ с мылом, может привести к механическим и химическим травмам и спровоцировать более тяжелые формы лучевого дерматита. Поэтому пациенткам рекомендовали не мыть кожу в области лучевого воздействия, по крайней мере на период облучения. Впоследствии эти рекомендации были опровергнуты результатами рандомизированных исследований, которые показали, что женщины, принимавшие душ с мылом, значительно реже и меньше страдали от зуда к концу курса ЛТ и имели меньшую степень выраженности эритемы и частоту влажной десквамации, чем те, которые не использовали мыло или не мыли кожу в зоне облучения [66, 67].

Хотя данные, подтверждающие безопасность использования обычного душа с мылом, ограничены, тем не менее обычно пациенткам рекомендуют мыть кожу ежедневно теплой водой с мылом, избегая при этом механического воздействия (мочалка, скрабы). Как правило, советуют использовать неалкальное или мягкое мыло с нейтральным pH. Согласно результатам одного исторического исследования, проведенного в конце 1970-х гг., в ходе которого оценивалась степень раздражающего действия 18 разных марок мыла, самым безопасным является мыло марки Dove (Unilever, London, UK) [68]. Носило ли это исследование рекламный характер, однозначно сказать трудно, но рекомендация использовать именно это мыло (без ароматических добавок) по-прежнему существует.

Использование дезодорантов/антиперспирантов. Считалось, что входящие в состав дезодорантов/антиперспирантов металлы могут усилить реакцию кожи при взаимодействии с излучением, а частое их применение может создать эффект болюса и увеличить дозу в коже. Однако дозиметрическое исследование, в котором авторы оценивали поверхностную дозу при использовании 15 твердых (шариковых) или дезодорантов в форме спрея, показа-

ло, что поверхностная доза не увеличивается при соблюдении рекомендаций. Зарегистрированные авторами более высокие поверхностные дозы были результатом «многослойного нанесения», при этом слой должен быть минимум в пять раз толще обычного. Кроме того, авторы поставили под сомнение предположения о том, что магний, алюминий или цинк, содержащиеся в дезодорантах/антиперспирантах, усиливали реакцию кожи на облучение [69]. Впоследствии V. Theberge и соавт., оценивавшие степень токсичного действия дезодорантов на кожу при облучения МЖ, не обнаружили ухудшения состояния кожи, фактически отменив запрет на использование дезодорантов во время облучения [70].

В настоящее время считается, что усиление кожной реакции при стандартном использовании дезодорантов связано не с содержащимися в них металлами или болюсным эффектом, а с химическими ингредиентами, входящими в состав самого продукта.

Таким образом, Общество медицинских сестер в онкологии (Oncology Nursing Society's Putting Evidence into Practice — PEP) при облучении пациенток с РМЖ рекомендует обычную гигиену, включающую душ и использование дезодорантов/антиперспирантов.

Лечение дерматитов после завершения ЛТ

Известно, что влажные среды способствуют заживлению ран, увеличивая скорость реэпителизации тканей, поэтому для лечения дерматитов используют различные составы, образующие кожный барьер, обеспечивающие увлажнение и защищающие кожу от развития вторичных инфекций. Однако однозначного стандартного лечения не существует. Оценивалась эффективность гидроколлоидных повязок по сравнению с применением генцианвиолета — антисептического лекарственного средства, исторически используемого для лечения открытых ран. В одном исследовании показано значительное сокращение времени заживления кожи с помощью гидрогелевых повязок (12 сут против 30 сут) [68], в другом — статистически значимой разницы не обнаружено [65]. При сравнении эффективности гидрогелевых и сухих неадгезивных повязок установлено, что время заживления при использовании увлажняющих повязок больше [34]. При эритеме кожи без влажной десквамации

авторы рекомендуют использовать губчатую сухую повязку типа Meriplex® Lite, которая уменьшает тяжесть эритемы кожи по сравнению с гелем [29]. В крайне редких случаях при комбинированном лечении РМЖ развивается язвенная форма ОЛД с поражением дермы. Такое повреждение должно лечиться как глубокий термический ожог с использованием биологических повязок, таких как аллогенный бесклеточный дермальный матрикс (AlloDerm).

У некоторых пациенток десквамация кожи в области облучения может возникать независимо от использования современных методов ЛТ и профилактических мер. Нужно различать влажную или сухую десквамацию, так как это имеет решающее значение в лечении.

Сухое шелушение, которое связано с отслаиванием поверхностного, рогового слоя кожи, само по себе не вызывает тягостных симптомов и не требует специального лечения, но кожа в этой зоне должна содержаться в чистоте и сухом состоянии. В некоторых случаях сухое шелушение при увеличении дозы переходит во влажную десквамацию, для которой характерна экссудация в эрозированных участках облученной кожи. Тогда важно оценить и описать размер области влажного дерматита, ее местоположение, тип ткани на дне раны (некроз, грануляции или струп), а также количество и характер экссудата. Пациенткам назначают влажные повязки с физиологическим раствором 4–5 раз в день. На открытых местах можно использовать сухие неадгезивные повязки для защиты эрозированной кожи и уменьшения трения одежды.

Кроме того, пациентки с влажным дерматитом должны наблюдаться ежедневно, так как симптомы дерматита могут быстро прогрессировать — в течение нескольких часов или дней. При появлении признаков инфекции, таких как лихорадка, неприятный запах, гнойный экссудат, отек или боль за пределами области облучения, показано назначение эмпирических схем антибактериальной терапии до получения результатов посева из раны.

В заключение следует сказать, что, несмотря на достижения в ЛТ РМЖ, острый постлучевой дерматит продолжает оставаться одним из наиболее распространенных побочных эффектов. Для эффективной профилактики и лечения ОЛД необходимо знать о пороговых дозах в коже и сроках появления симптомов, наиболее

часто используемых шкалах для оценки тяжести симптомов и, если возможно, следовать рекомендациям, основанным на проверенных данных. Разрабатываемые новые подходы к профилактике и лечению ОЛД должны осторожно внедряться в клиническую практику после тщательного изучения в хорошо спланированных рандомизированных исследованиях, чтобы определить наиболее рациональные и эффективные схемы профилактики и лечения.

Контактная информация:

Окунцев Дмитрий Витальевич — к. м. н., зав. радиологическим отделением. Гомельский клинический онкологический диспансер. Ул. Медицинская, 2, 246012, г. Гомель. Сл. тел. +375 232 49-15-73.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. В. О., Н. И. К.
Сбор и обработка материала: Д. В. О.
Статистическая обработка данных: Д. В. О.
Написание текста: Д. В. О., Н. И. К.
Редактирование: Н. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Okeanov A. E., Moiseyev P. I., Evmenenko A. A., Levin L. F. Ed. by Sukonko O. G. 25 years contrary cancer. The successes and challenges of cancer control in Belarus. Minsk; 2016: 260 s. (in Russian)
2. Kole A. J., Kole L., Moran M. S. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017; 9: 313–23.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group; McGale P., Taylor C., et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9935): 2127–35.
4. Fowble B., Park C., Yuen F. Breast cancer. In: Fowble B., Yom S. S., Yuen F., Arron S., eds. *Skin care in radiation oncology a practical guide*. Springer Intern. Publishing; 2016: 93–122.
5. Zeman E. M. The biological basis of radiation oncology. In: Gunderson L. L., Tepper J. E., Bogart J. A., eds. *Clinical radiation oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA; 2016: 2–40.
6. Kaplan H. S. Historic milestones in radiobiology and radiation therapy. *Semin. Oncol.* 1979; 6(4): 479–89.
7. Khare P., Nair P., Khare A., et al. The road to radiation protection: a rocky path. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014; 8(12): ze01–4.
8. Bourland J. D. Radiation oncology physics. In: Gunderson L. L., Tepper J. E., Bogart J. A., eds. *Clinical radiation oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA; 2016: 93–147.
9. Vandergriff T., Bergstresser P. Anatomy and physiology. In: Bologna J., Jorizzo J. L., Schaffer J. V., eds. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012: 43–54.
10. Schmuth M., Sztankay A., Weinlich G., et al. Permeability barrier function of skin exposed to ionizing radiation. *Arch. Dermatol.* 2001; 137(8): 1019–23.
11. Koenig T. R., Wolff D., Mettler F. A., Wagner L. K. Skin injuries from fluoroscopically guided procedures: part 1, characteristics of radiation injury. *Am. J. Roentgenol.* 2001; 177(1): 3–11.

12. Hopewell J., Calvo W., Jaenke R. *Microvasculature and Radiation Damage*. In: Hinkelbein W., Bruggmoser G., Frommhold H., Wannemacher M., eds. *Acute and long-term side-effects of radiotherapy biological basis and clinical relevance*. Berlin: Springer; 1993: 1—16.
13. Muller K., Meineke V. Radiation-induced alterations in cytokine production by skin cells. *Exp. Hematol.* 2007; 35 (4, Suppl. 1): 96—104.
14. Beetz A., Messer G., Oppel T., et al. Induction of interleukin 6 by ionizing radiation in a human epithelial cell line: control by corticosteroids. *Int. J. Radiat. Biol.* 1997; 72(1): 33—43.
15. Muller K., Meineke V. Radiation-induced mast cell mediators differentially modulate chemokine release from dermal fibroblasts. *J. Dermatol. Sci.* 2011; 61(3): 199—205.
16. Pohlers D., Brenmoehl J., Loffler I., et al. TGF-beta and fibrosis in different organs — molecular pathway imprints. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1792(8): 746—56.
17. Brown K. R., Rzucidlo E. Acute and chronic radiation injury. *J. Vasc. Surg.* 2011; 53 (1, Suppl.): 15S—21S.
18. Harper J. L., Franklin L. E., Jenrette J. M., Aguero E. G. Skin toxicity during breast irradiation: pathophysiology and management. *South Med. J.* 2004; 97(10): 989—93.
19. Pignol J. P., Olivetto I., Rakovitch E., et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(13): 2085—92.
20. Hoopfer D., Holloway C., Gabos Z., et al. Three-arm randomized phase III trial: quality aloe and placebo cream versus powder as skin treatment during breast cancer radiation therapy. *Clin. Breast Cancer.* 2015; 15(3): e181—4.
21. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. *Semin. Oncol. Nurs.* 2011; 27(2): e1—7.
22. Pignol J. P., Vu T. T., Mitera G., et al. Prospective evaluation of severe skin toxicity and pain during postmastectomy radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015; 91(1): 157—64.
23. Buchholz T. A. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(1): 63—70.
24. Cox J. D., Stetz J., Pajak T. F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31(5): 1341—6.
25. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0*. NIH; 2009. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (accessed July 10, 2016).
26. Freedman G. M., Li T., Nicolaou N., et al. Breast intensity-modulated radiation therapy reduces time spent with acute dermatitis for women of all breast sizes during radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74(3): 689—94.
27. Wright J. L., Takita C., Reis I. M., et al. Racial variations in radiation-induced skin toxicity severity: data from a prospective cohort receiving postmastectomy radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 90(2): 335—43.
28. Hindley A., Zain Z., Wood L., et al. Mometasone furoate cream reduces acute radiation dermatitis in patients receiving breast radiation therapy: results of a randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 90(4): 748—55.
29. Diggelmann K. V., Zytkevich A. E., Tuaine J. M., et al. Mepilex Lite dressings for the management of radiation-induced erythema: a systematic inpatient controlled clinical trial. *Br. J. Radiol.* 2010; 83(995): 971—8.
30. Catterall M., Rogers C., Thomlinson R. H., Field S. B. An investigation into the clinical effects of fast neutrons. Methods and early observations. *Br. J. Radiol.* 1971; 44(524): 603—11.
31. Brady M. J., Cella D. F., Mo F., et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast quality-of-life instrument. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15(3): 974—86.
32. Back M., Guerrieri M., Wratten C., Steigler A. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. *Clin. Oncol.* 2004; 16(1): 12—6.
33. Rutter C., Qin L., Higgins S., et al. Dosimetric and clinical predictors of the development of moist desquamation in breast cancer irradiation. *J. Radiat. Oncol.* 2014; 3(2): 147—52.
34. Macmillan M. S., Wells M., MacBride S., et al. Randomized comparison of dry dressings versus hydrogel in management of radiation-induced moist desquamation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68(3): 864—72.
35. Pollard J. M., Gatti R. A. Clinical radiation sensitivity with DNA repair disorders: an overview. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74(5): 1323—31.
36. Chen M. F., Chen W. C., Lai C. H., et al. Predictive factors of radiation-induced skin toxicity in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2010; 10: 508.
37. Harsolia A., Kestin L., Grills I., et al. Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68(5): 1375—80.
38. Donovan E., Bleakley N., Denholm E., et al. Breast technology group randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2007; 82(3): 254—64.
39. Mulliez T., Speleers B., Madani I., et al. Whole breast radiotherapy in prone and supine position: is there a place for multi-beam IMRT? *Radiat. Oncol.* 2013; 8: 151.
40. Kachnic L. A., Powell S. N. IMRT for breast cancer — balancing outcomes, patient selection, and resource utilization. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103(10): 777—9.
41. Wang E. H., Mougalian S. S., Soulos P. R., et al. Adoption of hypofractionated whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: a National cancer data base analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 90(5): 993—1000.
42. Bentzen S. M., Agrawal R. K., Aird E. G., et al. Start trialists group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008; 9(4): 331—41.
43. Yarnold J. R., Bentzen S. M., Agrawal R. K., et al. Start Trialists Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008; 371(9618): 1098—107.
44. Whelan T. J., Pignol J. P., Levine M. N., et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(6): 513—20.

45. Shaitelman S. F., Schlembach P. J., Arzu I., et al. Acute and short-term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole-breast irradiation: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2015; 1(7): 931—41.
46. Bolderston A., Lloyd N. S., Wong R. K., et al. Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based C The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support. Care Cancer.* 2006; 14(8): 802—17.
47. Bostrum A., Lindman H., Swartling C., et al. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother. Oncol.* 2001; 59(3): 257—65.
48. Miller R. C., Schwartz D. J., Sloan J. A., et al. Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 79(5): 1460—6.
49. Ulf E., Maroti M., Serup J., Falkmer U. A potent steroid cream is superior to emollients in reducing acute radiation dermatitis in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. A randomised study of betamethasone versus two moisturizing creams. *Radiother. Oncol.* 2013; 108(2): 287—92.
50. Ulf E., Maroti M., Serup J., et al. Prophylactic treatment with a potent corticosteroid cream ameliorates radiodermatitis, independent of radiation schedule: a randomized double blinded study. *Radiother. Oncol.* 2017; 122(1): 50—3.
51. Wells M., Macmillan M., Raab G., et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother. Oncol.* 2004; 73(2): 153—62.
52. Williams M. S., Burk M., Loprinzi C. L., et al. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 36(2): 345—9.
53. Heggie S., Bryant G. P., Tripcony L., et al. A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs.* 2002; 25(6): 442—51.
54. Pinnix C., Perkins G. H., Strom E. A., et al. Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83(4): 1089—94.
55. Kirova Y. M., Fromantin I., De Rycke Y., et al. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiother. Oncol.* 2011; 100(2): 205—9.
56. Hemati S., Asnaashari O., Sarvizadeh M., et al. Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Support. Care Cancer.* 2012; 20(8): 1613—8.
57. Pommier P., Gomez F., Sunyach M. P., et al. Phase III randomized trial of Calendula of ficinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(8): 1447—53.
58. Sharp L., Finnila K., Johansson H., et al. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions — results from a randomised blinded trial. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2013; 17(4): 429—35.
59. Herst P. M., Bennett N. C., Sutherland A. E., et al. Prophylactic use of Mepitel film prevents radiation-induced moist desquamation in an intra-patient randomised controlled clinical trial of 78 breast cancer patients. *Radiother. Oncol.* 2014; 110(1): 137—43.
60. Graham P. H., Plant N., Graham J. L., et al. A paired, double-blind, randomized comparison of a moisturizing durable barrier cream to 10% glycerine cream in the prophylactic management of postmastectomy irradiation skin care: trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 04.01. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 86(1): 45—50.
61. Holler V., Buard V., Gaugler M. H., et al. Pravastatin limits radiation-induced vascular dysfunction in the skin. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129(5): 1280—91.
62. Okunieff P., Xu J., Hu D., et al. Curcumin protects against radiation-induced acute and chronic cutaneous toxicity in mice and decreases mRNA expression of inflammatory and fibrogenic cytokines. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 65(3): 890—8.
63. Xiao Z., Su Y., Yang S., et al. Protective effect of esculentosidea on radiation-induced dermatitis and fibrosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 65(3): 882—9.
64. Fahl W. E. Complete prevention of radiation-induced dermatitis using topical adrenergic vasoconstrictors. *Arch. Dermatol. Res.* 2016; 308(10): 751—7.
65. Wong R. K., Bensadoun R. J., Boers-Doets C. B., et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support. Care Cancer.* 2013; 21(10): 2933—48.
66. Campbell I. R., Illingworth M. H. Can patients wash during radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial. *Clin. Oncol.* 1992; 4(2): 78—82.
67. Roy I., Fortin A., Laroche M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother. Oncol.* 2001; 58(3): 333—9.
68. Frosch P. J., Kligman A. M. The soap chamber test. A new method for assessing the irritancy of soaps. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1979; 1(1): 35—41.
69. Watson L. C., Gies D., Thompson E., Thomas B. Randomized control trial: evaluating aluminum-based antiperspirant use, axilla skin toxicity, and reported quality of life in women receiving external beam radiotherapy for treatment of Stage 0, I, and II breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83(1): e29—34.
70. Theberge V., Harel F., Dagnault A. Use of axillary deodorant and effect on acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer: a prospective randomized no inferiority trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75(4): 1048—52.

^{1,2}М. П. ПОТАПНЕВ, ³С. И. КРИВЕНКО, ²В. Г. БОГДАН, ¹С. М. КОСМАЧЕВА, ¹О. Л. ШЛЯГА, ¹Ф. Н. КАРПЕНКО

ПЛАЗМА КРОВИ, ОБОГАЩЕННАЯ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ: ПОЛУЧЕНИЕ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ, МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

¹РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь,²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,³Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Рассмотрены вопросы, связанные с получением, стандартизацией, государственной регистрацией и медицинским применением нового гемопродукта — плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов / platelet-rich plasma (ПОРФТ/PRP). Проанализированы и обобщены подходы к ее получению из различных объемов периферической крови в зависимости от целей медицинского применения, описаны этапы ее получения. Проанализирована предложенная J. M. DeLong классификация ПОРФТ/PRP на основании параметров исходного сырья — периферической крови и концентрата тромбоцитов. Показано, что наибольший ожидаемый клинический эффект наблюдается от применения ПОРФТ/PRP при лечении кожных язв различного происхождения, в том числе длительно незаживающих и инфицированных. Приведен позитивный опыт ее применения в гнойной хирургии, травматологии и ортопедии, медицине спорта, стоматологии. Кратко обобщен положительный опыт применения ПОРФТ/PRP в других отраслях медицины. Описан порядок регламентации медицинского применения ПОРФТ/PRP в соответствии с рекомендациями Европейского союза и США. Сделан вывод о возможности расширения перспектив использования этого гемопродукта в медицинской практике.

Ключевые слова: плазма крови человека, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов; методы получения; медицинское применение.

The review summarizes the data on regulating production, state registration, and medical implementation of a new hemoproduct — platelet-rich plasma (PRP). The approaches to the PRP preparation from large and small volumes of peripheral blood taking into account the medical tasks have been analyzed and summarized and the production steps were described. The DeLong' classification of PRP based characteristics in source — peripheral blood and platelet concentrate are discussed. The principles for regulating the PRP medical implementation adopted by the Council of Europe and FDA (USA) are presented. The most evident clinical effects of the PRP-based topical therapy have been shown for patients suffering from skin wounds of different origins including not healing and infected ones. Positive experience of medical use in purulent surgery, traumatology and orthopedics, sport medicine, stomatology are presented. The favorable effects of the PRP topical use in others spheres of medicine are briefly summarized. The PRP is concluded to be a new perspective hemoproduct available for medical application.

Key words: human plasma, enriched in platelet-derived soluble factors, method of preparation, medical application.

HEALTHCARE. 2018; 10: 38—44.

PLATELET-RICH DERIVED PLASMA: MANUFACTURE AND MEDICAL APPLICATION

M. P. Potapnev, S. I. Krivenko, V. G. Bogdan, S. M. Kosmacheva, O. L. Shlyaga, F. N. Karpenko

Тромбоциты являются составной частью клеточных элементов периферической крови, участвующих в гемостазе, реакциях воспаления и иммунитета. Исследования, проведенные в 1980—1990-х гг., показали, что плазма, содержащая тромбоциты, в присутствии тромбина не только обеспечивает гемостаз и закрывает раневую поверхность, но и оказывает дополнительное лечебное местное воздействие за счет выделения растворимых факторов [1]. На сегодняшний день известно, что растворимые факторы тромбоцитов оказывают обезболивающее (за счет трофического действия на нервные волокна), противовоспалительное (за счет стимуляции образования M2-макрофагов и выделения противовоспалительных цитокинов, подавляющих острое воспали-

ние), ранозаживляющее (стимуляция пролиферации мезенхимальных стволовых клеток, кожных фибробластов и кератиноцитов), ангиогенное (стимуляция пролиферации и миграции эндотелиальных клеток и перицитов), хондрогенное (стимуляция роста хондроцитов), остеогенное (стимуляция пролиферации и дифференцировки остеогенно-дифференцируемых клеток), ремодулирующее (нормализация трофики тканей, синтеза коллагена), антибактериальное (вместе или без белков плазмы крови) действие [2—10]. Перечень биологических активностей, связанных с препаратами на основе концентрата тромбоцитов (плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов / platelet-rich plasma (ПОРФТ/PRP)), обусловлен большим количеством (не менее 300)

биологически активных белков, действующих совместно [11]. В большинстве описанных случаев клинического применения препаратов растворимых факторов тромбоцитов используют аутологичную кровь пациента. В то же время возрастает интерес к получению препаратов тромбоцитов и их растворимых факторов из аллогенной (от доноров) периферической крови.

При приготовлении препаратов, содержащих ПОРФТ/PRP, используют два основных подхода. Первый заключается в получении концентрата тромбоцитов, стабилизированных 3,8% раствором натрия цитрата (в конечном соотношении с кровью или плазмой как 1:5) с последующим его концентрированием и использованием сразу или после замораживания/оттаивания [3, 6, 12, 13]. Второй подразумевает получение фибринового геля из нижней, обогащенной тромбоцитами, фракции плазмы центрифугированной периферической крови и непосредственное ее клиническое использование [3, 13, 14]. Следует отметить, что гелеобразного состояния можно добиться путем добавления солей Ca^{++} и/или тромбина до или после нанесения ПОРФТ/PRP на раневую поверхность [12, 13, 15, 16].

В зависимости от объемов заготавливаемой крови при реализации первого подхода получения ПОРФТ/PRP также используют несколько методических (технологических) подходов (табл. 1). При небольших объемах аутологичной периферической крови (от 20 до 60 мл) пациента получение ПОРФТ/PRP осуществляется в условиях процедурного кабинета учреждения здравоохранения стационарного типа. Стандартный двухэтапный подход предполагает забор периферической крови в одну или несколько пробирок и после перемешивания с антикоагулянтом — центрифугирование при умеренных ско-

ростях (1200—1500 об/мин) в течение 20 мин. Слой плазмы, содержащий тромбоциты, переносится во вторую стерильную пробирку и повторно центрифугируется при 2500—3000 об/мин в течение 10—15 мин. Верхняя часть плазмы, не содержащая тромбоциты, удаляется, а нижняя часть плазмы (1/3 по объему) ресуспендируется и используется для приготовления ПОРФТ/PRP.

В настоящее время описано не менее 17 способов приготовления ПОРФТ/PRP [19]. Стандартом является наличие 2 этапов центрифугирования сначала крови, затем концентрата тромбоцитов, что обеспечивает суммарно концентрирование тромбоцитов в 3—5 раз [3, 8, 10, 18]. Более высокая степень концентрации тромбоцитов (более $2 \cdot 10^9$ /мл) приводит к появлению ингибирующей активности в приготовленной ПОРФТ/PRP [3, 20, 21]. Важным является отсутствие избытка лейкоцитов (нейтрофилов) в препарате ПОРФТ/PRP, который связывают с появлением воспалительной реакции в месте введения (нанесения) препарата [19, 21]. Аналогом ПОРФТ/PRP является аутологичная плазма, используемая в качестве глазных капель или для внутрисуставного введения при остеоартритах [22, 23].

Как отмечено выше, ПОРФТ/PRP обладает множеством биологических активностей. Поэтому во многих странах Европы и США она не классифицируется как «таргетное» лекарственное средство, требующее идентификации специфической фармакологической активности [11, 23—26]. В связи с этим ПОРФТ/PRP предлагалось рассматривать как «сетевой» продукт, аналогичный биомедицинским клеточным продуктам, используемым для клеточной терапии с множественной биологической активностью [27]. По результатам многочисленных дискуссий было

Таблица 1

Методология получения ПОРФТ/PRP [6, 11—13, 15, 17, 18]

Метод приготовления	Исходный объем крови, мл	Применение в медицине
Ручной	6—20	Приготовление глазных капель, лечение кожных ран размером до 5 см ² , в стоматологии, косметологии
Ручной или автоматический	20—60	Приготовление ПОРФТ для однократного применения при лечении кожных ран средних размеров (5—20 см ²), при травмах, хирургических операциях, лечении остеоартрозов, спортивных травм связок, суставов, мышц
Ручной, полуавтоматический, автоматический*	200—450 (или 50—300 концентрата аферезных тромбоцитов)	Приготовление ПОРФТ для курса лечения (включая повторные), при лечении множества поражений кожи или необходимости проведения множества инъекций. Используют при получении аллогенного (донорского) ПОРФТ

*Требуется условием станции/отделения переливания крови.

принято, что в качестве характеристики ПОРФТ/PRP может выступать не биологическая активность, а содержание тромбоцитов [28]. PAW-классификация ПОРФТ/PRP [21] включает оценку концентрации тромбоцитов, используемых для приготовления препаратов ПОРФТ/PRP, как основного параметра. В качестве дополнительных параметров включают количество лейкоцитов и состояние активации тромбоцитов (при ее применении) (табл. 2). Это позволяет характеризовать препарат, например, как P3-х-А α , P4-NA-B и т. д. Существуют и другие подходы к классификации ПОРФТ/PRP на основе учета тромбоцитов, лейкоцитов, жидкого состояния препарата или формирования фибринового сгустка, например POSEIDO [14].

Различные способы приготовления ПОРФТ/PRP, методы ее применения, показания к применению повлияли на конечную форму выпуска препарата, предполагающую свежеприготовленную взвесь тромбоцитов, замороженный лизат тромбоцитов, лиофилизированный препарат лизата тромбоцитов, фибриновый сгусток, фибриновую пластину, включая аналог ПОРФТ/PRP — аутологичную сыворотку крови [6, 11, 12, 14, 15, 18, 22, 23, 31]. Тем не менее на основании общих характеристик биологической активности данные препараты рекомендуется рассматривать как однотипные. В равной степени одинаковые требования предъявляются к аутологичным и аллогенным препаратам ПОРФТ/PRP [11, 23]. Сроки годности жидких препаратов такие же, как и у компонентов крови — свежзамороженной плазмы: до 6 ч при комнатной температуре; до 3 мес при температуре $-18...-25^{\circ}\text{C}$; до 2 лет при температуре хранения -25°C и ниже [11].

Область медицинского применения ПОРФТ/PRP достаточно широка. Накопленный к настоящему времени опыт (с учетом отсутствия стандартизации методов приготовления и использования) местной (локальной) терапии применения ПОРФТ/PRP рассматривается с позиций доказательности положительного клинического эффекта (табл. 3). При этом авторы большинства исследований отмечают клиническую безопасность препарата для пациента независимо от способа приготовления и техники локального применения ПОРФТ/PRP и ее аналогов.

Кожные раны (язвы). Это наиболее широко используемая область применения препаратов из концентрата тромбоцитов в медицинской практике с уровнем доказанной эффективности 1B или 1C [11]. Они используются для лечения длительно незаживающих инфицированных кожных ран с нарушенной трофикой тканей при венозной, артериальной, сердечной недостаточности, сахарном диабете; после травм, ожогов, хирургических операций (наибольшую степень рекомендации (1B) имеет применение препаратов ПОРФТ/PRP при диабетических язвах) [6, 11, 12, 15—18, 31—33]. Местное лечение с использованием аутологичных или аллогенных препаратов концентрата тромбоцитов может быть самостоятельным или комплексным за счет применения клеточных или бесклеточных материалов, биотрасплантатов кожи или подлежащих тканей. В лечебных целях ПОРФТ/PRP используют в виде инъекций (вокруг или в проекцию раневой поверхности), геля (наносится на рану или с перевязочным материалом), лиофилизированных пленок.

Ортопедические патологии и травмы (в том числе спортивные). Аутологичные

Таблица 2

Критерии классификации препаратов ПОРФТ/PRP [21, 30]

Обозначение	Количество тромбоцитов (10^9 /мл)	Активация тромбоцитов	Примесь лейкоцитов	
			всего	в том числе нейтрофилы
P:				
P1	0,30—0,50			
P2	0,50—0,75			
P3	0,75—1,25			
P4	>1,25			
x		наличие*		
A			>нормы	
B			≤норме	
+ α				>нормы
+ β				≤норме

*Активаторы: тромбин, кальция хлорид (кальция глюконат [11] или кальция хлорид (кальция глюконат) + тромбин, коллаген типа I. Отсутствие данных активации тромбоцитов и/или примеси лейкоцитов маркируется как NA.

Таблица 3

Классификационные признаки оценки клинической эффективности применения ПОРФТ/PRP и ее аналогов [11, с дополнениями]

Уровень и степень доказательности клинической эффективности	Классификационные признаки	Патология
1A	Убедительно рекомендовано	—
1B	Рекомендовано, имеет доказанный клинический эффект	Кожные язвы при диабете. Эпикондилит локтевого сустава
1C	Рекомендовано, имеет показанный клинический эффект	Длительно незаживающие язвы различного генеза (артериальная недостаточность, венозная недостаточность и др.) и раны кожи
2A	Предлагается, имеет подтвержденный, но не всегда убедительный клинический эффект	—
2B	Предлагается, но имеет ограничения	Повреждение ротаторной манжеты плеча. Повреждение крестообразной связки коленного сустава. Заживление лунок удаленных зубов и костной реконструкции полости стенок верхнечелюстных пазух. Химические ожоги, язвы роговицы глаза
2C	Может быть предложено, но не всегда эффективно	Повреждение ахиллова сухожилия, растяжение связок суставов, повреждение мышц рук и ног

препараты ПОРФТ/PRP и аутологичная сыворотка получили применение для внутрисуставного использования при повреждениях хрящевой поверхности суставов, некрозе шейки бедренной кости, операциях по восстановлению крестообразной связки коленного сустава, ротатора плечевого сустава, при лечении спортивных травм. Уровень доказанной клинической эффективности от 1B для эпикондилита плечевой кости до 2B при операциях по восстановлению крестообразной связки коленного сустава, ротатора плечевого сустава или 2C при лечении по поводу повреждения ахиллова сухожилия, растяжения связок, вывиха суставов ног и рук [8, 11, 19, 30]. Применение препаратов ПОРФТ/PRP также показано (в настоящее время с уровнем доказанной клинической эффективности 2C) при операциях остеосинтеза и при мышечной патологии.

Широкое распространение получило применение ПОРФТ/PRP в спортивной медицине для уменьшения болевого синдрома, заживления поврежденных мышц, связок, суставов [8, 23, 26, 29].

Стоматология. Исторически раньше остальных направлений препараты ПОРФТ/PRP начали применять в стоматологии для заживления (реконструкции) лунок удаленного зуба [1]. Препараты ПОРФТ/PRP (тромбоцитарный гель, тромбоцитарный фибрин) применяются с уровнем клинической

эффективности 2B при заживлении лунок удаленных зубов и костной реконструкции полости стенок верхнечелюстных пазух [29, 34, 35].

Патологии ЛОР-органов. Представлены сообщения о применении ПОРФТ/PRP в хирургическом лечении врожденной расщелины верхней губы и неба у детей, для профилактики кровотечения и ускорения регенерации тканей после тонзиллэктомии [36, 37].

Патологии глаз. Для местного лечения ожогов и язв глаз используют аутологичную сыворотку крови или ПОРФТ/PRP, растворенные до 30—50% концентрации физиологическим раствором натрия хлорида. Препарат также применяется при лечении пациентов с синдромом сухого глаза [5, 11].

Хроническая ишемия нижних конечностей. Препарат ПОРФТ/PRP или его аналоги нашли применение при лечении хронической артериальной недостаточности [5, 18, 32, 33, 38]. Полученный клинический эффект характеризуется заживлением кожных язв (при их наличии), увеличением дистанции безболевого ходьбы, улучшением показателей периферического кровотока нижних конечностей, отказом от необходимости проведения ампутации конечности при проведении консервативного лечения с использованием ПОРФТ/PRP.

Косметология. Благодаря своей способности вызывать рассасывание грубой рубцовой ткани и стимулировать рост адипоцитов, а также стволовых клеток волосяных фолликулов кожи ПОРФТ/PRP нашли разнообразное применение в практике косметологии с достаточным эффектом, сохраняющимся не менее 6 мес [5, 39].

Регламентация производства и применения в медицине. В Республике Беларусь, как и в Российской Федерации, отсутствует специальная нормативная база, регламентирующая применение ПОРФТ/PRP в медицинской практике. Решением РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Минздрава Республики Беларусь от 26.07.2017 ПОРФ зарегистрируется как изделия медицинского назначения.

В Европейском союзе, имеющем более длительный опыт клинического использования ПОРФТ/PRP, применение данного продукта регулируется прежде всего Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2002/98/ЕС от 27 января 2003 г., устанавливающей стандарты качества и безопасности заготовки, обследования, приготовления, хранения и распределения крови и компонентов крови человека [23]. Решениями заседания комиссии Европейского союза в 2012 и 2013 гг. определено, что производство и применение ПОРФТ/PRP должны регулироваться так же, как и продуктов крови, до тех пор, пока не будет принято иное. Это предполагает возможность минимальной манипуляции концентрата тромбоцитов, из которого получают ПОРФТ/PRP, допускающую добавление аутологичного криопреципитата, стерильного кальция глюконата, батроксобина (batroxobin).

Комитет по высокотехнологичным видам терапии (Committee for Advanced Therapies) на совещании от 13 ноября 2009 г. установил, что «замороженные или лиофилизированные тромбоциты из аутологичной или аллогенной крови» являются «продуктами, предназначенными для заживления кожных ран в ортопедии и стоматологии» и что эти продукты не являются лекарственным средством (medicinal products). Отмечено, что на основании соглашения с органами службы переливания крови допускается приготовление ПОРФТ/PRP в условиях внебольничных стационаров с целью их применения для местной терапии. В отдельных европейских странах есть свои особенности получения и применения ПОРФТ/PRP и аналогичных препаратов крови для местного применения.

Во Франции и Германии оборот продуктов крови (в том числе ПОРФТ/PRP) регулируется так же, как и других гемопродуктов. В Германии и Швейцарии правила обращения гемопродуктов в случае переработки соответствуют нормам обращения человеческих тканей. В Италии существуют рекомендации для компонентов крови не для трансфузиологического применения, утвержденные Итальянским обществом трансфузиологической медицины и иммуногематологии (Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology, SIMTI) [11]. Они классифицируют степень и доказанную эффективность их применения, главные принципы использования. В качестве основного объекта исследования рассматриваются концентраты тромбоцитов (свежеприготовленные или криоконсервированные). Отмечено, что «аллогенные или аутологичные компоненты крови для нетрансфузиологического применения могут производиться: i) для (нанесения на) поверхности кожи или слизистых (топического применения); ii) введения в ткани; iii) как материал для местного нанесения на хирургические раны, в том числе (вместе) с неклеточным биологическим материалом или медицинскими изделиями». В Испании ПОРФТ/PRP классифицируется как непромышленные биологические препараты, применяемые для лечения человека [24].

В США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) регламентирует прежде всего применение оборудования, с помощью которого получают аутологичную ПОРФТ/PRP, соответствующую требованиям Титула 21 Кодекса федеральных правил 21 CFR Part 1271 (Part 1271 of Title 21 of the Code of Federal Regulations). ПОРФТ/PRP рассматривается вместе с клетками человека, тканями, клеточными и тканевыми продуктами низкого риска (минимально обработанными, предназначенными для гомологичного использования) [25], поэтому в соответствии с требованиями, изложенными в секции 361 акта Службы общественного здравоохранения (Public Health Service Act), ПОРФТ/PRP не рассматривается как компонент крови или дериваты компонентов крови, описываемые титулом 21 CFR Part 207 (лекарственные средства и фарм-субстанции) или Part 607 (кровь и продукты крови) [26, 40]. Следовательно, аутологичная ПОРФТ/PRP, полученная с помощью оборудования, применение которого регулируется секцией 510(k)

акта FDA, не требует дополнительного регулирования в качестве лекарственного средства. Для этого продукта нет стандарта, количество тромбоцитов варьирует, как отмечено в различных исследованиях. Центр оценки и исследований (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) в составе FDA рассматривает ПОРФТ/PRP как гемопродукт наравне с клетками человека, тканями, продуктами клеток или тканей, а в соответствии с требованиями акта 21 CFR Part 1271, такие продукты, включая ПОРФТ/PRP, не требуют доклинических исследований на животных и клинических испытаний [26].

Таким образом, ПОРФТ/PRP представляет собой продукт крови, используемый для медицинских целей, не связанных с переливанием. Области медицинского применения ПОРФТ/PRP: (гнойная) хирургия, травматология и ортопедия, спортивные травмы, косметология, дерматология, хроническая ишемия нижних конечностей, зубопротезирование, неврология, клеточная инженерия, глазные и другие заболевания человека. Отсутствие общепринятой стандартизации ПОРФТ/PRP и способов приготовления является ограничением для его широкого клинического применения. Другое ограничение клинического применения ПОРФТ/PRP состоит в необходимости многократного применения препарата: обычно с частотой 1—2 раза в неделю в течение 3 мес и более для лечения кожных ран [32] или 1—3 инъекции в течение 6 мес при остеоартритах [30] и ишемии нижних конечностей [38]. В связи с этим постоянно предпринимаются попытки получения аллогенной ПОРФТ/PRP или применения рекомбинантных тромбоцитарных факторов роста (platelet-derived growth factor, PDGF), входящих в его состав. Кроме того, аллогенный препарат ПОРФТ/PRP, полученный от молодых (менее 35 лет) доноров крови, связан с более высоким уровнем ростовых факторов в препарате ПОРФТ/PRP по сравнению с донорами старше 45 лет [41]. Получение аллогенного ПОРФТ/PRP и эффективность его клинического использования отражены в ряде публикаций [12, 42—44]. Применение аллогенного ПОРФТ/PRP наиболее эффективно у пациентов, у которых нельзя получить аутологичную кровь для приготовления ПОРФТ/PRP [45], и у пожилых пациентов [43]. Лекарственное средство «Бекаплермин» (Becaplermin) и другие препараты на основе PDGF также могут быть использованы как аналог ПОРФТ/PRP, но по

строгим клиническим показаниям. Некоторые авторы в качестве наиболее перспективного рассматривают применение именно аллогенных препаратов ПОРФТ/PRP [46].

ПОРФТ становится новым терапевтическим средством, все шире используемым в разных областях медицины. В то же время вопросы регламентации его производства и клинического применения еще требуют решения.

Контактная информация:

Потапнев Михаил Петрович — д. м. н., профессор, зав. отделом клеточных биотехнологий.

Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий.

Долгиновский тракт, д. 160, 220053, г. Минск.

Сл. тел.: +375 (17) 289-86-20.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М. П. П., В. Г. Б., Ф. Н. К.

Сбор и обработка материала: С. И. К., С. М. К.

Статистическая обработка данных: О. Л. Ш.

Написание текста: М. П. П., С. И. К., С. М. К.

Редактирование текста: М. П. П., В. Г. Б., Ф. Н. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Whitman D. H., Berry R. L., Green D. M. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J. Oral. Maxillofac. Surg* 1997; 55: 1294—9.
2. Borzini P., Mazzucco L. Tissue regeneration and in loco administration of platelet derivatives: clinical outcome, heterogeneous products, and heterogeneity of the effector mechanisms. *Transfusion*. 2005; 45: 1759—67.
3. Borzini P., Mazzucco L. Platelet gels and releasates. *Curr. Opin. Hematol*. 2005; 12: 473—9.
4. Bogdan V. G., Bagatka S. S., Yurkevich M. Y., et al. Effects of platelet-rich plasma on viability, growth rate, morpho-phenotypical and secretory features of human adipose mesenchymal stem cells. *Meditsinskiy zhurnal*. 2011; 1: 27—9. (in Russian)
5. Andia I., Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen. Med*. 2013; 8(5): 645—58.
6. Potapnev M. P., Arabey A. A., Kondratenko G. G., et al. Soluble preparations of platelet-derived growth factors and their medical implementation. *Zdravookhranenie*. 2014; 9: 32—40. (in Russian)
7. Drago L., Bortolin M., Vassena Ch., et al. Plasma components and platelet activation are essential for the antimicrobial properties of autologous platelet-rich plasma: An in vitro study. *PLoS ONE*. 2014; 9(9): e107813.
8. Cohn C. S., Lockhart E., McCullough J. J. The use of autologous platelet-rich plasma in the orthopedic setting. *Transfusion*. 2015; 55: 1812—20.
9. Knezevic N. N., Candido K. D., Desai R., Kaye A. D. Is platelet-rich plasma a future therapy in pain management? *Med. Clin. N. Am*. 2016; 100: 199—217.
10. Piccin A., Di Pierro A. M., Canzian L., et al. Platelet gel: a new therapeutic tool with great potential. *Blood Transfusion*. 2016; 1—8.
11. Aprili G., Gandini G., Guaschino R., et al. SIMTI recommendations on blood components for non-transfusional use. *Blood Transfusion*. 2013; 11(4): 611—22.
12. Greppi N., Mazzucco L., Galetti G., et al. Treatment of recalcitrant ulcers with allogeneic platelet gel from pooled platelets in aged hypomobile patients. *Biologicals*. 2011; 39: 73—80.

13. Bogdan V. G., Tolstov D. A., Bagatka S. S., Zafranskaya M. M. Biological effects of platelet concentrates in the culture of human dermal fibroblasts. *Meditinskiy zhurnal*. 2012; 2: 22—5. (in Russian)
14. Dohan Ehrenfest D. M., Sammartino G., Shibli J. A., et al. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma — PRP, or Platelet-Rich Fibrin — PRF): the international classification of the POSEIDO. *Poseido J*. 2013; 1(1): 17—28.
15. Crovetti G., Martinelli G., Issi M., et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus. Apheresis Sci*. 2004; 30: 145—51.
16. Kondratenko G. G., Potapnev M. P., Troyanov A. A., et al. Method of the topical therapy of diabetic skin ulcers in patients suffering with diabetes mellitus. Instruction for use, adopted by Ministry of Health the Republic of Belarus on November 4. 2015. Reg. number 085-0915. (in Russian)
17. Bogdan V. G., Tolstov D. A. Clinical efficacy of autodermoplasty using platelet-rich autoplasm at plastic closure of trophic ulcers of venous etiology of large size. *Voennaya Meditsina*. 2015; 2: 65—9. (in Russian)
18. Kontopodis N., Tavlas E., Papadopoulos G., et al. Effectiveness of platelet-rich plasma to enhance healing of diabetic foot ulcers in patients with concomitant peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Int. J. Lower Extrem. Wounds*. 2015; March: 1—7.
19. Andia I., Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2013; 9: 721—30.
20. Mazzocca A. D., McCarthy M. B. R., Chowanec D. M., et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J. Bone Joint Surg*. 2012; 94-A(4): 308—16.
21. DeLong J. M., Russell R. P., Mazzocca A. D. Platelet-rich plasma. The PAW classification system. *Arthroscopy*. 2012; 28(7): 998—1009.
22. Alvarez-Camino J.-C., Vazquez-Delgado E., Gay-Escoda C. Use of autologous conditioned serum (Orthokine®) for the treatment of the degenerative osteoarthritis of the temporomandibular joint. Review of the literature. *Med. Oral. Cir. Buccal*. 2013; 18(3): e433—8.
23. Fiorentino S., Roffi A., Filardo G., et al. European definitions, current use, and EMA stance of platelet-rich plasma in sport medicine. *J. Knee Surg*. 2015; 28(01): 51—4.
24. Anitua E., Prado R., Orive G. A new regulation framework for platelet-rich plasma in Spain. *J. Knee Surg*. 2015; 28(4): 355—6.
25. Harm S. K., Fung M. K. Platelet-rich plasma injection: out of control and on the close? *Transfusion*. 2015; 55(7): 1596—8.
26. Beitzel K., Allen D., Apostolakos J., et al. US definitions, current use, and FDA stance on use of platelet-rich plasma in sports medicine. *J. Knee Surg*. 2015; 28(1): 29—34.
27. Jadlowiec C., Brennes R., Li X., et al. Stem cell therapy for critical limb ischemia: what can we learn from cell therapy for chronic wounds? *Vascular*. 2012; 20(5): 284—9.
28. Mazzucco L., Balbo V., Guaschino R. “Reasonable compromise” to define the quality standards of platelet concentrate for non-transfusion use (CPunT). *Transfus. Apheresis Sci*. 2012; 47(2): 207—11.
29. Dohan Ehrenfest D. M., Andia I., Zumstein M. A., et al. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma — PRP, Platelet-Rich Fibrin — PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implication and perspectives. *Muscl.Ligam. Tend. J*. 2014; 4(1): 3—9.
30. Zhu Y., Yuan M., Meng H. Y., et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthr.Cartil*. 2013; 21: 1627—37.
31. Bogdan V. G., Tolstov D. A. Prospective randomized clinical trials of efficiency of autologous platelet-derived concentrates to stimulate regeneration of trophic ulcers of venous etiology. *Novosti Khirurgii*. 2014; 22(3): 344—50. (in Russian)
32. Carter M. J., Fyelling C. P., Parnell L. K. Use of platelet-rich plasma gel on wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Eplasty*. 2011; 11: art. e38.
33. Yamada T., Onishi K., Utsunomiya M., Nakamura M. Our treatment strategy for critical limb ischemia. *Int. J. Vasc. Med. Vol*. 2013, Art. ID 437471.
34. Bae J. H., Kim Y. K., Myung S. K. Effect of platelet-rich plasma on sinus bone graft: meta-analysis. *J. Periodontol*. 2011; 82(5): 660—7.
35. Zhang Y., Tangl S., Huber Ch. D., et al. Effects of Choukroun’s platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: A historical and histomorphological study. *J. CranioMax. Fac. Surg*. 2012; 40(4): 321—8.
36. Grichanyuk D. A. Platelet-enriched plasma for surgical therapy of congenital cleft lip and palate. *Sovremennaya stomatologiya (Minsk)*. 2006; 2: 43—8. (in Russian)
37. Semenov F. V., Yakobashvili I. Yu. Usage of platelet-enriched plasma as hemostatic and analgesic medication in tonsillectomy. *Vestnik Otorinolaringologii* 2007; 6: 48—50. (in Russian)
38. Sukovatykh B. S., Orlova A. Y., Artjushkova E. B. Influence of plasma enriched with platelets and of the preparation «Myelopid» on the course of acute and chronic ischemia of the lower limbs. *Novosti Khirurgii*. 2012; 20(2): 41—8. (in Russian)
39. Akhmerov R., Zarudiy P., Richkova I., Bochkova O. Plasmolifting as the method of aged skin atrophy therapy by using platelet-enriched autoplasm. *Esteticheskaya meditsina*. 2011; X(2): 3—9. (in Russian)
40. Federal Register. Part II. Department of Health and Human Services. *Fed. Reg*. 2006; 71(167): 51276—367.
41. Lohman M., Walenda G., Hemeda H., et al. Donor age of human platelet lysate affect proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells. *PLoS ONE*. 2012; 7(5): e37839.
42. Shan G.-G., Zhang Y.-N., Ma J., et al. Evaluation of the effects of Homologous Platelet gel on healing Lower extremity wounds in patients with diabetes. *Intern. J. Lower Extremity Wounds*. 2016; 12(1): 22—9.
43. Bottegoni C., Dei Giudici L., Salvemini S., et al. Homologous platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis in selected elderly patients: an open-label, uncontrolled, pilot study. *Ther. Adv. Musculoskel Dis*. 2016; 8(2): 35—41.
44. Smith J. D., Weiss L. E., Burgess J. E., et al. Biologically active blood plasma-based biomaterials as a new paradigm for tissue repair therapies. *Disrupt. Sci. Technol*. 2012/2013; 1(3): 127—37.
45. Potapnev M. P., Kondratenko G. G., Troyanov A. A., et al. Blood autodonation possibilities for platelet-rich plasma preparation to treat diabetic foot ulcers. *Meditinskiy zhurnal*. 2016; 2: 91—4. (in Russian)
46. Anitua E., Prado R. Allogeneic platelet-rich plasma: at the dawn of an off-the-shelf therapy? *Trends Biotechnol*. 2017; 35(2): 91—3. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2016.11.001>



Ф. Б. ПЛОТКИН

ТЕСТИРОВАНИЕ НА НАРКОТИКИ: PRO ET CONTRA

Раскрывается содержание термина «наркотизм». Обосновывается необходимость проведения профилактики аддиктивного поведения как самой эффективной и экономичной стратегии. Указаны цели и раскрывается сущность профилактических мероприятий. Обращается внимание на наличие в отечественной наркологии парадоксальной ситуации, когда вместо превенции употребления психоактивных веществ, упор сделан на тестировании учащихся учебных заведений на употребление наркотиков путем исследования их наличия в биологических жидкостях. Указано на ошибочность соотнесения результатов тестирования с реальными данными о распространённости наркопотребления. Подчеркивается, что скрининг с применением специфически чувствительных иммунохроматографических тестов не заменяет клинично-лабораторную биохимическую диагностику аддикций. Констатируется реальная опасность, что среди подростков в результате сплошного тестирования может сформироваться представление об употреблении психоактивных веществ как обычной практике в молодежной среде. Высказывается мнение о том, что декларируемые программой тестирования цели не могут быть достигнуты, а сама процедура тестирования проводится с нарушением конституционных прав и свобод личности.

Ключевые слова: наркотизм, наркопотребление, аддиктивное поведение, подростково-молодежная среда, профилактика, тестирование.

Narcotism term content has been disclosed. Necessity of preventing addictive behavior as the most efficient and cost-effective strategy has been proved. Preventive measures essence and objectives including the primary prevention have been disclosed. A paradoxical situation existing in the national drugs prevention system when instead of drug prevention the emphasis has been made on pupils testing by examining their presence in biological liquids has been paid attention to. It has been shown that testing results comparing with the real data on drug prevention spreading considered to be miscalculation. Screening using specifically sensitive immune-chromatic tests cannot replace clinic-laboratory and biochemical diagnosis of addictions. The real danger of possible forming the representation of drugs consumption among the young people as a usual practice has been stated. The opinion has been expressed that the aims declared by the testing program cannot be reached and the testing procedure is realized with the constitutional rights and personality freedom violation.

Key words: drug consumption, children and teenagers, addiction primary prevention, drug addiction, adolescent, testing.

HEALTHCARE. 2018; 10: 45—51.
TESTING FOR DRUGS: PRO ET CONTRA
F. B. Plotkin

Под термином «наркотизм» понимается относительно распространенное, статистически устойчивое употребление определенными общественными группами наркотических (токсических, психотропных) веществ, влекущее определенные медицинские (заболевание наркоманией) и социальные последствия. Именно сюда относится употребление с трагическими последствиями «дизайнерских» наркотиков («спайсов» и «марок») лицами, не имеющими признаков сформировавшейся зависимости.

Наркотизм как явление, другие формы аддиктивного поведения (например, азартные игры, интерес к различным «лохотронам», спортивный фанатизм, не имеющий отношения к настоящему спортивному азарту, добровольное беспризорничество, подростковая преступность, вообще любые проявления девиантного, в том числе делинквентного, поведения) скачкообразно воз-

растают на крутых поворотах истории, при смене экономических формаций, разрушении традиционных культурных и социальных стереотипов. Употребление наркотических средств отмечается среди представителей всех социальных групп и возрастов. Особенно настораживает тот факт, что употребление психоактивных веществ (ПАВ) становится особенностью молодежной субкультуры, компонентом общения в подростково-молодежной среде. Сформировалась молодежная субкультура с высоким уровнем толерантности к наркотикам. Аддиктивная стратегия взаимодействия с действительностью приобретает все большие масштабы.

Учет реальных обстоятельств нынешнего положения с наркотиками требует не запрета различных форм деструктивного поведения, а осознанных действий по внедрению в ценностно-нормативную систему представлений

о престижности здорового образа жизни. Только такой подход, как свидетельствует опыт стран, достигших реальных результатов в борьбе с наркотизмом, позволяет добиться заметного снижения численности злоупотребляющих алкогольными напитками, курящих и употребляющих наиболее опасные для здоровья наркотики.

Сложившаяся к настоящему времени ситуация с потреблением ПАВ предполагает острую необходимость активных действий по организации профилактики злоупотребления наркотическими средствами и психотропными веществами. Ведь именно профилактика является самой эффективной и экономичной мерой по предупреждению злоупотребления ПАВ. Под профилактикой понимают любые мероприятия, разработанные для того, чтобы избежать злоупотребления ПАВ и уменьшить негативные социальные последствия и вред, наносимый здоровью.

Решаемые антинаркотической пропагандой и профилактикой задачи — это воспитание установки на здоровый и социально позитивный образ жизни, в котором нет места наркотикам и другим одурманивающим веществам, алкоголю, табаку, на раскрытие всех возможностей физического и духовного развития. Специалистами уже определены факторы риска, а также условия, обеспечивающие устойчивость личности к развитию зависимости от ПАВ. Сформулированы задачи профилактической деятельности, главные направления и организационные основы построения профилактических программ¹. Разработаны подходы, сфокусированные на понимании профилактики как превенции, учитывающей прежде всего психосоциальные и личностные факторы, способствующие началу наркотизации. Почти 4/5 всех актуальных потребителей наркотиков (тех, чей нынешний образ жизни включает в себя более или менее регулярное употребление тех или иных наркотических средств в немедицинских целях) впервые встретились с ними в возрасте до 17 лет. А вот самая опасная тенденция: за последние годы возрастной порог лиц, употребляющих наркотики, опустился до 11 лет. Защитив эту относительно немногочисленную социальную группу, общество

автоматически закрывает основную брешь, через которую в его жизнь вторгаются активный наркотизм и наркомания. Очень важно понимать, что наркотики сами по себе не составляют сущности проблемы. Злоупотребление ими — это симптом глубоких противоречий, с которыми сталкивается личность в попытках преодолеть стрессовые жизненные ситуации, в поисках положительных межличностных контактов в виде понимания, одобрения, а также эмоциональной и социальной поддержки. При их отсутствии наркотики выполняют роль своеобразных костылей, которые, к сожалению, не лечат, а калечат.

При всем при этом в настоящее время в образовательной среде отсутствует механизм обеспечения воспитательной, в том числе и антинаркотической, работы, направленной на формирование здорового образа жизни и стрессоустойчивости. Фактически из практики многих образовательных учреждений ушла задача воспитания, и они ограничиваются лишь оценкой уровня знаний учащихся.

Парадоксальным образом выглядит и ситуация, когда вопреки традициям отечественной медицины, профилактической работой не занимаются сами врачи-наркологи. «Куда делась профилактика в наркологических учреждениях?», — удивлялся еще в 2008 г. тогдашний директор Национального научного центра наркологии Российской Федерации чл.-кор. РАН проф. Н. Н. Иванец². Участие психиатров в профилактике зависимости (особенно первичной) также незначительно. Врачи других специальностей имеют свой достаточно широкий круг обязанностей, в которые профилактика наркомании не входит.

Несколько лет назад Беларусь потрясла череда смертей молодых людей из-за приема синтетических наркотиков. Были экстренно разработаны и проведены различные мероприятия: прошла широкая просветительская кампания о вреде наркотиков, раздавались агитационные материалы о вреде курительных смесей; в учреждениях образования прошли тематические конкурсы рисунков, плакатов; перед началом сеансов в кинотеатрах демонстрировался ролик, подготовленный наркоконтролем³ и т. д. Однако

¹Библиографические указания на более чем сотню (!) до мельчайших деталей разработанных программ по профилактике зависимого поведения заинтересованный читатель найдет в наших предыдущих работах.

²Ответ на этот вопрос не получен до сих пор.

³Данная ситуация была детально проанализирована нами ранее в статье «Экстренная профилактика наркотизма: следует ли рассчитывать на успех?» [1].

эта кампания закончилась, а систематической работы как не было, так и нет. Притом, что тема профилактики наркомании была обозначена в числе других задач в проводимых в нашей республике комплексных программах. В настоящее время в обществе присутствует декларированное признание необходимости профилактической работы, однако активных действий пока не предпринимается, а сложившаяся в нашем обществе традиция бороться с последствиями не решает проблему должным образом.

Отсутствие какой-либо серьезной профилактической работы в области наркопотребления в настоящее время камуфлируется широко разрекламированным тестированием учащихся учебных заведений на употребление наркотиков путем исследования их наличия в биологических жидкостях. В течение ряда лет эта практика получает все большее распространение в Российской Федерации. Пока эта процедура носит добровольный характер. В марте 2017 г. главный специалист-нарколог Минздрава Российской Федерации Е. А. Брюн призвал к принудительному тестированию школьников на наркотики [2]. При этом он заявил: «Тестирование работает, мы наблюдаем значительное снижение уровня потребления наркотиков. Мы считаем, что это должно быть повсеместно... Тестирование надо продолжать и расширять, чтобы в конечном итоге охват им был 100%, чтобы это было чем-то вроде диспансеризации» (*sic!*)... Если в 2011 г. тесты выявляли потребителей наркотиков на уровне 10—12% от числа тестируемых, то сегодня этот показатель составляет 0,3%. По другим данным, за период 2014—2015 гг. профилактические медицинские осмотры на предмет потребления наркотиков прошли 547 113 обучающихся. Положительный результат подтверждающих исследований образцов биологических жидкостей был получен у 712 (0,13%) человек. В Новосибирской области у 0,07% от общего числа (4070) школьников обнаружены положительные результаты по содержанию наркотических веществ в биосредах. В Центральном федеральном округе Российской Федерации в 2016 г. — у 0,14% от общего числа тестируемых. По данным Министерства образования и науки России, в 2016 г. в тестировании приняло участие около 70% учебных заведений по всей стране и 3,5 млн учащихся. Однако далеко не везде удалось столь легко организовать данное тестирование. Например, в Орловской области под-

вели итоги тестирования молодежи на употребление наркотических и психотропных средств, а также анкетирования, призванного выяснить мнение жителей на этот счет. Результаты не впечатлили. В области работают 385 школ, семь вузов и полтора десятка ссузов. Участниками программы могли стать около 130 000 учащихся разного возраста. Однако тестирование прошли лишь около 1200 человек, или примерно 1%.

Заметим при этом, что сплошное массовое тестирование учащихся на содержание в биологических жидкостях наркотиков его апологеты пытаются представить как отечественное ноу-хау, ибо нигде в мире подобных широкомасштабных мероприятий не проводится. На наш взгляд, наблюдаемая ситуация с внедрением тестирования является типичным примером так называемого феномена фонаря.

При анализе высказываний Е. А. Брюна складывается впечатление, что он соотносит результаты тестирования с истинным положением дел наркопотребления и, соответственно, снижение процента выявляемости с 10—12 до 0,3 будто бы свидетельствует и об аналогичном снижении потребления ПАВ. Напомним главному наркологу России и читателям известный постулат, который в римском праве звучит так: *Post et not propter* — «После — не значит вследствие». Заметим также, что подобные результаты могут свидетельствовать лишь о том, что сами тестируемые овладели способами получения негативных результатов тестирования.

«Условной эффективности тестирования можно достичь только в том случае, если принудительно проверять всех учащихся раз в четыре дня, — объясняют в Обществе специалистов доказательной медицины. — По данным Роскомстата (март 2016 г.), в Российской Федерации 13 329 000 школьников, 2 142 000 студентов колледжей и 7 419 000 студентов вузов. Итого почти 23 миллиона учащихся! Чтобы протестировать всех, понадобится не менее 2 триллионов рублей в год! И нет, мы не ошиблись с нулями — это 2 000 000 000 000 рублей» [3].

«В арсенале диагностической службы наркологии, — констатирует Т. В. Чернобровкина, — сегодня присутствуют как скрининговые, с применением иммунохроматографических экспресс-тестов, так и аналитические инструментальные исследования. Преимущества и ограничения их в целях мониторинга наркоситуации заслуживают специального рассмотрения, поскольку на

практике часто имеет место подмена понятий скрининга и диагностики в отношении химических зависимостей. Скрининг буквально означает исследовательское действие, направленное на выявление признака в массе и характеризующее эпидемиологический показатель частоты встречаемости признака. Поэтому для количественной величины скрининга важен объем (численность) скринируемой популяции. Диагностика (клиническая или лабораторная) — это выявление и идентификация заболевания путем аналитического изучения, синдромального сопоставления, сравнения (с нормативными величинами или с проявлениями в другой — контрольной — группе, при другой патологии и т. д.), часто осуществляемая с использованием разных методов при профессиональном взаимодействии нескольких специалистов. Диагностика как результат комплексной клинической и лабораторной оценки «у постели больного» или в стенах амбулаторного учреждения есть характеристика состояния здоровья обследуемого, частота встречаемости нарушений которого также важна для статистики, эпидемиологических расчетов и прогнозов. Популяционная диагностика часто (но не всегда и не обязательно) включает в себя скрининговые исследования, поскольку использует принцип просеивания информации в отношении какого-то предполагаемого признака и уточнения ее на уровне «да/нет». Скрининг на присутствие ПАВ или его метаболитов в организме человека важен для установления состояний патологической зависимости, но не обязателен и, что актуально, не может заменять диагностические исследования. Результаты скрининга на употребление ПАВ основаны на обнаружении самих ПАВ и/или их метаболитов в биологическом материале методами качественно-количественного анализа, и эти данные не обязательно должны и не всегда могут совпадать с результатами других диагностических лабораторных исследований, направленных на выявление последствий присутствия ПАВ в организме, зависимости от ПАВ как измененной реактивности организма и признаков органопатологии как коморбидных осложнений этой зависимости. Интерпретация данных скрининга ограничивается чисто количественно-качественной характеристикой присутствия-отсутствия ПАВ, что фактически подтверждает состояние интоксикации организма, его экологического неблагополучия на момент осуществления анализа. Интерпретация же, например, биохимического или гематологичес-

кого анализа гораздо шире и может быть использована для экспертно-диагностических заключений о состоянии здоровья подэкспертного в результате даже давнего употребления ПАВ. Клинико-диагностические лабораторные исследования, как правило, подтверждают, а иногда опережают и даже опровергают скрининговые данные, так как последние зависят от концентрации употребляемых ПАВ, периода его полужизни в организме и от временной дистанции приема ПАВ до момента анализа. Именно из различий в чувствительности и в принципиальной целенаправленности происходят часто неверно оцениваемые наркологами результаты инструментальных методов диагностики в наркологии, рождающие как прямые количественные ошибки, так и неверные диагностические и экспертные заключения, и затем — неадекватные эпидемиологические расчеты. Отсюда происходят и недопустимые этические просчеты. К тому же еще не изучена возможная взаимосвязь между перекрестной толерантностью в отношении ряда ПАВ и специфичностью (чувствительностью) иммунохроматографических тестов. Не до конца ясно, как интерпретировать слабо и/или медленно проявляющуюся визуально оцениваемую реакцию на марихуану, принимая во внимание великое многообразие каннабиноидсодержащих продуктов, употребляемых курительных смесей — как избирательно позитивную или абсолютно негативную? Фактически скрининг, проводимый с применением качественно-количественных тестов, — это способ «поимки вора за руку», исходя из того, что положительный результат возможен лишь тогда, когда ПАВ или его метаболит присутствуют в организме экспертируемого. Совершенно очевидно, что скрининг с применением специфически чувствительных иммунохроматографических тестов не заменяет клинико-лабораторную биохимическую диагностику аддикций» [4].

«Цель получения объективных данных по распространенности наркопотребления, — утверждает В. Д. Менделевич, — недостижима ни в условиях обязательного, ни, тем более, в условиях добровольного эпизодического тестирования. Уместна аналогия с экспертизой алкогольного опьянения, которая не может и не применяется для диагностики алкоголизма или склонности к алкоголизации». Изучив региональный опыт внедрения процедуры тестирования в Республике Татарстан, автор констатирует: «Ошибка в оценке распространенности составила

до 310 раз (!). Можно утверждать, что оценить распространенность наркотизации возможно исключительно социологическими методами» [5].

Поскольку начальные проявления хронических заболеваний, как правило, не имеют выраженных диагностических критериев, они часто не попадают в поле зрения медиков и, соответственно, в статистический учет, в связи с чем по клинической выборке нельзя делать заключений о выборке популяционной: по данным наркологического учета нельзя делать выводы о структуре, факторах и исходах наркопотребления в популяции. Для этих целей проводятся специальные опросы представителей групп риска по процедурам, которые разрабатывались и совершенствовались в разных странах на протяжении нескольких десятилетий. К сегодняшнему дню сложились общепринятые методические принципы, которых придерживаются исследователи всех стран, обеспечивая таким образом единообразие и сопоставимость получаемых результатов. В соответствии с рекомендациями ООН, в большинстве стран в качестве таких исследовательских процедур обычно используются «Школьные исследования по алкоголю и наркотикам» (The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs — ESPAD) и «Мониторинг будущего» (Monitoring the Future). При этом надо подчеркнуть, что под «методикой» подразумевается не только сам опросный лист (анкета), но и весь пакет документов, регламентирующих организацию исследований: цели, задачи, процедуру формирования выборки, организацию сбора данных, требования к безопасности респондентов, обработку полученных данных, механизмы контроля и т. д. В США в рамках общенационального проекта «Мониторинг будущего» уже свыше четверти века обеспечивается ежегодный опрос около 45 000 учащихся старших классов более полутысячи школ по всей стране, что позволяет иметь постоянную информацию об этих важнейших характеристиках социального благополучия.

На постсоветском пространстве подобных масштабных социологических исследований, к сожалению, не проводится. В наших условиях нынешнее общество руководствуется неадекватными представлениями, основанными на обыденном опыте и здравом смысле. Преодоление сложившейся ситуации невозможно без достоверной информации о социальных координатах наркотизма и в первую очередь масштабах и динамике молодежного наркотизма.

Нужно ли нашей стране следовать примеру россиян? В настоящее время в Республике Беларусь также собираются ввести тестирование школьников на наркотики. Пока проводятся ограниченные мероприятия по определению содержания наркотиков в биологических жидкостях. Предусматривается также психосоциальное тестирование учащихся при выявлении групп риска. При проведении анкетирования будет присутствовать социальный педагог, или педагог-психолог, или классный руководитель (для студентов и учащихся ПТУ и ссузов — куратор группы). Допускается также присутствие в качестве наблюдателей представителей родительской общности. Важно, что для соблюдения конфиденциальности не должно быть свободного общения между анкетирруемыми. Неуместна и взаимопомощь в подборе вариантов ответов. Для обработки результатов тестирования могут привлекаться сторонние специалисты, в том числе психиатры-наркологи.

Важно помнить, что изучение здоровья и особенно таких социально значимых вопросов, как потребление наркотиков, затрагивает множество моральных и этических аспектов. Поэтому современные международные стандарты проведения подобных исследований подразумевают прохождение обязательной предварительной экспертной оценки исследовательского инструментария и плана. Такую оценку осуществляют этические комитеты — независимые консультативные органы, создаваемые обычно при университетах и других исследовательских организациях. Этические комитеты проходят специальную международную аккредитацию. Его заключение необходимо для защиты прав, психического и физического здоровья участников исследований. Во многих странах без положительного заключения этического комитета результаты проведенного исследования не получают официального или научного статуса и не принимаются к публикации в научные журналы. Один из самых важных аспектов плана исследования, который подвергается тщательной оценке, — соблюдение требований к безопасности респондента, поскольку нарушение этих требований ставит под вопрос саму возможность проведения подобных исследований в будущем.

При всем при этом следует четко представлять, что если у подростка достаточно способностей и возможностей доставать легально

недоступные ПАВ и употреблять их незаметно для родителей и педагогов, то он найдет и способы уклониться от тестирования или добиться его отрицательного результата. В Интернете достаточно сайтов, на которых подробно объясняется, «как обмануть тест». (Впрочем, совсем недавно мы видели примеры замены проб мочи и на гораздо более высоком уровне.)

Совершенно очевидно, что большинство учащихся не связаны с наркотиками и не принимают ПАВ по тем или иным причинам. Высказывается вполне обоснованное мнение о том, что «повальное тестирование будет иметь развращающее влияние на позитивное большинство. Произойдет ментальная легализация потребления наркотиков в подростковом сознании» [6]. А это значит, что прием наркотиков будет представляться подросткам, а также их родителям обычным делом и чуть ли не нормой, а проблема будет заключаться лишь в том, чтобы избежать выявления этого факта при тестировании. В коллективах учащихся среди соучеников обычно известны те, кто имеет опыт общения с психотропами. И тот факт, что последние без особых затруднений получают отрицательные результаты тестирования, может подвинуть первых к началу экспериментирования с приемом ПАВ.

Лежащие в основании внедряемого тестирования учащихся учебных заведений на употребление наркотиков путем исследования их наличия в биологических жидкостях сомнительные законодательные инициативы, негативные нравственные, медицинские и другие последствия с исчерпывающей полнотой освещены в ряде серьезных работ [3, 6, 7]. По мнению зав. кафедрой медицинской психологии Казанского государственного медицинского университета, директора Института исследований проблем психического здоровья и эксперта Всемирной организации здравоохранения В. Д. Менделевича, «в продвижении идей тестирования учащихся на наркотики нередко используются ложные основания и заблуждения». Оценивая научно-методологические и медико-этические парадоксы внедрения тестирования как профилактической антинаркотической меры с позиции наркологической и психиатрической науки с использованием регионального опыта, а также анализируя медицинский, психологический и экономический аспекты и целесообразность и результативность тестирования учащихся на наркотики, автор делает вывод о том, что «внедрение и узаконивание обя-

зательного тестирования студентов и школьников неэффективно, нецелесообразно, неэтично и неэкономично. С точки зрения права, недобровольное тестирование может быть нарушением неотъемлемых прав личности на свободу и личную неприкосновенность (ст. 22 Конституции Российской Федерации), на неприкосновенность частной жизни, личную тайну (ст. 23 Конституции Российской Федерации). Кроме того, подобная процедура нарушает принципы медицинской этики и медицинского права, методологически некорректна и не способна достичь поставленной цели [5, 8]. Недоработку этико-правовой базы в отношении использования методов лабораторной службы в мониторинге наркоситуации отмечает и Т. В. Чернобровкина [4]. Внедрение подобной процедуры способно лишь углубить «кризис мотивации», дистанцировать область наркологии от пациентов и привести к ухудшению наркотической ситуации в стране» [5].

Странным образом ситуация с навязываемым распространением тестирования устраивает и практических наркологов. На фоне «беспредельной неприкрытой коммерциализации наркологии» (термин В. Д. Менделевича) большинство наркозависимых, хоть однажды столкнувшихся с реалиями наркологической службы, в дальнейшем уклоняются от обращения в государственные наркологические учреждения. В настоящее время больные, как правило, обращаются туда лишь при острой жизненной необходимости, в частности при передозировках наркотиками или для снятия абстинентного синдрома («ломки»). Всего один из десяти пациентов с опиоидной зависимостью находится в поле зрения наркологов. Остальные отечественной наркологии не доверяют и всячески уклоняются от контактов с ней. Одной из причин этому является то обстоятельство, что наркологический учет перестал быть добровольным, учетные данные передаются сторонним организациям, а законное право на конфиденциальность больные должны выкупать в государственных учреждениях, используя узаконенную практику платного анонимного лечения. В рассматриваемой ситуации с обязательным тестированием некоторые лица с положительными результатами тестирования на наркотики в биологических жидкостях так или иначе окажутся в поле зрения наркологов, что позитивным образом скажется на количественных показателях деятельности наркологической службы.

Практических врачей-наркологов устраивает положение с массовым тестированием учащихся еще и по той причине, что при этом нет необходимости заниматься профилактикой. Ведь профилактическая работа вовсе не так проста, как кажется на первый взгляд. Это специфическая профессиональная деятельность, имеющая свои особенности и нюансы. Например, существуют особые лекторские приемы и правила, причем разные для разной аудитории [9].

Итак, независимому наблюдателю становится очевидно, что декларируемые программой тестирования в рассматриваемой области цели не могут быть достигнуты. (При этом мы вовсе не отрицаем важности применения указанных тестов в других обстоятельствах, например для обследования представителей некоторых профессий — пилотов, авиадиспетчеров и т. п.) И здесь следует внимательно посмотреть, какие силы и конкретные фигуры стоят в России за неприкрытым лоббированием интересов фирм, производящих тест-полоски, посредством которых и определяется наличие в биологических жидкостях тех или иных наркотических веществ. А речь здесь идет о весьма и весьма солидных суммах [3].

Проблема еще и в том, что в нынешних условиях классические тест-полоски, применяемые в школах и других учебных заведениях, могут оказаться бесполезными. Они рассчитаны на «старые» наркотики — марихуану, опиаты, амфетамины и кокаин. Новые и популярные «спайсы», «соли» и другие «дизайнерские» наркотики эти тесты не выявляют [2]. Между тем ежегодно появляется более сотни новых ПАВ.

«Современная наркоситуация, — определяет Т. В. Чернобровкина, — характеризуется... неуклонным расширением сферы поиска и обогащения ассортимента употребляемых ПАВ, усложнением клиники и динамики формирования аддиктивного поведения, часто характеризующегося комбинацией или сменой разных видов химических зависимостей. Появляются новые виды аддикций к таким препаратам, как неопиоидные анальгетики («Коаксил»), антидепрессанты («Триган»), аптечные препараты на основе лекарственных растений со стимулирующими или седативными свойствами, к новым средствам парфюмерии и бытовой химии, содержащим предшественников класса метамфетаминов и катинона (например, «Кристалиус»), к летучим

органическим соединениям. Соответственно, в наркологической клинике все чаще встречаются новые вариации аффективных, психоорганических и психосоматических осложнений наркотизации, имеющие проявление и на объективном лабораторном уровне» [4].

Ввиду очевидной иллюзорности получения существенного эффекта от внедрения системы тотального тестирования учащихся на наркотики путем исследования их наличия в биологических жидкостях следует реально оценить ситуацию и для снижения уровня наркотизма применять адекватные меры, соответствующие принципам доказательной медицины и международным стандартам [10].

Контактная информация:

Плоткин Феликс Борисович.

Тел. +375 29 930-50-15.

E-mail: felplotkin@tut.by.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Plotkin F. B. *Drug addiction urgent prophylaxis: can be successful management expected? Zdravookhranenie. 2015; 2: 41—6. (in Russian)*
2. *Addict — the enemy of the people? Available at: http://www.narkotiki.ru/5_87799.htm (Accessed 04.02.2018). (in Russian)*
3. *Checking students for drugs. But does it make sense? Available at: <https://www.kp.by/daily/26501.4/3368790/> (Accessed 21.02.2018). (in Russian)*
4. Chernobrovkina T. V. *Monitoring of the drug situation: obvious and hidden problems of screen-test control and clinical laboratory diagnostics. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Narkologiya-2010». Moscow; 2010: 178 s. (in Russian)*
5. Mendeleevich V. D. *The inexpediency of testing students for drugs: scientific arguments against anti-drug utopias, good intentions and pseudo-citizenship. Narkologiya. 2011; 9: 78—82. (in Russian)*
6. *Drug testing: opinion of experts in evidence-based medicine and human rights defenders. Available at: http://www.narkotiki.ru/5_43658.htm (Accessed 25.02.2018). (in Russian)*
7. *Testing for drugs. Arguments against. Available at: <http://www.hand-help.ru/doc8.4.html> (Accessed 25.02.2018). (in Russian)*
8. Mendeleevich V.D. *Ethics of modern narcology. Kazan: Meditsina; 2010: 218 s. (in Russian)*
9. Plotkin F. B. *Organization and methodology of lecture propaganda aimed at the prevention of drug addiction and substance abuse: Metod. rekomendatsii Minzdrava Belarusi. Minsk; 1997: 102 s. (in Russian)*
10. *International standards on drug use prevention. Available at: <http://www.unodc.org/unodc/en/prevention/prevention-standards.html> (Accessed 25.02.2018). (in Russian)*

Поступила 04.06.18.



Д. Е. ДАНИЛОВ, Д. В. ЛИТВИНЧУК, Д. А. ВИНОГРАДОВА, А. В. МАТВЕЕНКО, И. А. КАРПОВ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Установить частоту элиминации РНК вируса гепатита С у пациентов, получавших лечение при использовании различных схем лекарственных средств прямого противовирусного действия.

Материал и методы. Исследование проводили на базе Минского городского центра инфекционной гепатологии (УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» Минска). Общее количество пациентов в исследовании — 253. Доля пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени составила 103 (40,71%). Оценивали частоту достижения устойчивого вирусологического ответа при использовании различных схем и изменение клинико-лабораторных показателей во время проведения этиотропного лечения.

Результаты. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа через 24 нед после окончания лечения различными схемами следующая: софосбувир+даклатасвир±рибавирин — 97,59%; софосбувир+рибавирин — 82,35%; софосбувир/ледипасвир±рибавирин — 98,08%; омбитасвир/паритапревир/ритонавир+дасабувир±рибавирин — 100%.

Заключение. Наименее эффективной схемой является софосбувир+рибавирин (ее использование не может быть рекомендовано даже у пациентов со 2-м генотипом вируса). Лекарственные схемы на основе софосбувира не оказывают существенного влияния на почечную функцию у пациентов без сопутствующей почечной патологии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, этиотропное лечение, лекарственные средства прямого действия, устойчивый вирусологический ответ.

Objective. To assess the rate of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C or virus-associated liver cirrhosis treated with direct-acting antivirals.

Materials and methods. The study was conducted at Minsk City Center for Infectious Hepatology (Minsk City Clinical Hospital for Infectious Diseases). Totally, 253 patients were included in the study. The proportion of patients with advanced stages of fibrosis or cirrhosis was 103 (40.71%). The sustained virologic response rate after the treatment completion and the laboratory changes during the treatment were evaluated.

Results. The treatment with various drug regimens (i.e. study groups) showed the following rates of sustained virologic response on week 24 after the therapy completion: sofosbuvir+daclatasvir±ribavirin — 97.59%, sofosbuvir+ribavirin — 82.35%, sofosbuvir/ledipasvir±ribavirin — 98.08%, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +dasabuvir±ribavirin — 100%.

Conclusion. Sofosbuvir+ribavirin has shown the least efficacy among all the other treatment regimens (this regimen should not be recommended even for patients with HCV genotype 2). The sofosbuvir-based regimens cause no significant adverse effect on the renal function in patients with no pre-existing kidney disease.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral treatment, direct-acting antivirals, sustained virologic response.

HEALTHCARE. 2018; 10: 52—56.

EFFICACY OF CHRONIC HEPATITIS C THERAPY WITH DIRECT-ACTING MEDICINAL AGENTS

D. E. Danilov, D. V. Litvinchuk, D. A. Vinogradova, A. V. Matveyenko, I. A. Karpov

В 2017 г. ВОЗ признала вирусные гепатиты одной из основных проблем современного мирового здравоохранения, требующей неотложного решения. В 2015 г. 325 млн человек в мире были инфицированы различными гепатотропными вирусами, которые явились причиной смерти 1,34 млн пациентов, что превышает количество случаев смерти, связанных с ВИЧ. Более чем у 71 млн человек констатирован активный хронический гепатит С (ХГС), по причине которого ежегодно погибает более 350 000 человек [1, 2]. В связи с тем, что острая форма гепатита С характеризуется стертой симптоматикой либо ее отсутствием, множество

случаев инфицирования остаются невыявленными на ранней стадии. Поэтому большинству пациентов диагноз выставляется уже после развития хронической формы заболевания, часто — на стадии выраженного фиброза или цирроза печени. Инфицирование вирусом гепатита С (ВГС) примерно в 75% случаев приводит к развитию хронической инфекции [3, 4].

ВГС является одной из основных причин развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5].

В течение 20—30 лет естественного течения ХГС цирроз печени развивается у 10—20%

пациентов. В свою очередь, у пациентов с циррозом ежегодный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и печеночной декомпенсации составляет 1—5 и 3—6% соответственно [6].

Достижение устойчивого вирусологического ответа (с помощью высокочувствительного метода ПЦР определяется отсутствие РНК ВГС в плазме крови через 12 и 24 нед после лечения) у пациентов с ХГС приводит к остановке прогрессирования и частичной регрессии фиброза, снижению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, снижению уровня летальности у данной категории пациентов [7, 8].

По сравнению со схемами противовирусного лечения на основе пегилированного интерферона (ПегИФН) безинтерфероновые схемы обладают одновременно и более высокой эффективностью, и лучшим профилем безопасности [9].

Механизм действия лекарственных средств прямого противовирусного действия (ЛСППД) основан на специфическом ингибировании репликации вируса за счет прямого взаимодействия с вирусными протеинами [10]. Выделяют четыре класса ЛСППД: ингибиторы NS3/4A, NS5A, нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B [11].

В Республике Беларусь зарегистрированы следующие схемы с применением ЛСППД для лечения ХГС и цирроза печени вирусной этиологии:

1) софосбувир 400 мг (SOF, нуклеозидный ингибитор NS5B РНК-полимеразы) + даклатасвир 60 мг (DCV, ингибитор NS5A) ± рибавирин 1000—1200 мг (в зависимости от массы тела пациента) (RBV, синтетический аналог гуанозина);

2) SOF 400 мг + RBV 1000—1200 мг;

3) SOF 400 мг / ледипасвир 90 мг (LDV, ингибитор NS5A) ± RBV 1000—1200 мг;

4) омбитасвир 12,5 мг (OMB, ингибитор NS5A) / паритапревир 75 мг (PTV, ингибитор протеазы NS3-4A) / ритонавир 50 мг (R, фармакологический бустер) + дасабувир 250 мг (DAS, ненуклеозидный ингибитор NS5B РНК-полимеразы) ± RBV 1000—1200 мг.

Цель исследования — установить частоту элиминации РНК вируса гепатита С у пациентов, получавших лечение при использовании различных схем ЛСППД.

Материал и методы

Исследование проводили на базе Минского городского центра инфекционной гепатологии (УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» Минска). Общее количество пациентов в исследо-

вании — 253 (110 мужчин, 143 женщины, соотношение М:Ж=1:1,3). Доля пациентов с выраженным фиброзом/циррозом печени составила 40,71% (103 пациента). Для статистической обработки использовали программу Microsoft Office Excel 2013.

Низкая приверженность пациентов к лечению являлась критерием исключения результатов их обследований из проводимого анализа эффективности. В процессе анализа данных из выборки были исключены 23 (9,1%) пациента. Среди исключенных: 1 пациент, при лечении которого использовали схему SOF+ПегИФН+RBV, 2 пациента — схему SOF+RBV (1 пациент со 2-м генотипом ВГС, 1 пациент с 3-м) и 20 — схему SOF+DCV±RBV.

Результаты и обсуждение

Лечение по схеме SOF+DCV±RBV проходили 144 (56,9%) пациента из 253, из них 62 (43,1%) мужчины и 82 (56,9%) женщины. Средний возраст — 48,5 [31—62] лет.

Среди 144 пациентов один имел в анамнезе неэффективное лечение по схеме SOF+RBV (вирусологический прорыв), у 2 пациентов отмечались нежелательные явления (мигрень, общая слабость, анемия), один из них самостоятельно прервал лечение. У 15 (10,4%) из 144 пациентов в анамнезе имелось неэффективное лечение ПегИФН, в том числе у 2 (13,3%) — полный неответ, у 2 (13,3%) — частичный неответ, у 1 (6,7%) наблюдался вирусологический прорыв, у 10 (66,7%) — рецидив.

Вирусная нагрузка на старте лечения — 1 200 000 [352 500—3 127 500] МЕ/мл.

Стадию фиброза определяли при помощи неинвазивных методик (эластография, FibroScan® или FibroTest®) (рис. 1, а). У 64 (44,4%) пациентов отмечались выраженные стадии фиброза (F3—F4) или цирроз печени (в том числе у 9 пациентов — класс тяжести В, у 2 пациентов — тяжести С по Чайлду — Пью).

У 90 (62,5%) пациентов выявлен 1-й генотип, из них 48 (53,3%) имели субтип 1b; 5 (5,6%) — субтип 1a; 3 (3,3%) — микст 1a/1b; у 34 (37,8%) пациентов субтип не определялся. У 1 пациента обнаружено инфицирование вирусами одновременно 1-го и 2-го генотипов. У 14 (9,7%) обнаружен 2-й генотип, у 38 (26,4%) — 3-й генотип. У 1 пациента отсутствовали данные о генотипе вируса (рис. 1, б).

На момент начала лечения уровень тромбоцитов составлял 201 [149—236]·10⁹/л. Медианный уровень тромбоцитов на протяжении

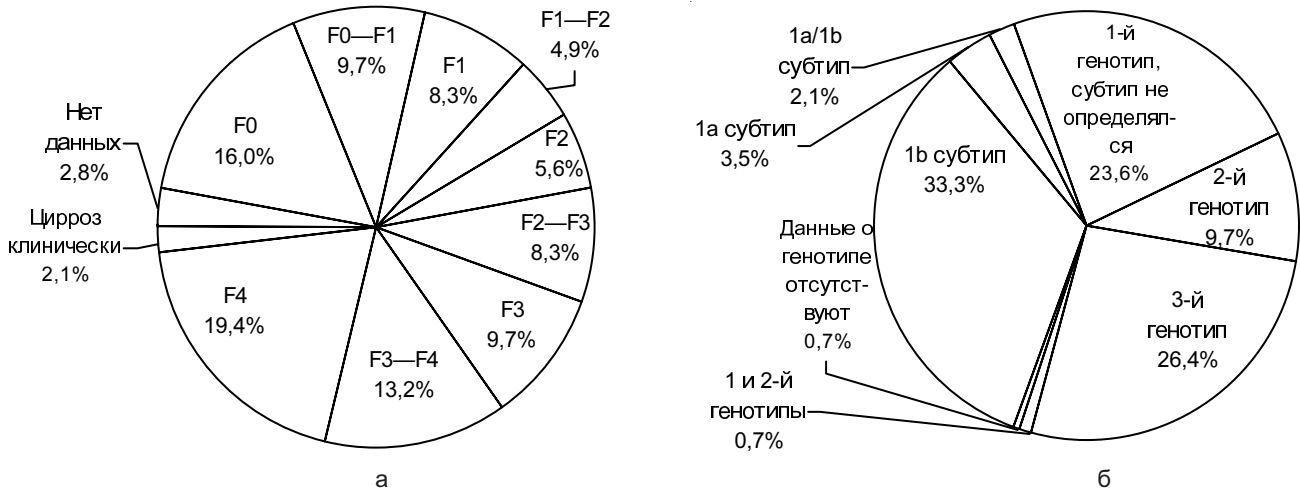


Рис. 1. Распределение пациентов, проходивших лечение по схеме SOF+DCV±RBV, в зависимости от стадии фиброза печени (а); от генотипа и субтипа вируса (б)

лечения не выходил за пределы нормальных значений, однако у пациентов с циррозом печени он был ниже нормальных значений (минимум $99 \cdot 10^9/\text{л}$, максимум $138 \cdot 10^9/\text{л}$) без четкой тенденции к изменению.

Относительное содержание лимфоцитов на момент начала лечения $37,5 [31,1—43,1]\%$ может указывать на незначительный относительный лимфоцитоз у данной категории пациентов.

Уровень мочевины на момент начала лечения составил $4,74 [4,0—6,2]$ ммоль/л (рис. 2, а), уровень креатинина — $76 [67,1—89,0]$ ммоль/л (рис. 2, б). В процессе лечения отмечалась тенденция к повышению медианных уровней и мочевины, и креатинина, однако медианные значения не выходили за верхние границы нормы. Подобную закономерность наблюдали при использовании других рассматриваемых нами софосбувирсодержащих схем.

На момент окончания лечения у 100 (80,64%) из 124 (после исключения 20 пациентов — см. материал и методы) пациентов имелась неопределяемая вирусная нагрузка по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) с порогом детекции менее 15 МЕ/мл (непосредственный вирусологический ответ (НВО)), у 24 (19,36%) отмечали детекцию вирусной нагрузки (отсутствие достижения НВО). Устойчивый вирусологический ответ через 12 нед (УВО12) после окончания лечения был достигнут у 100 (95,24%) из 105 пациентов, у 5 (4,76%) из 105 ПЦР была положительная (см. таблицу).

Устойчивый вирусологический ответ через 24 нед (УВО24) после окончания лечения на момент подачи статьи констатирован у 81 (97,59%) из 83 пациентов, 2 пациента не достигли УВО24, остальные (41 пациент) ожидают констатации эффективности на различных

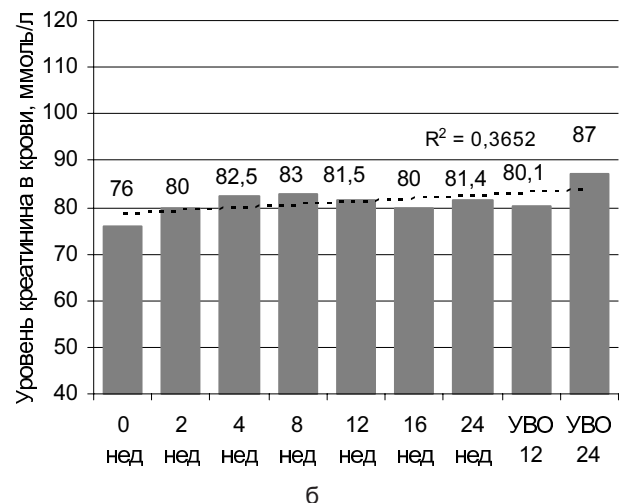
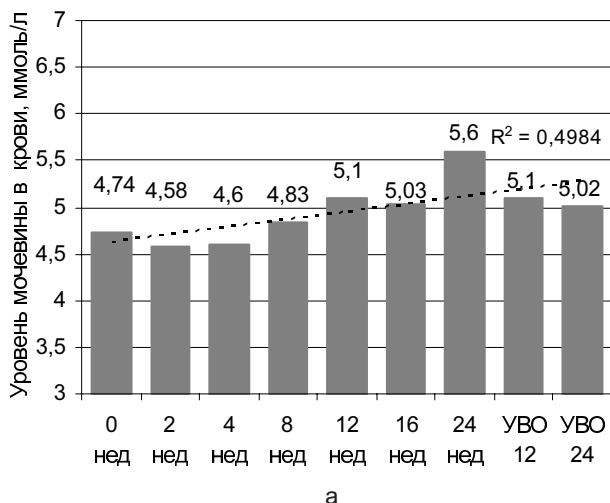


Рис. 2. Динамика уровня мочевины (а) и креатинина (б) у пациентов, получавших лечение по схеме SOF+DCV±RBV

Эффективность лечения по схемам у пациентов с ХГС и циррозом печени

Контрольная точка лечения	Количество пациентов, достигших НВО/УВО	Всего пациентов	В том числе		
			с неопределяемой вирусной нагрузкой	с детектируемой вирусной нагрузкой	не прошедшие исследование на вирусную нагрузку в контрольной точке
Схема SOF+DCV±RBV					
НВО	100 из 124 (80,64%)	124 (100%)	100 (80,64%)	24 (19,36%)	0
УВО12	100 из 105 (80,64%)		100 (80,64%)	5 (4,04%)	19 (15,32%)
УВО24	81 из 83 (65,32%)		81 (65,32%)	2 (1,61%)	41 (33,06%)
Схема SOF+RBV					
НВО	19 из 21 (90,50%)	21 (100%)	19 (90,50%)	1 (4,75%)	1 (4,75%)
УВО12	14 из 16 (87,50%)		14 (66,70%)	2 (9,50%)	5 (23,80%)
УВО24	14 из 17 (82,35%)		14 (66,70%)	3 (14,30%)	4 (19,00%)
Схема SOF/LDV±RBV					
НВО	48 из 53 (90,57%)	53 (100%)	48 (90,57%)	5 (9,43%)	0
УВО12	48 из 51 (94,12%)		48 (90,57%)	3 (5,66%)	2 (3,77%)
УВО24	51 из 52 (98,08%)		51 (96,20%)	1 (1,90%)	1 (1,90%)
Схема OMB/PTV/R+DAS±RBV					
НВО	28 из 32 (87,50%)	32 (100%)	28 (87,50%)	4 (12,50%)	0
УВО12	31 из 31 (100%)		31 (96,86%)	0	1 (3,14%)
УВО24	31 из 31 (100%)		31 (96,86%)	0	1 (3,14%)

контрольных точек лечения (см. таблицу). Таким образом, частота элиминации в точке УВО12 составила 100 (95,24%) из 105, УВО24 — 81 (97,6%) из 83 (см. таблицу).

У 4 пациентов с ко-инфекцией (ВИЧ — 3 пациента, гепатит В — 1) были достигнуты УВО12 и УВО24.

Лечение по схеме SOF+RBV получали 23 (9,1%) из 253 пациентов, из них 11 (48,53%) мужчин и 12 (52,17%) женщин. Средний возраст — 57 [27—75] лет.

У 19 (82,61%) пациентов выявлен 2-й генотип вируса; у 2 — 3-й генотип; у 1 — субтип 1b; у 1 — 1-й генотип без уточнения субтипа. У 6 (26,1%) пациентов определялись выраженные стадии фиброза (F3—F4) или цирроз печени. У 1 пациента в анамнезе указано на неэффективное лечение ПегИФН (полный неответ). Два пациента исключены из дальнейшего исследования (см. материал и методы).

На начало лечения вирусная нагрузка составляла 644 000 [233 000—3 360 000] МЕ/мл; уровень тромбоцитов — 201 [142—245]·10⁹/л; относительное содержание лимфоцитов — 36,95 [30,5—43,1] %.

Частота элиминации в контрольных точках УВО12 и УВО24 составила 87,5% (14 из 16 пациентов) и 82,35% (14 из 17 пациентов) соответственно (см. таблицу).

Лечение по схеме SOF/LDV±RBV прошли 53 (20,95%) из 253 пациентов, среди них

18 (34%) мужчин и 35 (66%) женщин. Средний возраст — 48 [17—76] лет.

Все пациенты, проходившие лечение по этой схеме, имели 1-й генотип вируса. Определение субтипа проводили у 41 пациента, преобладающим являлся субтип 1b — выявлен у 36 (87,8%) пациентов; субтип 1a — у 3 (7,32%) пациентов; субтип 1a/1b — у 2 (4,88%).

Выраженные стадии фиброза (F3—F4) или цирроз печени имели 22 (41,5%) из 53 пациентов (рис. 3).

У 22 (41,5%) пациентов в анамнезе отмечалось неэффективное лечение ПегИФН, в том числе у 8 (36,4%) пациентов — полный неответ,

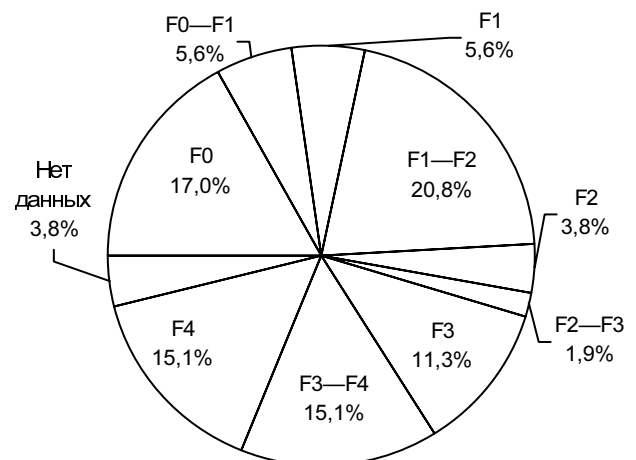


Рис. 3. Распределение пациентов, проходивших лечение по схеме SOF/LDV±RBV, в зависимости от выраженности фиброза в печени

у 3 (13,6%) — частичный неответ, у 4 (18,2%) — рецидив. У 7 (31,8%) пациентов отсутствуют данные о виде неответа.

На начало лечения вирусная нагрузка составляла 1 000 000 [300 000—3 000 000] МЕ/мл; уровень тромбоцитов — 206 [166,5—231,0]·10⁹/л; относительное содержание лимфоцитов — 38 [32—41]%. Частота элиминации в контрольных точках УВО12 и УВО24 составила 94,12% (48 из 51 пациента) и 98,08% (51 из 52 пациентов) соответственно (см. таблицу).

Лечение по схеме OMB/PTV/R+DAS±RBV получили 32 (12,6%) из 253 пациентов, среди них 18 (56,25%) мужчин и 14 (43,75%) женщин. Средний возраст — 43 [25—68] года.

Все пациенты, проходившие лечение по этой схеме, имели 1-й генотип вируса. Преобладающим являлся субтип 1b — выявлен у 25 (67,92%) пациентов; субтип 1a — у 2 (5,66%); субтип 1a/1b — у 1 (3,12%). Среди 32 пациентов 11 (34,4%) имели выраженные стадии фиброза (F3—F4) или цирроз печени, в том числе 1 пациент — класс тяжести В по Чайлду — Пью.

У 12 (37,5%) пациентов в анамнезе отмечалось неэффективное лечение ПегИФН, в том числе у 4 (33,3%) полный и у 4 (33,3%) частичный неответ; у 1 (8,3%) пациента наблюдался вирусологический прорыв; у 2 (16,7%) — рецидив, а у 1 (8,3%) лечение отменили в связи с развитием острого синусита.

На начало лечения вирусная нагрузка составляла 644 000 [233 000—3 360 000] МЕ/мл; уровень тромбоцитов — 200 [172,5—239,0]·10⁹/л; относительное содержание лимфоцитов — 38,85 [33,50—43,35]%, что указывает на повышенный уровень лимфоцитов в начале лечения. Частота элиминации вируса в контрольных точках УВО12 и УВО24 составила 100% (31 из 31 пациента) (см. таблицу).

Таким образом, результаты, полученные при предварительной оценке эффективности лекарственных схем на основе ЛСППД, свидетельствуют о высокой и очень высокой (94—100%) частоте достижения УВО12 и УВО24, кроме схемы SOF+RBV. Эффективность этой схемы не позволяет рекомендовать ее даже для использования у пациентов со 2-м генотипом вируса (82,61% пациентов в данной группе; эффективность УВО12 и УВО24 составила 87,50 и 82,35% соответственно).

Лекарственные схемы на основе SOF не оказывают существенного влияния на почечную функцию у пациентов без сопутствующей почечной патологии и характеризуются приемлемым профилем безопасности.

Контактная информация:

Данилов Дмитрий Евгеньевич — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 272-61-96.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. Е. Д., Д. В. Л., Д. А. В., А. В. М., И. А. К.

Сбор и обработка материала: Д. Е. Д., Д. А. В., Д. А. В., А. В. М.

Статистическая обработка данных: Д. Е. Д., Д. В. Л., А. В. М., И. А. К.

Написание текста: Д. Е. Д., Д. В. Л., Д. А. В., А. В. М.

Редактирование: Д. Е. Д., Д. В. Л., Д. А. В., А. В. М., И. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Blach S., Zeuzem S., Manns M., et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2(3): 161—76.
2. Perz J. F., Armstrong G. L., Farrington L. A., et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* 2006; 45(4): 529—38.
3. Grebely J., Page K., Sacks-Davis R., et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatol.* 2014; 59(1): 109—20.
4. Wang C. C., Krantz E., Klarquist J., et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: Modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J. Infect. Dis.* 2007; 196(10): 1474—82.
5. Petruzzello A. Epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma. *Open Virol. J.* 2018; 12: 26—32.
6. Westbrook R. H., Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J. Hepatol.* 2014; 61(1): S58—68.
7. Calvaruso V., Cacciola I., Petta S., Di Marco V. Disease outcomes after DAA-induced SVR: data from the resist-HCV cohort. *Digest. Liver Dis.* 2018; 50(1): 1—2.
8. Shili S., et al. Post HCV SVR Liver Stiffness Measurement (LSM) Not Predictive of HCC. *EASL 2018. Paris, France; April 11—15, 2018. Abstract PS-021.*
9. Zhang X. Direct anti-HCV agents. *Acta Pharm. Sin B.* 2016; 6(1): 26—31.
10. Bhatia H. K., Singh H., Grewal N., Natt N. K. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. *J. Pharmacol. Pharmacother.* Available at: <http://www.jpharmacol.com/article.asp?issn=0976-500X; year=2014; volume=5; issue=4; spage=278; epage=284; aulast=Bhatia>.
11. Poordad F., Dieterich D. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *J. Viral. Hepat.* 2012; 19(7): 449—64.

Поступила 14.06.18.

Р. В. ХУРСА, И. Л. МЕСНИКОВА

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить качество жизни (КЖ) пациентов с артериальной гипертензией (АГ) при амбулаторном медикаментозном лечении и его связь с индивидуальным гемодинамическим фенотипом.

Материал и методы. Обследованы 175 амбулаторных пациентов с первичной АГ с давностью заболевания не менее 3 лет при стандартной медикаментозной терапии. Для исследования КЖ пациентов использовали русскоязычную версию опросника RAND-36, гемодинамический фенотип определяли путем построения индивидуальной статистической модели гемодинамики по величинам АД, полученным при ежедневных домашних измерениях.

Результаты. Установлено, что тип D сопряжен с более высокой степенью АГ, старшим возрастом пациентов и более низким КЖ пациентов, чем тип H, особенно значимо — по шкале физического функционирования. Среди пациентов с типом D было больше лиц, не достигших при лечении целевого уровня АД: 40,7% (при типе H — 25,8%, $p < 0,05$). КЖ лиц, не достигших целевого АД, было хуже, чем у достигших: у лиц с типом D — по большинству параметров КЖ; у лиц с типом H — только по физическим составляющим КЖ ($p < 0,05$). Увеличение количества принимаемых лекарств у пациентов с типом D достоверно снижало КЖ по большинству параметров, а у лиц с типом H не сопровождалось значимым ухудшением КЖ, но и не увеличивало частоту достижения целевого АД.

Заключение. Гемодинамический фенотип пациентов с АГ влияет на КЖ и на частоту достижения целевого уровня АД: пациенты с типом D имеют худшие параметры здоровья, включая КЖ, по сравнению с типом H, и нуждаются в комплексном амбулаторном лечении, включающем не только гипотензивную терапию, но и другие методы восстановления здоровья. Пациенты с типом H, не достигшие целевого АД с помощью одноклассных гипотензивных средств, также нуждаются в комплексной реабилитации с дополнительным использованием немедикаментозных и адъювантных средств.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, качество жизни, артериальное давление, индивидуальная модель гемодинамики, гемодинамический фенотип.

Objective. To study the quality of the life (QL) in hypertensive patients on the standard medical out-patient treatment and its relationship with the individual hemodynamic phenotype.

Materials and methods. Totally, 175 ambulatory patients with primary arterial hypertension AH (not less than 3 years longevity) on the standard treatment with basic antihypertensive drugs were examined. The QL was assessed using the general RAND-36 questionnaire (Russian version). The hemodynamic phenotype for every patient was defined by individual statistical modeling on blood pressure parameters received by daily measurements at home (at least 25 units for each patient within 2—4 weeks).

Results. The most frequent hemodynamic types in the observation group were: harmonious (H) — in 53.6% of patients and diastolic dysfunctional (D) — in 46.3% of subjects. The D-type was identified more often in the older patients and in those demonstrating higher hypertension grades. The QL of the patients with the D type was lower than in case of the H type both in men and in women being especially significant on the physical functioning (PF) scale. Among the type D patients, significantly more persons didn't attain the target BP level when treated — 40.7% (among the type H subjects — only 25.8%). When the target BP was not achieved on the treatment the QL of the patients decreased significantly compared with the patients who had achieved the target BP: in the patients with the D type — on the most QL scales including the general QL level; in patients with H-type — only on the QL physical component. Increase in the quantity of drugs taken (2 and more units) in the D-type patients reliably reduced the QL by most parameter and in the H type patients it was not accompanied by the QL significant lowering, however, the frequency of the target BP achievement did not increase.

Key words: arterial hypertension, quality of life, blood pressure, individual hemodynamic phenotype.

HEALTHCARE. 2018; 10: 57—67.

QUALITY OF LIFE OF HYPERTENSIVE OUTPATIENTS AND INDIVIDUAL HEMODYNAMIC PHENOTYPE: IS THERE A RELATIONSHIP?

R. V. Khursa, I. L. Mesnikova

В последние годы постоянно увеличивается не только научный, но и практический интерес к вопросам улучшения качества жизни (КЖ) пациентов с различными патологическими со-

стояниями, его связи с имеющимися у человека заболеваниями и возможности влияния на медицинский аспект этого важного параметра жизнедеятельности. КЖ представляет собой

интегральную характеристику физического, психического, эмоционального и социального функционирования пациента, основанную на его субъективном восприятии. Субъективное восприятие КЖ пациентом, при условии его грамотного анализа, становится объективным методом медицинского контроля при динамическом наблюдении индивидуума, а также при сравнении КЖ в группах лиц. В настоящее время разработаны инструменты исследования КЖ в виде стандартизованных опросников — общих (для детей, взрослых) и специальных (по областям медицины, отдельным нозологиям и др.), показавших свою надежность в оценке эффективности методов лечения и реабилитации, в прогнозировании и т. д. [1].

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, требующих постоянного (пожизненно) медикаментозного лечения, реальной целью которого является не столько выздоровление, сколько профилактика сердечно-сосудистых осложнений и улучшение КЖ. Оценка КЖ и влияющих на него факторов является одним из путей к лечению человека в соответствии с комплексом его проблем.

В Республике Беларусь вопросы, касающиеся КЖ при АГ, изучены недостаточно, а данные литературы о влиянии этого заболевания и собственно гипотензивной терапии на КЖ пациентов неоднозначны и довольно противоречивы, что делает актуальными исследования в данном направлении [2, 3].

Рекомендации по АГ (международные, национальные), позволяющие унифицировать диагностику и лечение этого заболевания на основе доказательной медицины, тем не менее, обращают внимание врача не на необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту. Однако конкретные аспекты этой «индивидуализации» не прописаны, и в реальной практике учитываются главным образом особенности клинической картины заболевания, возраст, реже — коморбидность патологии, пол и другие характеристики пациента, в круг которых КЖ не входит.

Следует обратить внимание на еще один аспект индивидуальности пациента, который сейчас практически не учитывается при назначении лечения АГ: на «неодинаковость» людей в плане организации процесса кровообращения. Она выражается в разных соотношениях

минутного объема сердца и общего периферического сопротивления (типы центральной гемодинамики [4, 5]), в соотношениях частоты сердечных сокращений и величины артериального давления (типы саморегуляции кровообращения [6]) и др.

В качестве инновационного скринингового метода функциональной диагностики взаимодействия сердца и «периферии» (прежде всего сосудов) в процессе продвижения крови нами предложено моделирование кровообращения по величинам артериального давления (АД) пациента, определяемого обычными бескровными методами измерения в желаемом интервале времени [7, 8]. Получаемая индивидуальная статистическая модель гемодинамики (ИСМГ), характеризующая гемодинамический фенотип человека, открывает возможность для персонализации лечения с учетом этой характеристики.

Исследование КЖ и факторов, влияющих на него, в том числе гемодинамических фенотипов, может способствовать индивидуализации лечения АГ и повышению его эффективности путем использования комплексного терапевтического подхода.

Взаимосвязи КЖ и гемодинамических фенотипов по параметрам АД (ИСМГ) не исследованы, что явилось поводом для проведения данной работы.

Цель исследования — изучить КЖ пациентов с АГ на амбулаторном этапе стандартного медикаментозного лечения и его связь с индивидуальным гемодинамическим фенотипом.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование 175 амбулаторных пациентов с верифицированным диагнозом первичной АГ, обратившихся в поликлинику в период 2013—2016 гг. для планового осмотра или выписки рецептов с целью продления ранее подобранного лечения. Все пациенты к моменту исследования имели давность заболевания от 3 до 12 лет и получали медикаментозную терапию препаратами из основных рекомендованных групп антигипертензивных средств: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или, реже, блокаторы рецепторов к ангиотензину, тиазидоподобные диуретики, β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов в виде монотерапии или в комбинациях.

Для исследования КЖ использована русскоязычная версия общего опросника RAND-36 (обзор здоровья, включающий 36 вопросов), которая валидирована и адаптирована к условиям Республики Беларусь [9]. Результатом обработки опросника является количественная характеристика КЖ в виде 8 концепций здоровья (шкал), отражающих физическую, эмоциональную и социальную составляющие этого комплексного показателя, а также самооценку пациентом своего самочувствия по сравнению с предыдущим годом — НС (как дополнительная характеристика).

1. PF — физическое функционирование (показывает степень ограничения выполнения различных физических нагрузок).

2. RP — ролевые ограничения, обусловленные проблемами физического здоровья (влияние физического состояния на выполнение работы или повседневную деятельность).

3. BP — телесная боль (интенсивность боли и ее влияние на повседневную деятельность и занятие работой).

4. RE — ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами (влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность или выполнение работы).

5. EF — энергичность/усталость (ощущение прилива жизненных сил и энергии или усталости и бессилия).

6. EW — эмоциональное самочувствие (наличие изменений в психоэмоциональной сфере).

7. SF — социальное функционирование (степень ограничения социальной активности).

8. GH — общее восприятие здоровья (оценка пациентом своего общего состояния здоровья и перспектив на будущее).

Оценку проводят в баллах от 0 до 100, более высокий балл соответствует лучшему состоянию здоровья. Мы использовали также интегральные точки — средние баллы по сгруппированным составляющим КЖ у каждого пациента: физическому (шкалы 1—3), психическому (шкалы 4—6) и социальному (шкалы 7—8) компонентам, а также общий уровень КЖ.

Величины АД для ИСМГ получены при ежедневных самостоятельных измерениях пациентом в домашних условиях 1—3 раза в день (не менее 25 величин у каждого за период 2—4 нед) с соблюдением правил измерения (проводился инструктаж). Индивидуальные гемодинамические фенотипы определяли по параметрам АД в два этапа.

Первый этап моделирования — количественный анализ связей параметров АД (КАСПАД), представляющий собой линейную регрессию систолического давления (САД) по пульсовому (разница между САД и диастолическим давлением — ДАД), и определение гемодинамического типа на основе коэффициентов этой регрессии. Они имеют конкретный физический смысл: величина углового коэффициента a отражает соотношение «сердечной» и «сосудистой» составляющих процесса кровообращения и определяет гемодинамический тип; коэффициент Q — величину давления в области исчезновения пульсовой волны (при нулевом пульсовом давлении). По КАСПАД выделяют 3 типа гемодинамики с разными уровнями давления Q : гармонический (H), означающий нормальные взаимоотношения сердечной и сосудистой составляющих, и два дисфункциональных — диастолический (D — «гипертрофированная» роль сердца) и систолический (S — «лидирующая» роль «периферического сердца» в продвижении крови) [10].

Второй этап — идентификация гемодинамики пациента по совокупному учету параметров a и Q . С помощью интеллектуального анализа данных (Data mining) ранее нами создана классификация кровообращения в виде 10 классов, отражающих гемодинамический фенотип (ИСМГ): АГ гармонического или дисфункциональных типов (классы H3, D3, S3); артериальная гипотензия гармонического или дисфункциональных типов (H1, D1, S1); нормотензивная гемодинамика гармонического типа (H2), дисфункциональных типов (D2 или S2) и квазигипертензия (H0) — гармонический тип у нормотензивных людей, по гемодинамике приближающийся к АГ [7, 8].

Анализировали демографические и клинические данные пациентов, медикаментозное лечение. Для статистической обработки использовали пакет программ STATISTICA 10.0. Оценку нормальности распределения признаков проводили по W -критерию Шапиро — Уилка, для характеристики групп применяли медиану и квартили или среднее и стандартную ошибку ($M \pm m$); для сравнения значений признаков независимых групп — критерии Стьюдента и Манна — Уитни; для сравнения качественных признаков и относительных величин — критерий Пирсона χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Медиана возраста пациентов группы составила 60,0 [52,0—70,0] лет. Основные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами по рассматриваемым клинико-демографическим признакам не выявлено.

Хронические формы ишемической болезни сердца были представлены стенокардией (в основном ФК2), нарушениями ритма (главным образом экстрасистолией) и начальными стадиями сердечной недостаточности (в основном — ФК1, реже — ФК2). Из сопутствующей патологии чаще всего отмечались первичный остеоартроз и остеохондроз позвоночника без выраженных симптомов в момент исследования (14,8%), заболевания пищеварительной системы в фазе ремиссии (9,1%): хронический гастрит, холецистит, стеатоз печени и др.

Влияние основных клинико-демографических факторов на КЖ амбулаторных пациентов с АГ было показано в нашем предыдущем исследовании на меньшей группе пациентов [11] и нашло подтверждение в настоящем. Анализ КЖ в зависимости от пола пациентов не выявил достоверных различий у мужчин и женщин

ни по одной из шкал опросника, хотя, согласно данным литературы, у практически здоровых мужчин уровень КЖ значительно выше, чем у здоровых женщин [12]. Такое отсутствие различий в КЖ пациентов с АГ разного пола может свидетельствовать о большей степени дезадаптации мужчин в связи с заболеванием.

По мере старения человека естественно ожидать снижения КЖ, поэтому проведено сравнение КЖ у пациентов группы наблюдения различных возрастных категорий: молодого возраста (до 45 лет — 20 человек), среднего (45—54 и 55—64 лет — 42 и 50 человек соответственно), пожилого (65—74 лет — 41 человек) и старческого (75 и более лет — 22 человека). При сравнении интегральных компонентов КЖ за каждый последующий возрастной период с предыдущим отмечено значимое ухудшение общего уровня (балла) КЖ, его физической и психической составляющих в возрасте 45—54 года, а также в старческом (рис. 1).

У пациентов-мужчин статистически значимое ухудшение КЖ отмечено с 45-летнего возраста (снижается физический компонент и общий уровень КЖ), у женщин — в более позднем возрастном периоде (с 55 лет), затрагивая физический и психический компоненты, а также общий уровень КЖ ($p < 0,05$).

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики группы наблюдения

Признак	Количество пациентов
Мужчины	46 (26,3%)
Женщины	129 (73,7%)
Возрастные категории пациентов:	
до 45 лет	20 (11,4%)
45—54 года	42 (24,0%)
55—64 года	50 (28,6%)
65—74 года	41 (23,4%)
75 лет и старше	22 (12,6%)
Степень АГ:	
I	31 (17,7%)
II	102 (58,3%)
III	42 (24,0%)
Риск АГ:	
1	2 (1,1%)
2	36 (20,6%)
3	66 (37,7%)
4	71 (40,6%)
Хронические формы ИБС в том числе стенокардия	73 (41,7%) 36 (20,6%)
Нарушения ритма и проводимости	7 (4,0%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	13 (7,4%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	5 (2,8%)
Избыточная масса тела или ожирение	89 (50,8%)
Сахарный диабет 2-го типа	9 (5,1%)

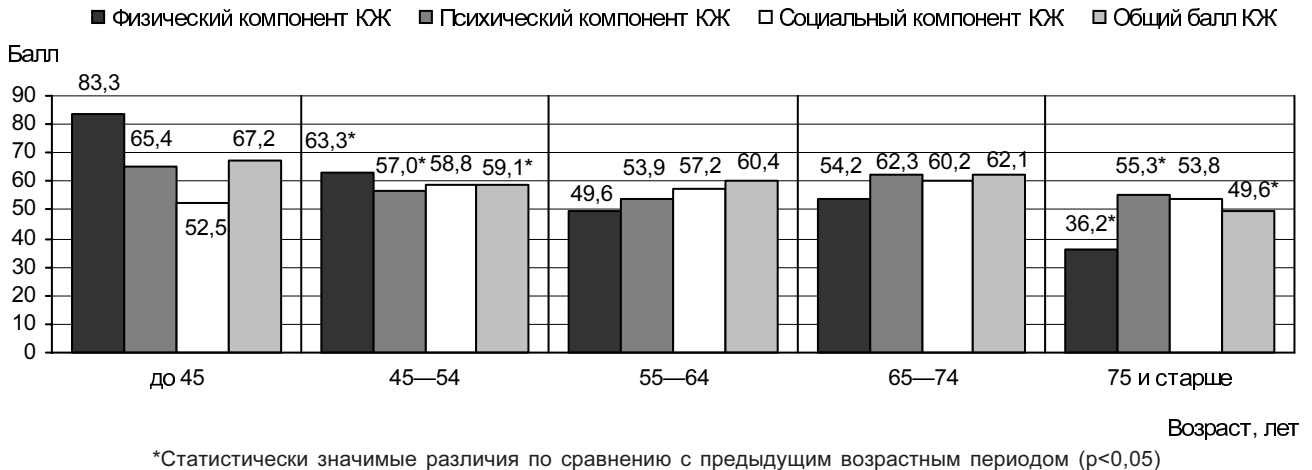


Рис. 1. Интегральные компоненты качества жизни у пациентов с АГ в разные возрастные периоды

По мере увеличения степени АГ наблюдалась тенденция к снижению КЖ по большинству шкал, однако статистически значимые различия получены лишь по отдельным шкалам и главным образом при сравнении с АГ I степени. Так, пациенты с АГ I степени по сравнению с пациентами с АГ II и III степени имели значимо более высокие ($p < 0,05$) показатели КЖ по шкале PF — 80,0 [55,0—95,0]; 55,0 [40,0—80,0] и 52,5 [20,0—75,0] балла соответственно; GH — 50,2±3,5; 43,0±1,8 и 36,4±3,3 балла соответственно; относительно пациентов с АГ II степени по шкале BP — 77,5 [55,0—90,0] и 67,5 [45,0—77,5] балла соответственно и по интегральному физическому компоненту КЖ — 70,0 [48,3—90,8] и 55,4 [38,3—77,5] балла соответственно

(рис. 2). КЖ пациентов с АГ II и III степени значимо различалось только по шкале GH.

Таким образом, если АД выше I степени, то ухудшается физическая составляющая КЖ и общего восприятия здоровья.

Отмечено снижение КЖ при высоком и, особенно, очень высоком кардиоваскулярном риске АГ. У пациентов с умеренным и высоким риском КЖ статистически значимо не различалось, но очень высокий риск АГ резко снизил КЖ пациентов даже по сравнению с риском 3 по всем шкалам физического компонента КЖ, а также по шкале GH, по интегральным физической, психической и социальной составляющим и по общему уровню КЖ (рис. 3).

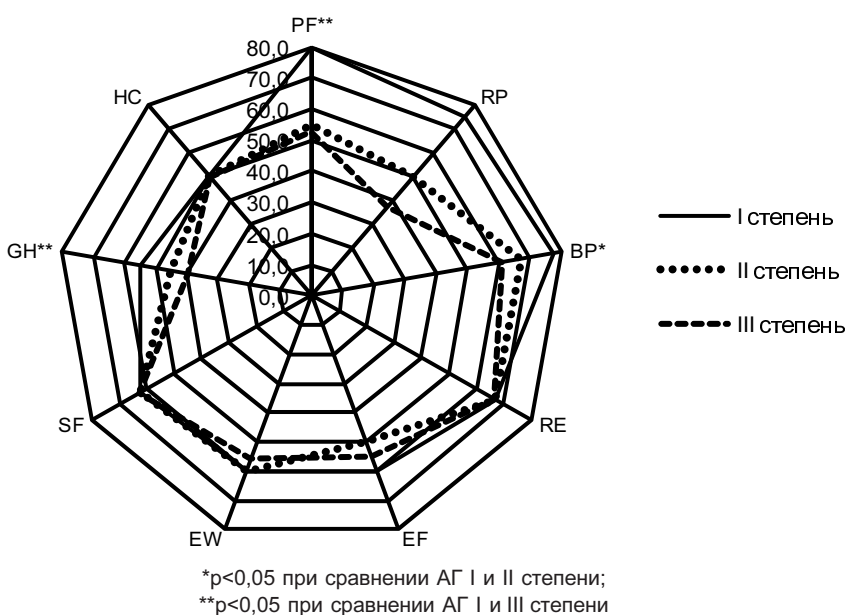


Рис. 2. КЖ пациентов с АГ I, II и III степени

Анализ гемодинамических фенотипов, выделяемых при индивидуальном статистическом моделировании, показал следующее (табл. 2). Преобладали гипертензивные классы гармонического (H3) и диастолического дисфункционального типа (D3) — 37,1 и 34,3% соответственно; оптимум нормы — класс H2 был лишь у 4,6%. У 12,0% был также нормотензивный класс, но дисфункционального диастолического типа (D2). Тип S, крайне редкий в популяции, имел один пациент, тоже гипертензивного класса S3. Распространенность классов и типов среди мужчин и женщин значимо не различалась ($p > 0,05$).

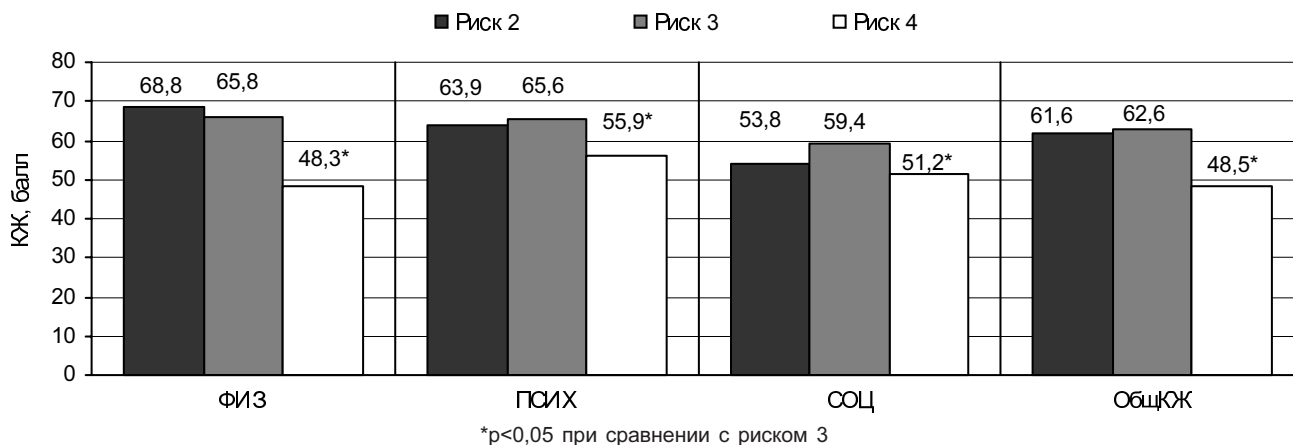


Рис. 3. КЖ (интегральные параметры) пациентов с разным сердечно-сосудистым риском АГ

У пациентов, относящихся к типам D и H, выявлены статистически значимые различия по таким клинико-демографическим показателям, как возраст и степень АГ. В частности, тип D сопряжен с более старшим возрастом — 62,5 [52,0—72,5] лет (56,0 [47,0—68,0] лет — в типе H) и с более высокой степенью АГ — 2,0 [1,0—2,0] и 2,0 [2,0—3,0] соответственно ($p < 0,05$). Средний уровень САД при типе H составил 136,9 [128,1—149,1] мм рт. ст., при типе D — 141,5 [136,7—154,8] мм рт. ст.; ДАД — 86,3±0,84 и 89,0±1,00 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$).

КЖ пациентов гемодинамического типа D было более низкого уровня, чем пациентов с типом H, как во всей группе в целом, так и у мужчин и женщин отдельно, хотя статистически значимо отличалось только по шкале PF у женщин и в группе в целом (табл. 3).

Выявлены гендерные различия у пациентов с типом D по величине САД и по шкале PF. Так, среднее САД за период наблюдения составило у мужчин 136,9 [129,4—141,0] мм рт. ст., у женщин — 142,5 [137,3—144,1] мм рт. ст.; уровень шкалы PF — 70,0 [55,0—85,0] и 45,0 [25,0—65,0] балла соответственно ($p < 0,05$). Иными

словами, женщины с гемодинамическим типом D имели более высокое САД и более низкий уровень КЖ по физическому функционированию, чем мужчины. Мужчины и женщины с гемодинамическим типом H значимых различий по этим параметрам не имели.

Количество пациентов, достигших целевого АД (АДцел.) на фоне лечения (менее 140/90 мм рт. ст.) и относящихся к гемодинамическим типам D и H, статистически значимо не различалось: 30 (37,0%) и 47 (50,5%) человек соответственно ($p = 0,07$), но к типу D относилось достоверно больше лиц, не достигших АДцел. ни по САД, ни по ДАД, — 33 (40,7%) человека; к типу H таковых относилось только 24 (25,8%) человека ($p = 0,036$). У остальных пациентов имело место частичное достижение АДцел.: только по САД или ДАД. КЖ пациентов, достигших АДцел. и не достигших этой цели, в том числе при гемодинамических фенотипах H и D, представлено в табл. 4.

Как видно из табл. 4, недостижение АДцел. резко ухудшает КЖ пациентов с АГ по подавляющему большинству параметров, включая интегральные компоненты КЖ и его общий

Таблица 2

Гемодинамические фенотипы обследованных пациентов с АГ

Тип, класс	Количество пациентов
D (диастолический дисфункциональный):	81 (46,3%)
D2 (нормотензивный диастолический дисфункциональный)	21 (12,0%)
D3 (гипертензивный диастолический дисфункциональный)	60 (34,3%)
H (гармонический):	93 (53,1%)
H2 (нормотензивный гармонический)	8 (4,6%)
H3 (гипертензивный гармонический)	65 (37,1%)
H0 (квази-гипертензия)	20 (11,4%)
S (систолический дисфункциональный):	1 (0,6%)
S3 (гипертензивный систолический дисфункциональный)	1 (0,6%)

уровень, по сравнению с пациентами, достигшими АДцел.

Различий в КЖ у пациентов с типами Н и D не выявлено как среди лиц, достигших АДцел., так и среди тех, кто не достиг этой цели. Одна-

ко у пациентов с типом D при недостижении АДцел. по сравнению с лицами данного типа, достигшими цели, КЖ значительно хуже по большинству шкал (PF, RP, EW, GH, HC), а также по суммарному физическому компоненту

Таблица 3

КЖ (балл) пациентов с гемодинамическими типами Н и D

Показатели КЖ	Тип Н (n=93)	Тип D (n=81)
Шкала:		
PF	60,0 [45,0—85,0]	55,0 [30,0—70,0]*
RP	60,0 [25—100,0]	50,0 [0,0—100,0]
BP	67,5 [45,0—77,5]	67,5 [45,0—80,0]
RE	66,6 [33,3—100,0]	66,6 [0,0—100,0]
EF	53,4±2,1	49,6±2,2
EW	60,0 [48,0—68,0]	60,0 [48,0—68,0]
SF	62,5 [50,0—87,5]	62,5 [50,0—87,5]
GH	43,8±2,1	41,8±2,1
HC	50,0 [50,0—50,0]	50,0 [0,0—50,0]
Суммарные компоненты КЖ:		
физический	65,8 [39,2—83,3]	52,5 [35,8—76,7]
психический	63,7 [43,1—75,0]	59,3 [35,8—71,3]
социальный	56,3 [43,8—67,5]	53,8 [38,8—68,8]
Общий балл КЖ	61,2 [47,1—74,1]	55,8 [39,1—72,3]

*При сравнении с типом Н (p<0,05).

Таблица 4

КЖ (балл) и достижение АДцел. при лечении пациентов с гемодинамическими типами Н и D

Показатель КЖ	Целевое АД достигнуто			Целевое АД не достигнуто		
	вся группа	тип Н	тип D	вся группа	тип Н	тип D
Шкала:						
PF	70,0 [50,0—90,0]	75,0 [45,0—90,0]	67,5 [50,0—85,0]	45,0 [25,0—60,0]**	50,0 [32,5—72,5]*	45,0 [20,0—55,0]*
RP	66,6 [25,0—100,0]	60,0 [25,0—100,0]	70,8 [25,0—100,0]	25,0 [00,0—100,0]**	45,0 [00,0—87,5]	25,0 [00,0—100,0]*
BP	67,5 [55,0—90,0]	67,5 [55,0—87,5]	67,5 [55,0—90,0]	65,0 [45,0—77,5]**	57,5 [45,0—67,5]*	67,5 [45,0—80,0]
RE	66,6 [33,0—100,0]	66,0 [33,3—100,0]	66,0 [33,3—100,0]	66,6 [00,0—100,0]	66,0 [33,0—100,0]	33,3 [00,0—100,0]
EF	55,0±2,23 64,0	54,90±3,00 64,0	55,20±3,36 64,0	47,60±2,81** 56,0	50,80±3,99 56,0	45,30±3,89 52,0
EW	62,5 [50,0—87,5]	75,0 [50,0—87,5]	62,5 [62,5—87,5]	62,5 [50,0—87,5]	62,5 [50,0—81,3]	62,5 [50,0—87,5]
GH	47,1±2,012 50,0	46,3±3,00 50,0	48,5±2,88 50,0	36,5±2,68 50,0	39,4±4,00 50,0	34,4±3,61* 50,0
HC	50,0 [50,0—50,0]	50,0 [50,0—50,0]	50,0 [50,0—50,0]	50,0 [00,0—50,0]**	50,0 [25,0—50,0]	50,0 [00,0—50,0]*
Суммарные компоненты КЖ:						
физический	66,7 [46,7—86,7]	66,7 [45,8—88,3]	65,8 [46,7—85,0]	45,8 [30,8—70,8]**	46,3 [31,7—75,8]*	45,8 [28,3—68,3]*
психический	62,9 [48,3—75,0]	62,9 [48,4—77,7]	63,6 [49,1—71,3]	54,7 [35,7—68,0]**	59,1 [41,5—70,3]	44,1 [32,3—68,0]
социальный	58,8 [47,5—72,5]	61,3 [47,5—73,8]	57,6 [47,5—72,5]	50,0 [36,3—63,8]**	51,3 [43,8—64,4]	50,0 [32,5—63,8]
Общий уровень КЖ	62,8 [48,5—76,4]	62,8 [48,5—76,5]	61,3 [48,3—74,9]	48,3 [37,4—65,8]**	51,4 [42,7—70,4]	46,3 [35,9—64,8]*

*Различия между достигшими и не достигшими целевого АД в одном типе (p<0,05).

**Различия между достигшими и не достигшими целевого АД в группе в целом (p<0,05).

и по общему уровню КЖ, тогда как у лиц с типом Н — только по физическим составляющим (PF, RP) и по суммарному физическому компоненту (см. табл. 4). Таким образом, пациенты с типом D особо нуждаются в коррекции лечения, направленной на достижение АДцел.

В группе наблюдения в рамках типов Н и D, как отмечено выше, имелись разные гемодинамические классы (фенотипы) — нормотензивные (Н2, Н0 и D2) и гипертензивные Н3 и D3 (см. табл. 2). При анализе КЖ пациентов в зависимости от фенотипа оказалось, что пациенты класса D2 имеют достоверно более высокое КЖ по параметрам PF, RE, EW, а также по интегральным показателям — физическому, психическому и социальному компонентам КЖ по сравнению с пациентами с фенотипом D3 ($p < 0,05$). Это указывает на более благоприятный характер фенотипа D2 по сравнению с D3. Достижение АДцел. у пациентов с фенотипом D2 было статистически значимо чаще, чем при фенотипе D3: у 13 из 21 человека с классом D2, у 17 из 60 человек с классом D3 ($p = 0,006$). Среди пациентов с достигнутым АДцел. лица, относящиеся к фенотипу D2, демонстрировали достоверно более высокое КЖ по шкале RP: 100,0 [50,0—100,0] балла при D2 и 25,0 [0,0—75,0] балла при D3 ($p = 0,021$). Среди пациентов, не достигших АДцел. и относящихся к фенотипам D2 и D3, различий не было.

Фенотип Н3 по КЖ не показал значимых отличий от фенотипа Н2, но при достижении АДцел. пациенты с классом Н2 имели лучшее КЖ по шкале EW: Н2 — 74,0 [54,0—82,0] балла; Н3 — 56,0 [48,0—68,0] балла ($p = 0,028$). При

этом АДцел. статистически чаще достигали пациенты с нормотензивными классами Н2 и Н0 этого типа (25 человек из 28), чем с классом Н3 (22 пациента из 65) — $p = 0,000$.

Сравнение КЖ пациентов с нормотензивными классами разных типов (D2, Н2 и Н0 совокупно) с гипертензивными (D3 и Н3 совокупно) показало, что лица с нормотензивными классами имели лучшее КЖ по шкалам EW и SF ($p < 0,05$).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что отрицательное влияние на КЖ оказывает в первую очередь факт сохранения повышенного АД.

Сравнение наиболее частых гипертензивных фенотипов у пациентов группы наблюдения (Н3 и D3) выявило достоверно более низкое КЖ пациентов с фенотипом D3 по физическим параметрам PF, RP и суммарному физическому компоненту, а также по психоэмоциональной шкале RE (табл. 5). Этот факт указывает на дополнительное (помимо величины АД) отрицательное влияние фенотипа D3 на КЖ пациентов в физической сфере и эмоциональном самочувствии и на необходимость коррекции их лечения с целью не только снижения АД, но и улучшения физической и эмоциональной составляющих здоровья.

Статистически значимых различий между КЖ у мужчин и женщин, относящихся к фенотипам Н3 и D3, не выявлено. Не обнаружено также различий в частоте достижения АДцел. в фенотипах Н3 и D3 — 22 (33,8%) и 17 (28,3%) человек соответственно ($p = 0,5$).

Достижение АДцел. — первоочередная задача лечения пациентов с АГ. При этом важно,

Таблица 5

КЖ (балл) пациентов с гемодинамическими фенотипами Н3 и D3

Показатели КЖ	Н3 (n=65)	D3 (n=60)
Шкала:		
PF	67,0 [60,0—84,0]	52,5 [25,0—65,0]*
RP	75,0 [25,0—100,0]	25,0 [0,0—75,0]*
BP	67,5 [45,0—77,5]	67,5 [45,0—77,5]
RE	75,0 [33,3—100,0]	66,6 [0,0—100,0]*
EF	51,7±2,54	48,3±2,35
EW	56,0 [48,0—68,0]	56,0 [46,0—68,0]
SF	62,5 [50,0—75,0]	62,5 [50,0—87,5]
GH	41,8±2,66	40,6±2,39
HC	50,0 [50,0—50,0]	50,0 [0,0—50,0]
Суммарные компоненты КЖ:		
физический	65,8 [36,7—82,5]	49,6 [30,0—71,3]*
психический	64,0 [42,1—74,3]	55,7 [35,7—66,7]
социальный	53,8 [41,3—66,3]	53,8 [39,4—68,2]
Общий уровень КЖ	60,7 [46,0—73,5]	50,8 [37,2—65,8]

*При сравнении с классом Н3 ($p < 0,05$).

какими терапевтическими усилиями она решается, то есть объем медикаментозной терапии. При типе D частота достижения и недостижения АДцел. была одинаковой (как отмечено выше) и не зависела от количества назначенных лекарственных средств, а при типе H лечение одним-двумя препаратами достоверно чаще сопровождалось достижением АДцел., чем его недостижением ($p < 0,05$). Таким образом, для достижения АДцел. все пациенты с типом D, а также пациенты с типом H, не достигшие АДцел. при приеме одного-двух препаратов, нуждаются в дополнении стандартных медикаментозных методов снижения АД другими лечебными вмешательствами, в первую очередь немедикаментозными: физическими, психотерапевтическими и др.

Увеличение количества принимаемых препаратов давало равновеликие доли лиц, достигших и не достигших АДцел., независимо от гемодинамического типа (табл. 6).

При исследовании влияния количества назначенных пациенту антигипертензивных средств на КЖ, в том числе при разных гемодинамических фенотипах, поскольку лечение само по себе может отрицательно влиять на КЖ, установлено следующее. Увеличение количества препаратов до двух сопровождается статистически значимым снижением КЖ по сравнению с КЖ пациентов, принимающих один препарат, по большинству параметров: PF, BP, GH, интегральные физический и социальный компоненты, а также общему баллу КЖ ($p < 0,05$),

главным образом за счет пациентов с типом D. Так, у лиц с типом D назначение двух препаратов сопровождалось более низким КЖ по шкале BP, интегральному физическому компоненту и общему баллу КЖ ($p < 0,05$) относительно пациентов этого типа, получавших один препарат, тогда как у пациентов с типом H статистически значимых различий при использовании одного-двух препаратов не было, хотя существенных различий между типами D и H по клиническим характеристикам не имелось, кроме более высокой степени AG при типе D. Использование трех препаратов не приводило к дальнейшему снижению КЖ ни по одному из параметров, причем как в группе в целом, так и в типах D и H. Четыре препарата принимали слишком мало пациентов группы наблюдения для получения статистически надежных результатов.

Количество назначенных гипотензивных препаратов в основном соответствовало тяжести заболевания, то есть терапия была наиболее массивной при высоком и очень высоком кардиоваскулярном риске, поэтому пациенты, получавшие монотерапию, закономерно имели более высокое КЖ по сравнению с лицами, получавшими два препарата, особенно по шкалам SF и GH ($p < 0,05$). Однако достижение АДцел., как отмечалось выше, существенно не зависело от количества принимаемых гипотензивных средств ($p > 0,05$).

Увеличение количества лекарственных средств до трех-четырех статистически значимо

Таблица 6

Интенсивность медикаментозной антигипертензивной терапии (количество принимаемых препаратов) и достижение АДцел. при основных гемодинамических типах и классах

АДцел.	Тип H (n=93)	Тип D (n=81)	Всего (n=174)	Класс H3 (n=65)	Класс D3 (n=60)	Всего (n=125)
Достигнуто	47 (50,5%)	30 (37,0%)	77 (44,2%)	22 (33,8%)	17 (28,3%)	39 (31,2%)
в том числе по кол-ву препаратов:						
1	22 (23,6%)	13 (16,0%)	35 (20,1%)	13 (20,0%)	5 (8,3%)	18 (14,4%)
2	19 (20,4%)	11 (13,6%)	30 (17,2%)	6 (9,2%)	8 (13,3%)	14 (11,2%)
3	5 (5,4%)	6 (7,4%)	11 (6,3%)	2 (3,1%)	4 (6,7%)	6 (4,8%)
4	1 (1,1%)	0	1 (0,6%)	1 (1,5%)	0	1 (0,8%)
Не достигнуто	24 (25,8%)	32 (39,5%)	56 (32,2%)	24 (36,9%)	30 (50,0%)	54 (43,2%)
в том числе по кол-ву препаратов:						
1	8 (8,6%)	14 (17,3%)	22 (12,6%)	8 (12,3%)	13 (21,7%)	21 (16,8%)
2	8 (8,6%)	10 (12,3%)	18 (10,3%)	8 (12,3%)	9 (15,0%)	17 (13,6%)
3	7 (7,5%)	6 (7,4%)	13 (7,5%)	7 (10,8%)	6 (10,0%)	13 (10,4%)
4	1 (1,0%)	2 (2,5%)	3 (1,7%)	1 (1,5%)	2 (3,3%)	3 (2,4%)

не снижало КЖ пациентов группы в целом. Однако у лиц, не достигших АДцел., по мере наращивания интенсивности медикаментозной терапии КЖ снижалось существенно как в социальной, так и физической сфере — шкала PF и суммарный физический компонент КЖ ($p < 0,05$). Это может означать, что у лиц, не достигших АДцел., увеличение интенсивности медикаментозной терапии не только не эффективно в плане снижения АД, но и способствует снижению КЖ, особенно в физической и социальной сферах. Таким образом, для лечения пациентов с АГ, у которых при медикаментозном лечении не достигнуто АДцел., необходимо дополнительно использовать иные методы воздействия, помимо медикаментозных.

Фенотипы H2 и H3 не имели значимых различий по всем параметрам КЖ внутри фенотипа при использовании одного и более препаратов; при фенотипе H0 применение второго препарата ухудшало КЖ по шкалам PF, GH и социальному компоненту КЖ относительно пациентов этого фенотипа, получавших один препарат ($p < 0,05$).

Фенотипы D2 и D3 при назначении двух препаратов демонстрировали ухудшение КЖ относительно пациентов этого же фенотипа, получавших один препарат: в D2 — по физическим составляющим BP и интегральному физическому компоненту ($p < 0,05$), в D3 — по шкале BP — телесная боль ($p < 0,05$).

Использование трех-четырёх препаратов не было связано с дальнейшим снижением КЖ как в классах H2, H0 и H3, так и в D2 и D3.

Таким образом, количество назначенных антигипертензивных средств отражалось на КЖ пациентов с АГ в зависимости от фенотипа, определяемого по параметрам АД в виде ИСМГ разных типов и классов. При медикаментозной терапии добавление второго препарата сопряжено с ухудшением КЖ, особенно у пациентов с типом D, и в первую очередь с фенотипом D2. У пациентов с типом H усиление медикаментозной терапии (увеличение количества принимаемых лекарственных средств) не сопровождалось значимым ухудшением КЖ, хотя и не увеличивало частоту достижения АДцел.

З а к л ю ч е н и е

Среди амбулаторных пациентов с АГ на фоне длительной антигипертензивной терапии преобладали гемодинамические типы H (53,6%)

и D (46,3%). Преобладающими гемодинамическими классами были гипертензивные — H3 (37,1%) и D3 (34,3%). Класс S3, крайне редкий в популяции, имел 1 пациент из группы. Прочие фенотипы были представлены нормотензивными классами — H2 (4,1%), H0 (11,0%) и D2 (12,0%).

У пациентов с типами D и H выявлены статистически значимые различия по таким клинико-демографическим показателям, как возраст и степень АГ: тип D сопряжен с более высокой степенью АГ и с более старшим возрастом — 62,5 [52,0—72,5] и 56,0 [47,0—68,0] лет в типе H ($p < 0,05$).

КЖ пациентов с типом D было более низким, чем с типом H, как у мужчин, так и у женщин, хотя статистически значимо отличалось только по шкале PF.

Среди пациентов с типом D было достоверно больше лиц, не достигших при лечении целевого АД ни по САД, ни по ДАД: 33 (40,7%) человека; при типе H таковых было только 24 (25,8%) пациента ($p = 0,036$). Существенно ухудшалось КЖ у лиц, не достигших АДцел. при лечении, по сравнению с пациентами, достигшими АДцел.: у лиц с типом D — по большинству шкал (PF, RP, EW, GH, HC), суммарному физическому компоненту и по общему уровню КЖ относительно лиц с данным типом, достигших цели; у лиц с типом H — только по физическим составляющим КЖ (PF, RP и по суммарному физическому компоненту).

Пациенты нормотензивных классов (D2, H2 и H0 совокупно) имели достоверно лучшее КЖ по шкалам EW и SF по сравнению с пациентами гипертензивных классов (D3 и H3 совокупно). Иными словами, отрицательное влияние на КЖ оказывал в первую очередь фактор повышенного АД, то есть неэффективность терапии в плане достижения АДцел.

У лиц с типом D частота достижения и недостижения АДцел. была одинаковой и не зависела от количества назначенных лекарственных средств, тогда как при типе H лечение одним-двумя препаратами достоверно чаще сопровождалось достижением АДцел., чем его недостижением. Увеличение количества принимаемых препаратов до двух в группе наблюдения в целом сопровождалось статистически значимым снижением КЖ по большинству параметров — PF, BP, GH, по интегральным физическому и социальному компонентам,

а также по общему уровню КЖ, причем главным образом за счет пациентов с типом D. У пациентов с типом H увеличение количества принимаемых лекарственных средств не сопровождалось значимым ухудшением КЖ. Использование трех-четырёх лекарственных средств не приводило к дальнейшему снижению КЖ как в группе в целом, так и при типах D и H, хотя и не увеличивало частоту достижения АДцел.

Таким образом, индивидуальные особенности кровообращения пациентов с АГ (гемодинамические фенотипы) влияют на КЖ и частоту достижения АДцел., что следует учитывать при назначении амбулаторного лечения. Пациенты с типом D имеют худшие параметры здоровья, включая КЖ, по сравнению с типом H, особенно женщины. При этом типе гипотензивная медикаментозная терапия достоверно реже приводит к достижению АДцел. (независимо от количества назначенных лекарственных средств), а недостижение АДцел. у пациентов с этим типом, так же как и увеличение количества принимаемых препаратов, сопровождается значительным ухудшением их КЖ. Это означает, что все пациенты с гемодинамическим типом D особо нуждаются в комплексном амбулаторном лечении, включающем не только гипотензивную терапию известными рекомендованными препаратами, но и немедикаментозные методы лечения (физиотерапия, лечебная физкультура, психотерапия и др.), а также адъювантные лекарственные средства (влияющие на сосудистую жесткость, на психоэмоциональное состояние и др.).

Пациенты с типом H, не достигнувшие АДцел. при приеме одного-двух препаратов, также нуждаются в дополнении стандартных медикаментозных методов снижения АГ другими лечебными вмешательствами, в первую очередь немедикаментозными.

Контактная информация:

Хурса Раиса Валентиновна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск.

Сл. тел. +375 17 277-27-95.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Р. В. Х.

Сбор и обработка материалов: И. Л. М.

Статистическая обработка данных: Р. В. Х., И. Л. М.

Написание текста: Р. В. Х., И. Л. М.

Редактирование: Р. В. Х.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Novik A. A., Ionova T. I. *Guide to the study of the quality of life in medicine, 2nd ed.*: Moscow: OLMA Media grupp; 2007: 320 s. (in Russian)
2. Gridin S. A., Povetkin, S. V. *A comparative assessment of the impact of free and fixed combinations of hypotensive remedies on the quality of life of patients with arterial hypertension at high and very high risk of cardiovascular complications. Kardiologiya. 2016; 3: 25—9. (in Russian)*
3. Radchenko G. D., Marcovenko, Yu. M., Sirenko Yu. N. *Quality of life of patients with arterial hypertension in outpatient phase (6 months study results). Arterialnaya gipertenziya. 2012; 2 (22): 59—72. (in Russian)*
4. Saviitsky N. N. *Biophysical basis of circulation and clinical hemodynamic study methods. Moscow: Meditsina; 1974: 307 s. (in Russian)*
5. Kushakovskiy M. S. *Essential hypertension (hypertensive disease). The causes, mechanisms, clinic, treatment. 5th ed., supplemented. and revised. St. Petersburg: Foliant; 2002: 416 s. (in Russian)*
6. Arinchin N. I. *Types of self-regulation of circulation and extracardiac mechanisms of hemodynamics: tez. dokl. rabochih soveshch., Minsk, 9—10 okt. 1984 g. i 4—6 fevr. 1992 g. Minsk: Nauka i tekhnika; 1991: 76 s. (in Russian)*
7. Khursa R. V., Voytikova M. V. *Classification of hemodynamic states according to regression analysis of blood pressure parameters. Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya. 2013; 2: 27—35. (in Russian)*
8. Voytikova M. V., Voitovich A. P., Khursa R. V. *Application of data mining for classification of hemodynamic states. Vrach i informatsionnye tekhnologii. 2013; 1: 32—41. (in Russian)*
9. Mesnikova I. L. *Methods of evaluating the quality of life of patients and of persons with disabilities adapted to the conditions of the Republic of Belarus: Metod. Rekomendatsii. Bel. gos. med. un-t. Minsk; 2005: 20 s. (in Russian)*
10. Khursa R. V. *Pulse blood pressure: the role in hemodynamics and application possibilities in functional diagnostics. Meditsinskie novosti. 2013; 4: 13—9. (in Russian)*
11. Khursa R. V., Mesnikova I. L. *Medical therapy of arterial hypertension and new targets for exposure. Lekarstva — cheloveku. Sovremennyye problemy farmakoterapii i naznacheniya lekarstvennykh sredstv: materialy II Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (28—29.04.2018) /v 2 tomakh. Kharkov: NFaU. 2018; 1: 243—50. (Seriya «Nauka»). (in Russian)*
12. Mesnikova I. L., Khursa R. V., Romanenko Z. V. *The quality of life of patients with arterial hypertension in ambulatory conditions. Belorusskiy meditsinskiy zhurnal. 2007; 1: 97—100. (in Russian)*

Поступила 29.06.18.



ДАЙДЖЕСТ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1125. Оказание стационарной помощи детям. Справочник предназначен для врачей-педиатров, обеспечивающих оказание медицинской помощи детям раннего возраста. Он является частью серии публикаций и материалов проекта ВОЗ «Интегрированное ведение болезней детского возраста». В основу приведенных в руководстве клинических рекомендаций положены результаты современных исследований, выполненных экспертами по конкретным разделам педиатрии. Изложенные в справочнике рекомендации любая страна может адаптировать с учетом своих материальных и организационных возможностей.



1126. Руководство по оказанию неотложной помощи при травмах. Содержит рекомендации для достижения мировых стандартов в области оказания травматологической помощи, которые смогут стать доступными для каждого человека. В руководстве приводится перечень доступных методов обследования и лечения, которые можно использовать независимо от экономического состояния здравоохранения. Авторы попытались определить человеческие (подбор и обучение персонала) и материальные ресурсы (инфраструктура, оборудование и снабжение), необходимые для оказания травматологической помощи. По их мнению, улучшение организации и планирования оказания травматологической помощи приведет к повышению ее качества, а значит и к более эффективному лечению при минимальном увеличении материальных затрат.



1127. Reducing Maternal Mortality in the United States. Сокращение материнской смертности в Соединенных Штатах. Ежегодно в Соединенных Штатах более 700 женщин умирают от проблем, связанных с беременностью и родами, и у более 50 000 женщин возникают опасные для жизни осложнения. Материнская смертность в Соединенных Штатах с 2000 по 2014 г. удвоилась — с 9,8 до 21,5 случаев на 100 000 живорожденных. При этом, по данным ВОЗ, в 157 из 183 стран отмечено снижение материнской смертности. Сохраняются большие расовые, этнические, социально-экономические и географические диспропорции. Афроамериканки почти в 3 раза чаще умирают от осложнений, связанных с беременностью и родами, по сравнению с белыми женщинами (56,3 против 20,3 случая материнской смертности на 100 000 живорожденных в 2013—2014 гг.), причем указанный разрыв сохраняется в течение десятилетий. Авторы отмечают, что в настоящее время ни одна женщина не должна умирать от осложнений, связанных с беременностью и родами. Они делают вывод о том, что сокращение и достижение нулевой материнской смертности в США потребует анализа каждого летального исхода, обеспечения качества и безопасности ухода за беременными и улучшения здоровья женщин на протяжении всей их жизни.



1128. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Лечение пациентов с атеросклеротическим повреждением сонной и позвоночной артерий: рекомендации по клинической практике Европейского общества сосудистой хирургии. Руководство предназначено для сосудистых хирургов, неврологов, ангиологов, врачей первичной медико-санитарной помощи, кардиологов и интервенционных радиологов. Несмотря на то что клинические рекомендации имеют доказательную базу, они не должны рассматриваться как юридический стандарт оказания медицинской помощи. Клинические протоколы подразумевают, что при выборе лечения у конкретного пациента необходимо применять индивидуальный подход, а также учитывать имеющиеся возможности учреждения (наличие оборудования) и опыт работающих в нем специалистов.



1129. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. Клинические рекомендации по интубации трахеи у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии. Описанный в руководстве комплексный подход для оптимизации обеспечения оксигенации, контроля проходимости дыхательных путей и интубации трахеи у пациентов является результатом работы национального проекта Королевского колледжа анестезиологов. Авторы подчеркивают, что невозможно повысить эффективность лечения только применением новых медицинских изделий или улучшением материально-технической базы без слаженной, осознанной работы медицинского персонала. В достижении результата важную роль играет командная работа, планирование и коммуникации во время проведения процедуры. Предлагается алгоритм с четко прописанными пошаговыми рекомендациями, который структурирует элементы выполнения интубации. Подчеркивается важность ограничения попыток повторения манипуляций, быстрого распознавания невозможности достижения желаемого результата и перехода на следующий этап алгоритма.



1130. Is US Medical Care Inefficient? Эффективна ли медицинская помощь в США? Финансовые медицинские расходы на душу населения в США примерно вдвое превышают таковые в Великобритании, но ожидаемая продолжительность жизни почти на 3 года ниже. В статье ставится вопрос об эффективности американской системы здравоохранения. Проведен анализ корреляции качества медицинского обслуживания и ожидаемой продолжительности жизни. Указывается, что уровень бедности в США составляет 17% (в Великобритании — 10%). В стране отмечается высокая частота случаев огнестрельных ранений (в 2015 г. смертность от огнестрельного оружия составила 11 на 100 000), многие из оставшихся в живых после огнестрельных травм требуют длительного медицинского ухода и становятся инвалидами. Зафиксирован высокий уровень попыток самоубийств и случаев нелетальных автомобильных аварий. В США 70% взрослого населения страдают ожирением или избыточным весом (54% среди других 10 стран с высокими доходами). В то же время в США проводится на 80% больше операций по замене коленного сустава, чем в Великобритании, отмечается более низкая 30-дневная смертность после острого инфаркта миокарда, меньше количество врачебных ошибок (количество инородных тел, связанных с хирургическими вмешательствами). Для США характерна большая частота выполнения кесарева сечения (на 32%) и более частое (на 44%) использование МРТ, которые, по мнению специалистов, должны быть сокращены. Авторы делают вывод о том, что низкая, по сравнению с другими странами с высоким уровнем доходов, ожидаемая продолжительность жизни в Соединенных Штатах не свидетельствует о неэффективности медицинской помощи. Вероятнее всего, это связано с нерациональной организацией распределения ресурсов в системе здравоохранения США.





Ю. К. АБАЕВ

ПОСЛЕДНИЙ ЛЕЙБ-МЕДИК РОССИЙСКОГО ИМПЕРАТОРА

Кратко освещен жизненный путь и нравственный подвиг Евгения Сергеевича Боткина — последнего лейб-медика российского императора Николая II.

Ключевые слова: *Е.С. Боткин, лейб-медик, нравственный подвиг.*

The article depicts in short the life and the ethical act of heroism of E. S. Botkin, the last physician in ordinary to Nikolai II, the Russian emperor.

Key words: *E. S. Botkin, physician in ordinary, ethical act of heroism.*

HEALTHCARE. 2018; 10: 69—72.

LAST PHYSICIAN IN ORDINARY TO RUSSIAN EMPEROR

Yu. K. Abayev

Боткины — одна из самых известных русских фамилий, многие представители которой сыграли заметную роль в истории и культуре XIX — начала XX века. Проявив себя на самых разных поприщах (медицина, наука, промышленность, искусство), некоторые из них достигли не только всероссийской, но и европейской славы. Однако насколько хорошо известен врач Боткин-старший, настолько незаслуженно забыт врач Боткин-младший.

Евгений Сергеевич Боткин родился в 1865 г. в Царском Селе и был четвертым ребенком в семье выдающегося терапевта, основоположника функционального направления в отечественной медицине Сергея Петровича Боткина (1832—1889), лейб-медика Александра II и Александра III. Финансовое благополучие рода Боткиных было заложено предпринимательской деятельностью деда Евгения Сергеевича — крупного чаеоторговца, представителя именитого московского купечества Петра Кононовича Боткина. Процент от торгового оборота, предназначенный каждому из его многочисленных наследников (25 детей от двух браков), позволял выбирать дело по душе, заниматься самообразованием и вести жизнь, не обремененную финансовыми заботами.

Дом Боткиных, благодаря старшему сыну Петра Кононовича, успешному купцу и вместе с тем видному литератору Василию Петровичу, не только был причислен к «самым образованным купеческим домам», но и стал одним из очагов московской культуры. Здесь гостили Н. В. Гоголь, В. Г. Белинский, А. И. Герцен, И. С. Тургенев, Л. Н. Толстой, Н. В. Станкевич,

Претерпевший же до конца спасется.

Мф. 24:13

М. А. Бакунин, историк Т. Н. Грановский, актеры М. С. Щепкин, П. С. Мочалов. Боткины состояли в родстве с поэтом А. А. Фетом, известными коллекционерами П. М. Третьяковым и С. И. Щукиным. На знаменитые боткинские субботы собирались профессор Военно-медицинской академии (ВМА), писатели, музыканты, художники, среди них И. М. Сеченов, М. Е. Салтыков-Щедрин, А. П. Бородин, М. А. Балакирев, В. В. Стасов, Н. М. Якубович.

Атмосфера в семье и домашнее воспитание сыграли большую роль в формировании личности Евгения Боткина. Именно здесь были заложены трудолюбие, нравственные принципы сострадания, человеколюбия и помощи ближнему. Уже в детские годы в его характере проявились такие качества, как скромность, доброе отношение к окружающим, неприятие насилия. Петр Сергеевич Боткин в книге «Мой брат» писал: «С самого нежного возраста его прекрасная и благородная натура была полна совершенства... Всегда чуткий, из деликатности, внутренне добрый, с необычайной душой, он испытывал ужас от любой схватки или драки... Он, по обыкновению своему, не участвовал в наших поединках, но, когда кулачный бой принимал опасный характер, он, рискуя получить травму, останавливал дерущихся. Он был очень прилежен и смышлен в учебе».

Начальное домашнее образование позволило Евгению поступить сразу в 5-й класс гимназии, где проявились его блестящие способности в естественных науках. После окончания

гимназии, в 1882 г. юноша поступил на физико-математический факультет Санкт-Петербургского университета, однако пример отца и увлечение медициной оказались сильнее и через год он переходит на подготовительное отделение ВМА. В год смерти отца (1889) Евгений Сергеевич успешно окончил академию третьим в выпуске, удостоившись звания лекаря с отличием.

Врачебный путь Е. С. Боткина начался в январе 1890 г. с должности врача-ассистента Мариинской больницы для бедных. В декабре 1890 г. на собственные средства он едет за границу, где изучает устройство больниц, работает в ведущих клиниках. После возвращения из Европы в 1892 г. Евгений Сергеевич приступил к работе врачом придворной капеллы, а с 1894 г. продолжил исполнение врачебных обязанностей в Мариинской больнице. Наряду с клинической практикой занимался научным поиском, основным направлением которого было выяснение сущности процесса лейкоцитоза и защитных свойств форменных элементов крови. В 1893 г. он блестяще защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицины на тему: «К вопросу о влиянии альбумоз и пептонов на некоторые функции животного организма». Официальным оппонентом был И. П. Павлов.

В 1895 г. Е. С. Боткина с научной целью командировали в Германию. Два года он проводит в клиниках Гейдельберга и Берлина, посещает лекции, работает под руководством известных немецких профессоров. Научные труды и отчеты о заграничной командировке публикует в «Больничной газете Боткина» и «Трудах общества русских врачей». В 1897 г. Е. С. Боткина избирают приват-доцентом ВМА.

После начала Русско-японской войны (1904—1905) Евгений Сергеевич добровольцем отправился на фронт. Несмотря на высокую должность начальника медицинской службы Российского общества Красного Креста в Манчжурской армии, часто находился на передовых позициях, показал себя не только хорошим организатором и прекрасным врачом, но также храбрым и мужественным человеком. «За отличие, оказанное

в делах против японцев» награжден несколькими боевыми орденами. Скорбные мысли вызвала у патриота позорная война: «Удручаюсь все более и более ходом нашей войны, и потому больно... что целая масса наших бед есть результат отсутствия у людей духовности, чувства долга, что только мелкие расчеты становятся выше понятий об Отчизне, выше Бога». У него тяжелое предчувствие: «Что-то будет у нас в России! Бедная, бедная родина!» Свое отношение к войне Евгений Сергеевич выразил в книге «Свет и тени Русско-японской войны 1904—1905 гг.». Эта книга привела его к должности лейб-медика императорской семьи.



Осенью 1905 г. Е. С. Боткин возвратился в Санкт-Петербург и приступил к преподавательской работе в ВМА. В 1907 г. он назначен главным врачом общины Святого Георгия. Пациентами общины были люди из беднейших слоев общества, однако врачи и обслуживающий персонал подбирались с особой тщательностью. Среди георгиевцев царило такое во-

одушевление и желание помогать страждущим, что их иногда сравнивали с первохристианской общиной. Должность главного врача могла быть доверена только высоко нравственному человеку, поэтому приглашение Евгения Сергеевича в это учреждение свидетельствовало не только о высоком профессиональном авторитете, но также о христианских добродетелях и добропорядочной жизни.

В 1907 г. царская семья осталась без лейб-медика. Кандидатура нового врача царской фамилии была названа самой императрицей. Александра Федоровна после прочтения книги Е. С. Боткина о Русско-японской войне никого другого в качестве врача императорской фамилии видеть не хотела. 13 апреля 1908 г. Евгений Сергеевич стал лейб-медиком, повторив карьерный путь своего отца. Семью царя обслуживал большой штат врачей (хирурги, акушеры, окулисты, дантисты) значительно более титулованных, чем скромный приват-доцент ВМА, но доктора Боткина отличали нечастый талант клинического мышления и еще более редко встречающееся чувство искренней любви к своим пациентам.

В обязанности лейб-медика входило лечение всех членов царской семьи, но главным объектом врачебных усилий был царевич Алексей, родившийся с фатальным в то время заболеванием — гемофилией. Именно с ним проводил Евгений Сергеевич большую часть своего времени, при угрожающих состояниях днями и ночами не отходя от постели цесаревича. Окружая его заботой и вниманием, он отдавал ему все тепло своего щедрого сердца, но улучшение состояния наследника обычно приписывали не ему, а Г. Распутину. Дочь Боткина Татьяна вспоминала: «Григорий Распутин не нравился отцу. Он понимал всю опасность такой персоны для России. Распутин произвел на него впечатление мужика, который довольно фальшиво пытался играть роль „старца“».



Цесаревич Алексей и доктор Боткин у Федоровского собора

Евгений Сергеевич искренне привязался к членам царской семьи, не раз говорил домочадцам: «Своей добротой они сделали меня своим рабом до конца дней моих». Однако их отношения не всегда были гладкими и безоблачными, что объяснялось принципиальностью Боткина, который при всей своей преданности никогда не был слепым исполнителем чужой воли и не шел на компромисс в вопросах нравственности. Так, отказ от него получила императрица на просьбу осмотреть на дому Г. Распутина. В ответ на ее пожелание Е. С. Боткин заявил: «Оказать медицинскую помощь любому — мой долг. Но на дому такого человека не приму». Это вызвало неприязнь у Александры Федоровны. Тем не менее при всех перипетиях в отношениях с царственными особами доктор Боткин был влиятельным человеком в царском окружении. Высокий крепыш с добрым взгля-

дом и коротко остриженной бородкой, Евгений Сергеевич держался особняком, был немногословен, сдержан, не распространял сплетен, не участвовал в интригах. Сознывая свою ответственность, как врач и высоконравственный человек никогда в частных беседах не касался здоровья своих высочайших пациентов, сохраняя в тайне тяжелую болезнь цесаревича.

Не была гладкой семейная жизнь Е. С. Боткина. Он не любил парады, охоту, приемы, но как человек свиты, обязан был сопровождать царскую семью в поездках, присутствовать на дворцовых мероприятиях и банкетах, где принимали иностранцев. Доктор был одним из немногих при дворе, кто в совершенстве владел английским, французским и немецким языками. Поздно возвращаясь из дворца, он обделял вниманием своих близких и очень переживал из-за этого. Увлечшись революционными идеями и домашним учителем детей Боткиных, выпорхнула из семейного гнезда жена Евгения Сергеевича. На его попечении осталось трое детей: Дмитрий, Татьяна и Глеб (старший сын Юрий жил отдельно). От отчаяния спасали дети, беззаветно любившие отца. Евгений Сергеевич отвечал тем же, однако ни разу не воспользовался своим положением для создания им особых условий. Моральные убеждения не позволили замолвить слово за сына Дмитрия, хорунжего лейб-гвардии казачьего полка, который с началом Первой мировой войны ушел на фронт и погиб, прикрывая отход разведывательного дозора. Гибель сына, награжденного за героизм Георгиевским крестом, до конца жизни стала незаживающей душевной раной отца.

Вскоре в России произошли события, превосходящие по своим масштабам личную драму. После февральской революции 1917 г. императрицу с детьми заключили под стражу в Александровском дворце Царского Села, впоследствии к ним присоединился и бывший самодержец. Царя и царицу обвинили в государственной измене, обвинение не подтвердилось, однако Временное правительство не пошло на освобождение и приняло решение о высылке царской семьи в Тобольск. Доктору Боткину предложили выбор — остаться с царской семьей или покинуть ее. Евгений Сергеевич, среди немногих приближенных, добровольно последовал за царем в ссылку, хотя должность лейб-медика была упразднена и жалование ему перестали выплачивать. В Тобольске он не только врачевал,



Боткины — Евгений Сергеевич с женой Ольгой Владимировной и детьми (слева направо) Дмитрием, Глебом, Юрием и Татьяной

но и духовно укреплял своих царственных пациентов. Когда отпускали из-под ареста, бесплатно лечил горожан, солдат и крестьян из окрестных сел. В ссылке Евгения Сергеевича навестили дети — Татьяна и Глеб. Впоследствии через Владивосток они добрались до Европы и обосновались во Франции. Потомки Е. С. Боткина до сих пор живут в этой стране.

В апреле 1918 г. царскую семью перевезли в Екатеринбург. Характерный пример: доктор Боткин, страдая от холода и почечной колики, отдал свою шубу княжне Марии, у которой не было теплых вещей. Евгению Сергеевичу в очередной раз предложили оставить царскую семью, однако он, единственный из всех заключенных, зная о скорой казни и имея возможность выбора, предпочел спасению верность присяге. Вот как описал это очевидец: «Видите ли, я дал царю мое честное слово оставаться при нем до тех пор, пока он жив. Для человека моего положения невозможно не сдержать такого слова. Я также не могу оставить наследника одного. Как могу я это совместить со своей совестью? Я остаюсь с царем, господом».

Сохранилось последнее, неоконченное письмо Е. С. Боткина своему другу, написанное накануне расстрела. Он писал: «Я делаю последнюю попытку написать настоящее письмо — по крайней мере, отсюда. Мое добровольное заточение здесь настолько временем не ограничено, насколько ограничено мое земное существование. В сущности, я умер, умер для своих детей, для друзей, для дела. Я умер, но еще не похоронен, или заживо погребен — все

равно, последствия практически одинаковы. Надеждой себя не балую, иллюзиями не убаюкиваюсь, и неприкрашенной действительности смотрю прямо в глаза. Меня поддерживает убеждение, что „претерпевший же до конца спасется” и сознание, что я остаюсь верным принципам выпуска 1889-го года. Если „вера без дел мертва”, то дела без веры могут существовать, и если кому из нас к делам присоединиться и вера, то это по особой к нему милости Божьей. Это оправдывает и последнее мое решение, когда я не поколебался покинуть своих детей круглыми сиротами, чтобы исполнить свой врачебный долг до конца, как Авраам не поколебался по требованию Бога принести Ему в жертву своего единственного сына».

В ночь с 16 на 17 июля 1918 г. царская семья, их приближенные и доктор Боткин расстреляны в подвале дома Ипатьева. Предупредил ли он кого-либо о готовящейся расправе неизвестно, но то, что все казненные были готовы к смерти и встретили ее достойно, отметили даже убийцы в своих воспоминаниях. Христианская смерть мирна, и даже если она насильственна, в ней нет гнева и злобы. Известны строки, написанные одной из дочерей Николая II незадолго до казни: «И в час мучительной кончины / Вдохни в сердца Твоих рабов / Нечеловеческие силы / Молиться кратко за врагов».

За несколько лет до смерти Е. С. Боткин получил титул потомственного дворянина. Для личного герба он избрал девиз: «Верю, верностью, трудом». В этих словах сконцентрированы все жизненные устремления Евгения Сергеевича — глубокое внутреннее благочестие, жертвенное служение ближнему, непоколебимая верность Богу и Его заповедям, верность до смерти.

Смута, охватившая Россию после революции 1917 г., привела не только к падению монархии и крушению империи — рухнули все государственные институты, нравственные принципы словно перестали существовать. Жизнь Евгения Сергеевича Боткина — пример служения врача и свидетельство того, что в эпоху всеобщего помешательства, разгула и вседозволенности можно остаться человеком, верным своему слову, чести и долгу.

Архиерейский собор Русской Православной церкви в 2016 г. принял решение о канонизации и общецерковном прославлении в лике святых врача-страстотерпца праведного Евгения Боткина.



Редакция сочла необходимым обратиться к творческому наследию Е. С. Боткина именно сейчас, когда на фоне прогрессирующей специализации и технизации медицины теряется целостное восприятие пациента, интерес к нему как личности, и опубликовать лекцию «Больные в больнице», с которой Евгений Сергеевич выступил 18 октября 1897 г. перед студентами Санкт-Петербургской Военно-медицинской академии.

ДОКТОР Е. С. БОТКИН

БОЛЬНЫЕ В БОЛЬНИЦЕ*

DR. E. S. BOTKIN

PATIENTS IN A HOSPITAL

Милостивые государи! Перейдя на III курс, где вам предстояло сведения, почерпнутые на первых двух курсах, принести к постели больного человека и, изучая болезни его и способы борьбы с ними, присутствовать при всех ужасах, которыми они сопровождаются, вы, естественно, должны были интересоваться вопросом, как вам подойти к этим больным и как вам с ними обходиться. Правда, вряд ли хоть кому-нибудь из вас не приходилось видеть больных раньше у себя в семье или среди друзей и товарищей, но один больной или целое скопище их — это две совершенно разных величины. И я видел и болезнь, и смерть много раньше, чем в первый раз попал в больничную палату, а тем не менее я до сих пор не могу забыть то тяжелое впечатление, которое произвел на меня вид ряда худых, бледных, измученных лиц, уныло выглядывавших из-под своих одинаковых серых одеял. Все ощущения, переживаемые новичком в анатомическом зале, бледнеют перед видом массового страдания живого человека...

Теперь многие из вас уже, наверное, сами прочувствовали это, так как вы все успели, конечно, перебивать в палатах. Да и на вопрос, как подойти к больным и как с ними обходиться, вы уже имели, несомненно, обстоятельные ответы в тех клиниках, в которых вы занимаетесь. Если же я все-таки позволяю себе вер-

нуться к нему, то только потому, что приглашаю вас наблюдать больных и в больнице.

Строго говоря, клиника — та же больница, и если мы обратимся к греческому языку, который дал нам слово «клиника» от *κλινω* — «лежу», то увидим, что оно вместе с подразумеваемым при нем словом «дом» — *οικια*, т. е. *η κλινχη οχα* — «дом, в котором лежат», есть, собственно, синоним слова «больница». Конечно, клиника — та же больница, но едва ли не всякому поступающему в нее известно и то, что клиника — такая больница, в которой учатся люди, и в которой, следовательно, лечащийся обязан предоставлять свое больное тело на изучение целому ряду чужих для него людей. Правда, обязанность эта при том высокой степени человечном отношении к больным, которым отличается русский врач, лишь в исключительных случаях могла бы оказаться для них тягостной (да и в тех они от нее освобождаются), но пока они убедятся в этом и свыкнутся с мыслью о ней, больные нередко боятся ее.

Не то обыкновенная больница.

Сюда больной приходит как бы к себе: он заболел и нуждается в больничной койке, больничный сбор у него уплачен, и он идет в больницу предъявлять свои права на уход и лечение, отнюдь не собираясь поступаться ими ради чьего-либо интереса. Поступив в больницу,

*Вступительная лекция, читанная в Военно-Медицинской Академии студентам III курса 18 октября 1897 г.; по материалам: Лекции приват-доцента Военно-Медицинской Академии Е. С. Боткина. Выпуск III. СПб: Общество православных врачей Санкт-Петербурга им. свт. Луки (Войно-Ясенецкого); 2014.

он чувствует себя дома, проникаясь сознанием, что не он здесь для кого-нибудь другого, а все остальные люди, кроме больных, существуют для него. И он совершенно прав: конечно, «больница — для больных», и этот девиз должен лечь в основу нашего отношения к ним.

Не думайте, однако, что строгость такого правила сколько-нибудь усложняет эти отношения: если только признаете права больного на покой и на распоряжение самим собой в пределах дозволенного, сообразно с его болезнью, вы никогда не встретите с его стороны отказа ни при желании применить какой-нибудь необычный способ исследования, ни при введении даже какого-нибудь ограничения в его образе жизни, которое потребовалось бы для какого-нибудь специального наблюдения. Напротив даже, если больной убедился, что вы сочувствуете ему, что вы искренно желаете помочь ему и действительно им озабочены, он принимает всю вашу возню около него за новые проявления все той же заботы о нем и бывает вам за это только благодарен. Со временем вы сами убедитесь в этом, а пока поверьте мне на слово и не смущайтесь, когда, засиживаясь у постели своих больных, вы услышите укор: «да пожалейте вы ваших больных, дайте им отдохнуть, ведь они ждут не дождутся, чтобы вы ушли»...

Нет никакого сомнения, что вначале, пока больные к вам не привыкли, они стесняются вашего присутствия в палате. Отчасти дрессированные до нас, отчасти из врожденного чувства деликатности они не позволяют себе при вас не только выйти из палаты, но даже не покинут кровати, в час обеда не станут есть, пока вы не подойдете к ним, в законный для посетителей час — не впустят своих родных, словом, добровольно лишат себя всяких удобств и преимуществ, чтобы только не нарушить тишины и спокойствия, нужных для ваших занятий. Это совершенно правильно, и тишина вам действительно необходима для внимательного исследования. Но объективное исследование, подразумеваемая под ним даже не только постукивание и выслушивание, но и осмотр, и пальпацию, — лишь без применения различных новейших специальных методов — есть самая короткая часть во всем разборе больного, тогда как самая долгая и кропотливая — это расспросы и иногда, если это нужно, подробная запись всех добытых данных. Поэтому, сохраняя полнейшую тишину во время вашего исследова-

ния, больные стеснены лишь очень непродолжительное время, а в то время, когда вы сидите, записываете ваши наблюдения или спрашиваете одного из больных, остальные ничем не помешают вам, если будут понемногу продолжать свои дела, выходить и входить, даже шепотом разговаривать между собою или с родными, словом, если жизнь палаты будет идти своим чередом.

Напротив даже, если хоть клочок из этой жизни будет проходить на ваших глазах, вы будете иметь возможность между делом подметить многое, что в противном случае ускользнуло бы от вашего внимания, но что вам крайне важно знать и ради расширения собственных сведений и опыта, и ради пользы самих больных. Начать с того, что вы увидите больных в их настоящем состоянии, а не в том виде, который они — сознательно или бессознательно — принимают для вас, заметите, кто из них храбрится перед вами, кто, наоборот, жалуется больше, чем следует. Это является совершенно естественным с их стороны, прямым следствием индивидуальных особенностей их характеров, так как и между ними бывают и оптимисты, и пессимисты. Конечно, в целом ряде случаев вы собственным исследованием можете легко проверить показания больного: если он говорит, что у него «отнялись» руки, а по вашей просьбе он двигает ими, — вы его проверили; если он говорит, что не может из-за боли согнуть колена, а при пассивном исполнении этого движения не проявляет особой болезненности, — вы его проверили; если он вам говорит, что желудок его исправен, а в оставленной для вас банке вы находите полужидкую массу, — вы его опять проверили; если он вам рассказывает, что ничего не ест, а в моче его вы находите достаточное количество хлоридов, — вы опять узнали объективную истину, но все же это далеко не всегда возможно. Между тем не для того, чтобы уличить больного в симуляции (хотя может и это случиться), нужно вам знать, например, действительно ли ему так больно, как он это показывает, а для того чтобы, руководствуясь его слишком субъективными показаниями, не поступить ему же во вред.

У вас лежит, например, больной, страдающий раком печени и действительно страдающий. Раз на операцию рассчитывать нельзя, вы, сознавая всю свою беспомощность перед беспощадным недугом, отлично понимаете, что вам

осталась только одна задача — облегчать эти страдания, которых вы обречены быть непременным свидетелем. Вы знаете также, что не в вашей воле ни удлинить, ни ускорить течение этой жестокой болезни и что предсказать длительность ее вы можете лишь приблизительно, и то тогда, когда она ближе к концу и уже успела показать скорость своего движения. Поэтому, мысленно распределив в известном последовательном порядке весь арсенал ваших болеутоляющих средств, вы поневоле начинаете с того, что скупитесь на них и даете сперва менее сильные и такие, которые вы можете давать в течение более продолжительного времени. Теперь вам предстоит наблюдать, достигают ли ваши средства своей цели. Назначив, скажем, первое из них, вы ведь не ожидаете, что сразу уничтожили боль, которую совсем уничтожить нельзя, и больной действительно на другой день после вашего нового назначения продолжает на нее жаловаться. Но меньше ли болит у него, чем накануне, или так же? Когда вы подходите к больному, он, естественно, исполнен тяготой своих страданий; ведь каждый раз, что у него где-нибудь защежит, он вспомнит о вас: «Вот надо доктору рассказать»; с раннего утра, когда вы еще спите, он уже ждет вашего прихода, считает часы и минуты, оставшиеся до него, и, дождавшись, не может, конечно, не излить своих жалоб в самых горьких словах; он, как и вчера, сидя, скорчившись на своей постели, поддерживая руками свой больной живот, покачивается из стороны в сторону и так же жалуется, что не мог спать, не мог даже лежать ни на спине, ни на боках. Вы действительно видели вчера, что он ни на минуту не мог прилечь за все время, что вы находились в палате, и сколько раз вам ни приходилось входить в нее, вы постоянно находили его в том же скорченном положении и слышали все те же стоны. Вы стараетесь успокоить больного, затем начинаете наблюдать и, занятый другими больными, нет-нет да и посмотрите в сторону «рака печени». Вдруг вы замечаете, что он перестал стонать, перестал качаться и сидит спокойно; еще попозже можете заметить, что он даже улегся на бок, а то, пожалуй, и заснул. Вы принимаете все эти хорошие признаки к сведению и, когда перед вашим окончательным уходом из палаты больной опять умоляет вас дать ему другое лекарство, от которого бы ему стало легче, вы уже в силах и вправе уговорить его

потерпеть и с верой убеждаете, что завтра, когда он еще несколько раз повторит назначенное средство, ему станет от него лучше. На другой день и больной уже заметил улучшение: он мог спать, лежал на обоих боках и т. д.

Но пройдет еще день-другой и средство перестанет помогать; вы назначите другое, которое придется более или менее скоро сменить третьим и т. д.; словом, вы понемногу будете расходовать ваш запас, но лишь очень осмотрительно и медленно. Между тем, если бы вы поторопились менять ваши назначения по первому недовольству больного, вы очень скоро уперлись бы в триария, в подкожные впрыскивания морфия, которые вам не только приходилось бы все усиливать, но и учащать, чтобы не мучить больного еще и новыми страданиями, причиняемыми тоской по морфию.

Вы можете оказаться в таком положении не только при неизлечимых, но и при других длительных процессах, и при многих острых заболеваниях именно каждый раз, когда вы лишены возможности судить о ходе болезни по таким объективным данным, получаемым с помощью точной мерки, как, например, температура, пульс, вес, количество и качество мочи и пр., которые, словом, мы можем выразить числами. Вы сами легко себе представите, что если у вашего больного, положим, порок сердца и в настоящий момент вся беда его заключается в том, что деятельность его больного сердца расстроилась, наступило так называемое расстройство равновесия ее, расстройство компенсации, больной отек, у него накопилась жидкость и в подкожной клетчатке, и в полости живота, может быть, даже и в плевральных полостях, и в легких, а вес его достиг совершенно ненормальных для него цифр, то, назначив лечение, имеющее целью вывести из организма всю эту застоявшуюся жидкость, вы, разумеется, с наибольшим интересом будете следить именно за падением веса больного, за количеством его мочи, за процентным содержанием в ней белка, за ее удельным весом и т. д., и часто вы, даже не глядя на больного, в состоянии будете с достоверностью сказать, хуже или лучше он себя чувствует и как ему дышится. Но представьте себе тоже сердечного больного, у которого, однако, расстройства компенсации нет, а болезнь выражается припадками так называемой грудной жабы, *anginae pectoris*, приступами жестоких болей, о которых зачастую он один только и знает. Откуда же можете вы узнать и о частоте

этих приступов, и о продолжительности их, и о силе? Исключительно от самого больного. Между тем жалобы его часто так субъективны, что вы иной раз легко потерялись бы в них и не узнали бы, что больше всего облегчало его, если бы не подкрепляли своих данных длительным личным наблюдением.

Вы в таком же положении всюду, где первенствующую роль играют болевые ощущения. Возьмите хотя бы иные длительные формы ревматического поражения суставов, где и температура спадет, и опухоль опадет, а боль все держится — держится неделями, месяцами. Больной уже давно потерял мерку для своих улучшений и ухудшений, и только если вы его хорошо и близко наблюдали, вы не будете метаться от одного средства к другому, а с терпением и стойкостью будете держаться того, которое оказалось наиболее действительным.

Вы в таком же положении и во всех случаях, когда больной не может иметь ясного представления о своем состоянии, не говоря уже о тех, когда сознание его помрачено, и он сам совсем не судья своих ощущений.

Наконец, надо и уметь наблюдать за собой, и чем менее наблюдателен сам больной, тем более необходимо, чтобы врач обладал умением, искусством наблюдать. Приводить вам примеры, которые доказывали бы, как можно повредить больному, положившись, наоборот, на его оптимистическое отношение к своему здоровью, было бы излишним. Всякому известно, как опасно бывает иному больному слишком рано встать, слишком рано поесть или слишком рано выйти на воздух. Я уж не говорю про работу: так как огромное большинство ваших больных — народ рабочий, то у нас и установился обычай не выписывать больного, не узнав предварительно, куда он из больницы отправляется, собирается ли он сейчас же приняться за свою работу, и за какую именно, или он может отдохнуть у себя дома, или у кого-нибудь погостить, или даже уехать в деревню. Все эти домашние обстоятельства имеют огромное влияние на срок, в который вы решитесь уступить просьбе больного о выписке. Между тем причины, по которым больной просится у вас на выписку, бывают так же разнообразны, как разнообразна сама жизнь. То он боится место потерять, если еще дольше будет отсутствовать, то жена захворала и дети остались без присмотра, то попутчик оказался

в деревню ехать, то домой спешить нужно, пока проехать можно, и т. д., и т. д. А иногда вам никаких объяснений не дают, желание больного выписаться является для вас совершенно неожиданным и непонятным, и только после долгих переговоров вам удается догадаться, что у больного была с кем-нибудь в больнице какая-нибудь неприятность, какая-нибудь мелочь, которая взволновала еще неокрепшего человека, но которую вы легко улаживаете и тем предупреждаете неосторожный шаг с его стороны. Часто случается, что больному просто надоедает больница, и он рвется на волю; в таких случаях приходится быть особенно осторожным, если только вы не убеждены сами в том, что ему пора выписаться. Помню такой случай. Полежал у меня больной с несколько затяжной формой инфлуэнцы, поправился и стал проситься домой; температура нормальная, аппетит хороший, отправления кишечника правильные, кашля никакого — отчего бы и не отпустить? Но не нравится мне настроение больного: не весел он, вял, молчалив, большею частью вижу его лежащим в постели... Я оттягиваю выписку, начинаю приставать, отчего он не весел, — он отрекается: «ничего» говорит; исследую его с головы до пят — ничего не нахожу, только придираюсь к тому, что при постукивании область тупого тона, который может быть приписан селезенке, больше нормальной. Проходит день, другой, и мой больной начинает жаловаться на боль в левом боку, дальше больше, температура переходит на подлихорадочные градусы, и у больного с левой стороны развивается сухой плеврит. Замечательно, что с появлением несколько возвышенной температуры и несомненных признаков плеврита настроение больного резко улучшилось сравнительно с тем временем, когда он еще только носил в себе болезнь в инкубационном периоде. Конечно, сухой плеврит — страдание не тяжелое, если можно исключить и заболевание в самом легком, и подозрение на туберкулез; конечно, люди нередко ходят с ним и несут даже свою службу, но никогда мы не можем знать, во что развился бы даже и невинный сухой плеврит, если бы больной, прохворавший все-таки недели полторы-две, попал прямо из теплой благоустроенной больничной обстановки в буквальном смысле слова на улицу. Впоследствии мне пришлось убедиться, что моего больного ожидала именно такая перспектива.

Проверяя таким образом субъективные показания и жалобы больных собственным объективным наблюдением, вам еще строже приходится следить за самим собой. Каждому из вас, несомненно, известно, как легко увидеть то, что хочешь увидеть, как легко поверить тому, чему хочется верить, и как легко подыскать более или менее правдоподобные объяснения тому, чего, по нашему представлению, не должно или не может быть, явлению, которое, так сказать, не стоит в нашей программе. Врач должен постоянно помнить о возможности такого самовнушения и бояться его еще гораздо больше, чем ошибочности показания больного: если врач ошибется не в пользу больного, уступив его просьбам, он будет, конечно, мучиться, но если он сделает такую же ошибку вопреки просьбам больного, на основании собственной самонадеянности и самоуверенности, то она еще во много раз тяжелее ляжет на его душу. С другой стороны, отсутствие или недостаток объективности будет мешать ему находить истинное объяснение наблюдаемым фактам, будет мешать ему поучаться на собственных ошибках и приобретать спасительный опыт, ослепит его, сузит круг его мышления и сильно затормозит его медицинское развитие. И так, из сочетания собственных наблюдений с показаниями больного, должен выводить врач свои заключения.

Если для вас так важен рассказ больного, как бы субъективен он ни был, даже относительно того, что происходит на ваших глазах, то тем большее значение приобретает он тогда, когда нужно собрать сведения о том, что было с больным до поступления его под ваше наблюдение, когда вам нужно добыть так называемый анамнез. Получить обстоятельные и толковые сведения о прошлом от того контингента больных, с которыми нам преимущественно приходится иметь дело в больницах, т. е. от людей совершенно простых и необразованных, представляется задачей иногда очень нелегкой, кропотливой, требующей не только времени, как я уже упоминал вам, но и большого терпения. Больной человек охотно говорит о своей болезни, в чем, я думаю, и вы уже нередко имели случай убедиться, особенно с тех пор, как носите мундир Медицинской Академии, — но редкий говорит о ней толково. Больные, часто лечившиеся и перевидавшие немало докторов, станут закидывать вас, желая подделаться под ваш язык, различными названиями вроде катаров (особенно

излюбленное выражение), малокровий, горячек и т. п.; другие, наоборот, в первый раз, может быть, попадающие на медицинский допрос, с неохотой будут отвечать на ряд ваших, по их мнению, совершенно пустых, ненужных, а иногда и неуместных вопросов; третьи, наконец, постараются рассказать вам все с самого начала и с самыми мельчайшими подробностями. Эта последняя категория больных может казаться самой тяжелой, но я рекомендую ее вам как наиболее поучительную.

Никогда не обрывайте такого больного, пусть он вам действительно все расскажет, с самого начала, как он понимает и настоящие, и предшествующие свои страдания, пусть расскажет и о своих родных — и вы не только приобретете немало важных анамнестических данных, но можете услышать и о разных интересных терапевтических вмешательствах, либо народных, либо наших же врачебных, видоизмененных самой жизнью. Напротив даже, старайтесь, чтобы всякий больной разохотился рассказать вам все, что с ним бывало и что случилось теперь. Понятно, что в этих рассказах может быть и много лишнего, понятно, что иной рассказ мог бы тянуться не час, не два, а целый ряд часов, но если вам и придется укоротить его, вам нужно сделать это так, чтобы вы могли все-таки почерпнуть из него возможно больше важных для вашего больного сведений. Для этого вы должны руководить рассказом, должны направлять его, вам нужно уметь слушать. Умение слушать — это то драгоценное свойство, которое располагает к откровенности, которое заставляет чужих людей нести к вам свои заветные мечты и думы, которое заставляет их выкладывать перед вами свою душу. Вы спросите меня, как приобрести это умение? Для этого необходимо только одно условие: ваше сердечное участие к больному и искренний интерес к его рассказу. Если больной видит, что вы расспрашиваете его из действительного интереса к нему и к его судьбе, то и наименее словоохотливый не откажется поделиться с вами тем, что сам знает; он никогда не обидится, если вы перебеете его, так как ваш новый вопрос докажет ему, что вы слушаете его и хотите слышать еще больше; он всегда поверит вам, если вы скажете, что такая-то подробность не важна, и не подумает, что вы опускаете целый эпизод, которому он придавал значение, исключительно из желания поскорее от него отделаться, — словом, он будет иметь

к вам доверие и потому с терпением ответит и на ряд вопросов, значение которых останется ему непонятым. А для этого ведь тоже нужно терпение, и иногда не меньшее, чем тому, кто спрашивает. Подумайте, в самом деле, сколько различных вопросов вызывает такая обыденная жалоба, как: «болит голова». Головная боль головной боли рознь. Так, вам очень важно знать, болит ли вся голова или только часть ее, болит ли которая-нибудь половина головы или болит затылок, темя, лоб, всегда ли болит одно и то же место головы или это меняется, болит ли она целыми днями сплошь или только в известные часы суток, болит ли она одинаково сильно с утра и до ночи, или имеются часы, когда боль отходит, или когда, наоборот, она ухудшается, повторяются ли эти ухудшения либо улучшения каждый день в одно и то же время или в различное, когда придется, вообще болит ли голова каждый день или через день или то же с неправильными светлыми промежутками и т. д. Или больной скажет вам, например, что у него понос, — это тоже не удовлетворит вас. Вам необходимо знать, как начался этот понос, действовал ли у больного перед тем желудок правильно или у него был запор, сделался ли понос вдруг или развился постепенно; вам необходимо знать и консистенцию испражнений, и вид их, и цвет, и число; нельзя упустить из внимания и время, когда они происходят, так как бывают поносы малярийного происхождения, в определенные часы и т. д.; все эти подробности будут иметь огромное значение при назначении того или другого лечения.

Так приходится разбирать каждый признак, каждое болезненное явление. Вот почему первый расспрос и является таким продолжительным. Но не жалеете этого труда и потраченного на него времени.

Ведь первый расспрос — это вместе с тем и ваше первое знакомство с больным; пусть же он сразу убедится, что все ему близкое вас затрагивает искренно, — это будет хороший фундамент для ваших взаимных отношений. Дальше, как мы уже видели, нам больше приходится самим смотреть и самим следить за всеми подробностями. Здесь, конечно, следует отложить в сторону всякую брезгливость и помнить, что никакое дело, даже самое на вид неприглядное, не может уронить достоинство врача, если он делает его ради пользы больного. Больные понимают это и ценят, а видя ваши хлопоты, охот-

но идут к вам на помощь. Они начинают сами внимательнее следить за собой и тотчас же доносят вам о различных переменах в своем состоянии, о новых явлениях и ощущениях. Они должны только чувствовать для этого свое право обо всем рассказать вам, обо всем попросить, со всем обратиться. Они должны быть уверены, что вы не отнесетесь без внимания ни к одной из мельчайших жалоб их; они должны видеть, что, подходя к их кровати, вы все равно что приходите к частному больному в дом, что пока вы около него, вы всецело заняты им одним, как бы легко он ни был болен.

И не бойтесь избаловать их — именно в больнице для этого наименее подходящие условия: здесь, где в одной палате лежит ряд больных в самых разнообразных периодах болезни, больной более легкий всегда отлично сознает, что более тяжелые требуют в сравнении с ним гораздо больше внимания и ухода, и никогда не станет претендовать на то, что у них вы останавливаетесь по полчаса, а ему даете меньше десяти или пяти минут. Напротив, как только силы начинают к нему возвращаться, он уже старается сам помогать своим товарищам по несчастью, как помогали прежде ему, и с заботливостью прислуживает беспомощным. Наиболее тяжелый больной палаты составляет всегда центр внимания и забот всех остальных, и все больные с вами вместе следят за ним и берегут его. Эта общая забота еще больше связывает вас со всей палатой и всех жильцов ее между собою.

Раз приобретенное вами доверие больных переходит в искреннюю привязанность к вам, когда они убеждаются в вашем неизменно сердечном к ним отношении. Когда вы входите в палату, вас встречает радостное и приветливое настроение, вы чувствуете в ней бодрый и ясный дух; он тотчас же охватывает и вас, и вам поэтому легко его поддерживать. Эта бодрость духа в палате — драгоценное и сильное лекарство, которым вы нередко гораздо больше можете помочь, чем микстурами и порошками. Только сердце для этого нужно, только опять искреннее сердечное участие к больному человеку...

У вас еще непочатый край этого чувства — так не скупитесь же им, приучайтесь широкой рукой давать его тому, кому оно нужно, кому оно по праву принадлежит, и пойдемте все с любовью к больному человеку, чтобы вместе учиться, как быть ему полезными.



ПАМЯТИ ДОЦЕНТА С. П. ЯРОШЕВИЧА

30 ноября 2017 г. после тяжелой болезни перестало биться сердце талантливого педагога и ученого, одного из старейших сотрудников кафедры нормальной анатомии кандидата медицинских наук Ярошевича Станислава Петровича.

Станислав Петрович родился 13 октября 1938 г. в семье крестьянина в прекрасном уголке белорусской земли — на Гродненщине, в д. Вселюб Новогрудского района. Детство было тяжелым, омрачено невзгодами Великой Отечественной войны.

Свой трудовой путь С. П. Ярошевич начал после окончания Новогрудского медицинского училища в 1957 г., когда стал работать рентген-лаборантом Гродненского областного противотуберкулезного диспансера.

Стремление найти свое достойное место в жизни, выбрать специальность по душе привело Станислава Петровича в 1958 г. в Минский государственный медицинский институт (МГМИ). Умный, пылкий студент, обладающий аналитическим складом ума, обратил на себя внимание преподавателей, стал заниматься научными исследованиями.

Первые шаги в науке он сделал на кафедре внутренних болезней МГМИ у профессора И. Д. Мишенкина, а затем в 4-й клинической больнице г. Минска на кафедре профессора Г. И. Сидоренко. Склонность к научной работе, желание углубить свои знания были замечены, и С. П. Ярошевич поступает в аспирантуру (1964—1967) по гистохимии при ЦНИЛ МГМИ. Целеустремленность и большое трудолюбие, настойчивость и самостоятельность дали свои результаты: в 1971 г. Станислав Петрович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Некоторые данные о возрастно-функциональной гистологии



и биохимии коры надпочечников и гипоталамо-гипофизарной нейро-секреторной системы при дозированной физической нагрузке».

После окончания аспирантуры (с 1967 по 1978 г.) С. П. Ярошевич являлся старшим научным сотрудником, а затем заведующим отделом патоморфологии с гистохимией ЦНИЛ МГМИ.

В дальнейшем в течение 39 лет его деятельность была неразрывно связана с кафедрой нормальной анатомии МГМИ (затем — Белорусский государственный медицинский университет (БГМУ)). В 1978 г. Станислав Петрович был принят на должность ассистента, а с 1982 г. до конца своих дней трудился в должности доцента кафедры нормальной анатомии БГМУ. На кафедре анатомии у С. П. Ярошевича раскрылся многогранный талант как педагога и ученого. Увлеченность работой, глубокие профессиональные знания, широкий кругозор и большая эрудиция, умение чувствовать новое, передовое, разносторонность интересов, обаяние привлекало к нему коллег и молодежь.

С. П. Ярошевич был прекрасным лектором, умеющим живо, интересно, творчески преподнести учебный материал, к студентам относился с душевной теплотой, участием, чуткостью.

Профессиональному становлению С. П. Ярошевича способствовали талантливые педагоги МГМИ: В. Н. Чумаков, К. М. Шалай, А. С. Крюк, А. А. Ключарев, П. И. Лобко, А. Т. Олешкевич, С. А. Козей, Д. В. Ковалева.

Научная деятельность Станислава Петровича посвящена ряду актуальных проблем медицины и педагогики высшей школы. Это вопросы морфологии и морфогенеза центральной нервной системы, гистофизиологии желез внутренней секреции, вариантной анатомии внутренних органов и др. Результаты его научных исследований отражены более чем в 150 научных публикациях.

С 1996 по 1999 г. С. П. Ярошевич заведовал кафедрой нормальной анатомии МГМИ. В этот период раскрылись его качества руководителя и организатора учебного процесса. Он был инициатором создания списка анатомических терминов на белорусском языке к Международной анатомической номенклатуре, а также инициатором создания и членом авторского коллектива, составившего и издавшего русско-белорусско-латинский «Анатомический словарь» (1998) и «Анатомия (словарь)» (2016). Особое внимание С. П. Ярошевич уделял этическим аспектам преподавания, участвовал в реализации программы биоэтической подготовки специалистов в системе профессионального медицинского образования, разрабатывал вопросы биоэтического обеспечения преподавания анатомии человека.

Станислав Петрович успешно участвовал в ряде научно-практических конференций и семинаров по биоэтике, проводимых под патронажем ЮНЕСКО. Он являлся соавтором учебных пособий «Биомедицинская этика» (2001, 2002, 2003); «Биоэтика: международные стратегии и приоритеты» (2007); соавтором методических указаний «Формирование профессиональной этики врача в процессе преподавания анатомии человека».

С. П. Ярошевич провел огромную работу по сбору архивных материалов, касающихся истории развития анатомии человека в Беларуси, развитию анатомических музеев, формированию преподавательского состава кафедры нормальной анатомии университета.

Большое значение Станислав Петрович уделял наглядности преподавания анатомии в вузе, он внес существенный вклад в изготовление музейных и учебных препаратов. Им лично и под его руководством изготовлены препараты мышц гортани, сосудов сердца, базальных ядер головного мозга, препараты ствола мозга, смонтированные в емкостях, а также табли-

цы и муляжи по различным разделам анатомии.

В течение 10 лет С. П. Ярошевич руководил научно-исследовательской работой студентов на кафедре нормальной анатомии, успешно прививая им интерес и любовь к науке. Актуальность предлагаемых научных тем, отличающихся оригинальностью и новизной, всегда воодушевляла студентов при проведении исследований, а продуманность и четкая организация работы в сочетании с большой тщательностью и скрупулезностью исполнения приносили замечательные результаты.

Станислав Петрович воспитал не одно поколение врачей и ученых, успехами которых всегда гордился. Плодотворную научную и педагогическую деятельность С. П. Ярошевич успешно сочетал с общественной работой. В течение многих лет он был председателем местного комитета МГМИ, членом Пленума Минского обкома профсоюза медицинских работников, членом Президиума Московского райкома профсоюза медицинских работников, членом Совета лечебного факультета БГМУ.

Заслуги С. П. Ярошевича в научной, педагогической и общественной деятельности отмечены благодарностями и грамотами университета, занесением на Доску Почета. В 1981 г. награжден Почетной грамотой Верховного Совета БССР.

Станиславу Петровичу были присущи такие качества, как интеллигентность, тактичность, трудолюбие, безграничная преданность своему делу, жизнерадостность. Он охотно делился обширными познаниями в различных областях науки и истории Беларуси. Станислав Петрович обладал тонким, мягким юмором, обаянием, искренностью, которые придавали беседам с ним особый интерес. Для коллег и друзей он был надежным товарищем, всегда готовым прийти на помощь, доброжелательным, деятельным, творчески активным до последних дней жизни. Таким он и остается в сердцах и в памяти его учеников, сотрудников, всех, кто имел счастье соприкоснуться с ним в жизни.

*Н. А. Трушель
Г. Е. Конопелько*

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402
220007, г. Минск

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

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь, Ю. В. Граховская

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.10.2018. Тираж 1647 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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